

Klinisch resultaat van routinematige behandeling van patienten met bekkenontsteking en tuba-ovarieel abces in aanwezigheid of afwezigheid van *Mycoplasma genitalium* (MG)

Gepubliceerd: 02-07-2020 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Het primaire doel van de huidige studie is om te onderzoeken of de huidige standaardbehandeling voor PID klinisch effectief is bij patiënten bij wie *Mycoplasma genitalium* (MG) aanwezig is. Een tweede doel van het onderzoek is om te beoordelen of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Mycoplasma-infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54533

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MG-PID

Aandoening

- Mycoplasma-infectieziekten
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

Bekkenontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GGD Amsterdam

Overige ondersteuning: Hologic (kits worden voor dit onderzoek verstrekt), Onderzoeksfonds OLVG en Research and Development Fund OLVG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mycoplasma genitalium, PID, TOA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische uitkomst van PID en / of TOA, gebaseerd op koorts, buikpijn, cervicale leukorroe tijdens speculumonderzoek, pijn bij toucher, andere klinische symptomen en CRP.

Secundaire uitkomstmaten

1. Aanwezigheid en persistentie van MG DNA in vaginale swabs
2. Prevalentie van antibiotische resistentie bij MG positieve patienten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de meest voorkomende en ernstige infecties bij niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare leeftijd is bekkenontsteking, ook in Nederland in het algemeen Pelvic Inflammatory Disease (PID) genoemd. PID wordt veroorzaakt door opstijgende bacteriën en kan worden gecompliceerd door tubo-ovariële abcessen (TOA). Deze TOA's kunnen scheuren en sepsis veroorzaken, wat resulteert in levensbedreigende situaties.

In Nederland wordt bekkenontsteking (PID) empirisch behandeld met ofloxacin / levofloxacin en metronidazol na uitsluiting van Chlamydia trachomatis (CT) en Neisseria gonorrhoeae (NG) als oorzakelijke pathogenen. Talrijke studies impliceren een rol voor Mycoplasma genitalium (MG) bij de ontwikkeling van PID. Een gepoolde schatting van het relatieve risico voor PID indien MG aanwezig is, is 2,14 (95% BI 1,31-3,49). Sommige onderzoeken geven echter aan dat MG geen belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van PID. Bovendien is het niet zeker

of een specifieke behandeling voor MG de uitkomst op korte en lange termijn verbetert. Een recente review beveelt aan dat prospectieve studies evalueren of screeningprogramma's en gerichte behandeling van MG de klinische uitkomst bij vrouwen met PID verbeteren om het volksgezondheidsbeleid voor deze opkomende ziekteverwekker aan te sturen. Niettemin wordt in recente Britse (BASHH) en internationale (IUSTI) richtlijnen aanbevolen bij PID MG-testen te verrichten, inclusief moleculaire bepaling van antimicrobiële resistentie en specifieke behandeling, inclusief partnerbehandeling. Daarentegen bevelen noch de Amerikaanse CDC-richtlijn, noch de Nederlandse NHG, NVOG en multidisciplinaire soa-richtlijnen voor PID-behandeling MG-testen aan in geval van PID. Patiënten met PID zonder NG en CT worden routinematig gedurende 14 dagen behandeld met ofloxacin (2 dd 400 mg po) of levofloxacin (2 dd 500 mg iv), in combinatie met metronidazol (oraal 500 mg 2 dd); of het alternatieve regime bestaande uit een enkele dosis ceftriaxon (500 mg im) voor de behandeling van een mogelijke NG-infectie, gevolgd door doxycycline (oraal 2 dd 100 mg) in combinatie met metronidazol (oraal 500 mg 2dd) gedurende 14 dagen.

Behandeling van MG met de fluoroquinolonen ofloxacin of levofloxacin is waarschijnlijk suboptimaal, aangezien beide antibiotica slechts matig actief zijn tegen MG. Zowel ofloxacin als levofloxacin hebben hogere minimale remmende concentraties (MIC) dan de fluoroquinolon moxifloxacin. De klinische effectiviteit van deze antibiotica voor MG is tot nu toe echter alleen getest voor mannelijke patiënten met urethritis, met een lagere dosering en een kortere behandelingsduur in vergelijking met bovengenoemde schema's (10). De Europese richtlijnen voor MG-infecties bevelen aan om ongecompliceerde MG-infecties te behandelen met azithromycine (po 500 mg op dag één, vervolgens 250 mg op dag 2-5) of josamycine (po 500 mg 3 dd gedurende 10 dagen). De resistentie tegen azithromycine neemt toe en is in veel landen hoger dan 30%. De Europese richtlijnen bevelen aan om ongecompliceerde azithromycineresistente MG-infecties te behandelen met moxifloxacin (po 400 mg gedurende 7-10 dagen). Helaas is ook al resistentie tegen de tweedelijsbehandeling gemeld. Geadviseerde derdelijsbehandeling bestaat uit doxycycline (po 100 mg 2 dd gedurende 14 dagen), maar dit zal MG slechts bij 30% van de patiënten uitroeien. Als alternatief kan pristinamycine (po 1g 4 dd gedurende 10 dagen) worden gebruikt, waarvan de genezingsgraad van macrolideweerstand MG ongeveer 75% is. Noch josamycine noch pristinamycine is geregistreerd in Nederland. De aanbevolen behandeling voor gecompliceerde MG-infecties, zoals PID en epididymitis, is moxifloxacin (po 400 mg dd gedurende 14 dagen).

Als MG een causaal organisme is bij PID, zal een optimale behandeling van MG in PID het uiteindelijke resultaat verbeteren, mogelijk ook met betrekking tot de langetermijngevolgen voor de vruchtbaarheid. Het aantal herinfecties na behandeling van PID zou ook kunnen verminderen als partners op de juiste manier worden behandeld. Grootschalig gebruik van MG-testen verhoogt echter de kosten voor diagnostische testen. Bovendien kan worden verwacht dat zodra MG wordt erkend als een belangrijke ziekteverwekker in PID, inspanningen zullen worden gestart om ook MG te testen en te behandelen bij asymptomatische patiënten

(zowel mannen als vrouwen) met een risico op SOA. Het aantal tests voor MG kan in dat geval gelijk worden aan het aantal tests voor CT, althans voor de heteroseksuele populatie. In 2017 werden 105.000 CT-tests uitgevoerd voor de heteroseksuele populatie in soa-klinieken en waarschijnlijk hetzelfde aantal tests bij huisartsen en andere instellingen. Aangezien bovendien resistentie tegen azithromycine (voorkeursbehandeling buiten PID voor gevoelige MG-stammen) optreedt bij 30-50% van MG-positieve patiënten, zijn aanvullende antimicrobiële gevoeligheidstests vereist tegen extra kosten. Bovendien wordt in geval van MG-infectie een test of cure aanbevolen, waardoor de diagnostische kosten nog meer stijgen. Als ten slotte 10% van alle geteste patiënten MG-positief zal zijn en 50% van hen behandeling met moxifloxacin nodig heeft, hebben 11.000 patiënten mogelijk een behandeling van 10-14 dagen nodig. Bovendien induceert uitgebreide behandeling van MG mogelijk antimicrobiële resistentie bij andere pathogenen. We willen daarom onderzoeken in hoeverre MG-testen en -behandeling klinisch relevant zijn.

Een aanvullende vraagstelling is de effectiviteit van behandeling bij patiënten bij wie geen MG aangetoond is. Bij sommige van hen wordt CT of NG aangetoond, maar bij een groot deel van de patiënten is de verwekker onduidelijk. Met de verzamelde gegevens is het mogelijk de klinische effectiviteit van de therapie te vergelijken tussen groepen met verschillende verwekkers.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de huidige studie is om te onderzoeken of de huidige standaardbehandeling voor PID klinisch effectief is bij patiënten bij wie *Mycoplasma genitalium* (MG) aanwezig is. Een tweede doel van het onderzoek is om te beoordelen of deze behandeling microbiologisch effectief is.

Onderzoeksvragen van deze studie zijn de volgende:

1. Wat is de prevalentie van MG bij patiënten met PID en / of TOA?
2. Wat is de effectiviteit van PID-behandeling volgens NHG / NVOG-richtlijnen voor persistentie van MG?
3. Komt de persistentie van MG in PID overeen met een slechtere klinische uitkomst in PID op dag 14 en 28?
4. Wat is het verband tussen de effectiviteit van de behandeling en de resistentie tegen antibiotica bij MG?

Aanvullende vraag toegevoegd mei 2024:

5. Wat is de klinische effectiviteit van PID-behandeling volgens NHG/NVOG richtlijnen, in relatie met de verwekker van PID?

Onderzoekopzet

Dit prospectieve cohortonderzoek duurt ongeveer 1 jaar. Het onderzoek omvat patiënten met de diagnose PID en / of TOA in de OLVG-ziekenhuizen (beide locaties Oost en West), Meander Medical Center (MC) en Flevo Hospital, en in de

soa-kliniek in Amsterdam.

Alle patiënten met PID en / of TOA zullen worden gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek. Patiënten in de ziekenhuizen zullen routinematig worden behandeld met ofloxacin po (of levofloxacin iv) en metronidazol po volgens de huidige NHG / NVOG-richtlijnen. Patiënten in de soa-kliniek worden behandeld met doxycycline (1 dd 200 mg) en metronidazol, volgens lokale richtlijnen. Ceftriaxon (één enkele dosis van 500 mg im) wordt aan de antibiotische behandeling in de ziekenhuizen toegevoegd wanneer patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen en antibiotica intraveneus worden toegediend; en zal worden toegevoegd in geval van NG-infectie in de soa-kliniek. De behandeling wordt klinisch geëvalueerd. Vaginale swabs, routinematig verkregen voor het testen van CT en NG, zullen ook worden getest op MG. Patiënten wordt gevraagd een dagboek bij te houden waarin ze koorts, pijn en andere klinische symptomen melden. Resultaten van MG-testen worden pas aan het einde van de follow-up op dag 28 met de arts en de patiënt gecommuniceerd.

Op dag 14 worden patiënten gevraagd een uitstrijkje te nemen voor een zelfbemonsteringstest en dit naar het onderzoekslaboratorium te sturen om te testen op microben, waaronder CT, NG en MG. Op dag 28 wordt de patiënt gevraagd voor een controlebezoek om de klinische effectiviteit en de microbiologische MG-effectiviteit te evalueren. Daarnaast kan de klinische effectiviteit van de behandeling van PID bij niet-MG patiënten beoordeeld worden,

Alle monsters die positief zijn voor MG zullen bovendien worden getest op resistentie tegen azithromycine en fluoroquinolonen. Specimens en klinische gegevens die tijdens het onderzoek zijn verzameld, zullen ook anoniem worden opgeslagen in respectievelijk een Biobank en een klinische database, voor mogelijke latere studies met betrekking tot oorzakelijke organismen in PID, zoals bacteriële vaginose gerelateerde pathogenen en *Trichomonas vaginalis*.

Als MG op dag 28 nog aanwezig is, zal de arts beslissen of aanvullende antibioticabehandeling, inclusief partnerbehandeling, noodzakelijk wordt geacht. Patiënten wordt gevraagd om extra controlebezoeken (dag 42 en 56) om de effectiviteit van de alternatieve klinische en microbiologische behandeling van MG te evalueren.

Op dag 1, 3, 5, 7, 14 en 28 (en in geval van aanhoudende MG met start van een nieuwe antibioticabehandeling op dag 29, 31, 33, 35, 42 en 56) wordt aan patiënten gevraagd om pijn, koorts en andere klinische symptomen in een dagboek. Bovendien zal MG worden getest bij het begin van de opname, op dag 14 en 28 (en in geval van persisterende MG op dag 42 en 56) na de diagnose PID. C-reactief eiwit (CRP) zal ook worden bepaald bij opname en op dag 28.

In het geval dat de patiënt onder standaard klinische zorg verslechtert, kan de arts besluiten het behandelingsregime te wijzigen. Indien in deze gevallen noodzakelijk wordt geacht, kan de arts om het resultaat van de MG-test vragen.

Voordat de behandeling wordt gewijzigd, wordt een nieuw vaginaal uitstrijkje genomen voor routinematige diagnostiek en voor MG-testen. Artsen moeten deze verandering in het regime duidelijk melden. In alle andere gevallen wordt het eerste MG-testresultaat bekendgemaakt op dag 28 na de klinische evaluatie van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Belasting geassocieerd met deelname:

- verzameling van een extra vaginaal zelfstaafje op dag 14
- invullen van het dagboek
- Controlebezoek op dag 28 (als de patiënt niet deelneemt, kan dit telefonisch worden gedaan)
- extra vaginaal uitstrijkje en afname van bloedmonsters op dag 28.

Risico's verbonden aan deelname:

- Geen risico's

Voordelen verbonden aan deelname:

- controlebezoek op polikliniek
- bij persistentie van MG en aanhoudende klachten: mogelijkheid van gerichte behandeling

Geen andere belasting/risico nav aanvullende vraag mei 2024, er wordt gebruik gemaakt van reeds verzamelde gegevens

Contactpersonen

Publiek

GGD Amsterdam

Nieuwe Achtergracht 100
Amsterdam 1018WT
NL

Wetenschappelijk

GGD Amsterdam

Nieuwe Achtergracht 100
Amsterdam 1018WT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met bekkenontsteking (PID) of tuba-ovarieel abces (TOA)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschap

Overgevoeligheid voor de routinematig gegeven antibiotica

Onvoldoende kennis van Nederlands of Engels

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2021
Aantal proefpersonen: 120
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL72299.018.19