

Mycoplasma genitalium – en ny utmaning för våra mottagningar

Eva Björnelius, med dr, överläkare, hud-kliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm
 ● eva.berg-bjornelius@sll.se

Mycoplasma genitalium kan orsaka sexuellt överförda infektioner. Den upptäcktes 1980 [1] och är en av de minsta bakterierna som sekvenserats. Den är långsamt växande och mycket svårödlad men kan sedan 1990-talet diagnostiseras med nukleinsyraamplifieringstest (nucleic acid amplification tests, NAAT). Det är inte känt hur lång inkubationstiden är. Då bakterien växer extremt långsamt kan inkubationstiden antas vara längre än vid klamydiainfektion. Bakterien saknar cellvägg och kan därför inte behandlas med betalaktamantibiotika.

Resistensutveckling mot de makrolider och kinoloner som används vid behandling är ett stort och ökande problem världen över [2].

M genitalium är inte anmälningspliktig enligt smittskyddslagen. På svenska STI-mottagningar är M genitalium ungefär lika vanlig som klamydia [3], men nationell statistik saknas. Studier världen över visar varierande prevalens beroende på vilken population som undersöks och vilken diagnostisk metod som används.

En metaanalys visade en prevalens i allmän population varierande mellan 1,3 och 3,9 procent. På grund

»På svenska STI-mottagningar är M genitalium ungefär lika vanlig som klamydia ...«

av för få inkluderade prov från individer över 25 års ålder kunde prevalensen i olika åldersgrupper inte jämföras. I prov från kliniska studier (där både patienter med symtom och utan symtom ingick) påvisades högre prevalenssiffror förutom hos asymtomatiska (kvinnor och män). Prevalensen i gruppen män som har sex med män (MSM) varierade mellan 3,2 och 3,7 procent [4].

Infektion med M genitalium kan vara helt symtomfri och läka ut utan behandling. Symtom och kliniska fynd beror huvudsakligen på uretrit och cervicit. Den liknar i många avseenden infektion med Chlamydia trachomatis.

M. genitalium-infektion hos kvinnor har associerats med salpingit och infertilitet. Fler studier behövs för att bedöma kausalitet och i hur hög grad dessa komplikationer förekommer. Graviditetskomplikationer (missfall, för tidig födsel) är otillräckligt studerade och oftast är M. genitalium-prevalensen låg hos gravida i vår del av världen [5, 6]. Studier av män har tydligt visat att M genitalium är en orsak till icke-gonorroisk

uretrit. I MSM-gruppen har flera studier visat att den vanligaste lokaliseringen av M genitalium är rektalt och att den kan ge proktitsymtom vid högt bakterietal [7].

Sporadiskt har M genitalium rapporterats vid epididymit, konjunktivit och reaktiva artrit. Differentialdiagnoser som ska beaktas är klamydia, gonorré, ospecifik uretrit/cervicit och urinvägsinfektioner.

Diagnostik

Indikation för testning av M genitalium. I ett flertal riktlinjer världen över och i de svenska nationella STI-rekommendationerna från sektionen för venerologi inom SSDV (Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi) avråds från allmän screening för M genitalium. Prevalensen är låg i den allmänna populationen och bland asymtomatiska. En ökande antibiotikaresistens begränsar behandlingsmöjligheterna. Endast ett fåtal läkemedel finns att tillgå, och det verkar rimligt att främst behandla personer med symtom av infektionen.

Patienter med symtom och tecken på en STI (uretrit, cervicit m fl) bör primärt provtas för klamydia, gonorré och M genitalium. Om patienten inte har mycket uttalade symtom kan provsvar inväntas och korrekt antibiotikabehandling ges. Detta kan bidra till att minska onödig/felaktig antibiotikabehandling och till att antibiotikaresistensen minskar.

Sektionen för venerologi rekommenderar provtagning

- vid kliniska tecken på uretrit/cervicit/proktit
- vid kvarstående symtom efter behandling av klamydia eller gonorré om prov för M genitalium inte tagits primärt
- vid utredning av salpingit och epididymit
- av partner (i pågående relation) till patient med M genitalium-infektion.

Provtagning inför invasiva ingrepp som kirurgisk abort rekommenderas om indikation finns för

HUVUDBUDSKAP

- Bakterien Mycoplasma genitalium kan orsaka sexuellt överförda infektioner och är ungefär lika vanlig som klamydia på svenska STI-mottagningar.
- Prova endast för Mycoplasma genitalium vid symtom på sexuellt överförd infektion. Prevalensen är låg i allmän population och hos asymtomatiska.
- Det finns en ökande resistens mot de antibiotika som finns att tillgå. Om behandling måste ges innan provsvar finns – ge doxycyklin 100 mg × 2 i 7 dagar.

STI-provtagning. Frikostig provtagning rekommenderas vid recidiverande bakteriell vaginos, långdragen buksmärta samt vid upprepad urinvägsinfektion, speciellt om urinodling är negativ, vid konjunktivit och reaktiva artrit.

Provtagning görs om möjligt först 10-14 dagar efter misstänkt smittotillfälle på grund av den sannolikt långa inkubationstiden. Provtagning görs som vid klamydia (urinprov från män, från kvinnor prov på vaginalsekret); se lokala provtagningsanvisningar.

Sekretprov kan tas från öga och rektalslemhinna.

Laboratoriediagnostik görs med NAAT, som har hög sensitivitet och specificitet. Kommersiella test där undersökning av makrolidresistens ingår primärt finns nu tillgängliga vid de flesta större laboratorier i Sverige. Dessa test är snabba och känsliga, vilket är väsentligt för att minska onödig antibiotikaförskrivning.

Nuvarande provtagning är sensitiv, men med så kallade transkriptionsmedierade amplifieringstest (transcription-mediated amplification tests, TMA-test) kan cirka 20-25 procent fler infektioner detekteras [3]. Huruvida dessa ytterligare påvisade infektioner är kliniskt relevanta är inte tydligt klarlagt. Bedömning av makrolidresistens går oftast inte att utföra på dessa svagt positiva prov, vilket kan vara ett väsentligt problem för handläggningen av patienterna. TMA-test används nu på flera laboratorier i Sverige.

Test för moxifloxacinresistens finns inte rutinmässigt tillgängliga i Sverige. Testning kan ibland vara relevant vid behandlingssvikt efter behandling med moxifloxacin för att avgöra om det föreligger en reinfektion med en moxifloxacin-känslig stam eller om det finns tecken på resistensmutationer.

Prov för att testa moxifloxacinresistens kan skickas till Statens Serum Institut i Köpenhamn.

Behandling och resistens

M genitalium behandlas i första hand med makroliden azitromycin, som visat bäst behandlingsresultat kliniskt och i studier. En tilltagande resistens begränsar nu användandet. Enligt en prevalensstudie (59 studier från 21 länder analyserades) påvisades en ökning av makrolidresistensen från 10 procent i studier gjorda före 2010 till 51,4 procent år 2016-2017 [2]. Australien hade en makrolidresistens på 18,8 procent före 2010 och på 66 procent 2016-2017, och i Japan var motsvarande siffror 1,2 procent respektive 69,3 procent. Siffror från de nordiska länderna visade makrolidresistens i Norge med 56 procent, i Danmark 50,2 procent, Finland 30,8 procent och i Sverige 13,9 procent.

Resistens mot moxifloxacin, som används vid makrolidresistens (25 studier från 16 länder analyserades), påvisades i 7,7 procent av proven: i Sverige 1,9 procent, i Australien 10,5 procent och i Japan 28,7 procent. I studie gjord av Unemo et al, med data från 2016, rapporterades en makrolidresistens på 18 procent och en moxifloxacinresistens på ca 6,1 procent (andelen resistensmutationer som anges är högre, men troligen ger cirka 40 procent av dessa inte upphov till moxifloxacinresistens) i det svenska materialet [3].

Behandling. Ett flertal riktlinjer världen över har tidigare rekommenderat endosbehandling med azitromycin mot klamydia, M genitalium (där diagnostik finns)

och ospecifik uretrit/cervicit. Eftersom M genitalium är mycket långsamväxande ökar endosbehandling risken för resistensutveckling och spridning av resistent stammar. Tetracykliner (doxycyklin) i klamydiados är inte effektiva som behandling av M genitalium (cirka 30 procent utläkning), men om de ges i avvaktan på provsvar minskar bakteriemängden och därmed risken för att makrolidresistens selektas vid

»Eftersom M genitalium är mycket långsamväxande ökar endosbehandling risken för resistensutveckling och spridning av resistent stammar.«

efterföljande azitromycinbehandling [8].

Riktlinjer i bland annat Australien och Europa rekommenderar nu att behandling med doxycyklin i 7 dagar ges före behandling med azitromycin (olika doseringar används) och före behandling med moxifloxacin (vid makrolidresistens).

I Sverige använder vi doxycyklin som förstahandsbehandling vid klamydia och vid ospecifik uretrit/cervicit. Om behandling behöver ges (vid uttalade symptom) i väntan på provsvar (där test för makrolidresistens ingår för M genitalium) föreslås behandling med doxycyklin i en vecka.

Vid påvisad infektion med makrolidkänslig M genitalium ges tablett azitromycin i 5 dagar: 500 mg × 1 dag 1 och 250 mg × 1 dag 2-5. Behandling med azitromycin ska inte upprepas vid kvarvarande infektion efter den primära behandlingen. Vid makrolidresistens ges tablett moxifloxacin 400 mg × 1 i 7 dagar. Diskussioner pågår om huruvida vi även i Sverige bör förbehandla alla M genitalium-infektioner med doxycyklin.

Aktuell(a) partner behandlas efter provtagning. Råd patienten att avstå från sexuella kontakter de närmaste veckorna efter påbörjad behandling och om symptomen kvarstår. Kontrollprov lämnas 4 veckor efter påbörjad behandling och rekommenderas alltid om patienten har kvarvarande symptom efter behandlingen.

Observera att azitromycin och moxifloxacin kan ge förlängt QTc-intervall med risk för hjärtarytmier. Preparaten ska användas med försiktighet om patienten även behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervall. EKG-undersökning rekommenderas före behandlingen. Förbehandla alltid patienter som behandlas med QTc-förlängande läkemedel med doxycyklin. Patienter med kongenitalt QT-syndrom ska inte behandlas med dessa läkemedel.

Observera också att behandling med fluorokinoloner (exempelvis moxifloxacin) kan ge allvarliga biverkningar. Försiktighet vid förskrivning rekommenderas av Läkemedelsverket och EMA.

Vid samtidig resistens mot azitromycin och moxifloxacin finns ett fåtal licenspreparat att förskriva. I första hand ges preparatet pristinamycin, och förbehandling med doxycyklin rekommenderas.

Läs mer!

Engelsk
sammenfatning på
Läkartidningen.se

Behandling vid komplikationer. Kunskapen om komplikationer och behandling av dessa är otillräcklig. Vid stark misstanke om salpingit och epididymit kan moxifloxacin ges i 14 dagar.

Patienter med behandlingssvikt eller komplikationer bör remitteras till mottagning för sexuellt överförda sjukdomar/venereologisk mottagning. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Jørgen Skov Jensen vid Statens Serum Institut i Köpenhamn har bidragit med värdefulla synpunkter på fakta i artikeln.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21062*

REFERENSER

1. Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: from chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):498-514.
2. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):1302-14.
3. Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M, et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima Mycoplasma genitalium assay, with data on M. genitalium prevalence and antimicrobial resistance in M. genitalium in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(5):533-9.
4. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018;94(4):255-62.
5. Lewis J, Horner PJ, White PJ. Incidence of pelvic inflammatory disease associated with Mycoplasma genitalium infection: evidence synthesis of cohort study data. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2719-22.
6. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):418-26.
7. Horner PJ, Martin DH. Mycoplasma genitalium infection in men. *J Infect Dis.* 2017;216(Suppl 2):S396-405.
8. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of Mycoplasma genitalium infections: a prospective evaluation. *Clin Infect Dis.* 2019;68(4):554-60.

SUMMARY

Mycoplasma genitalium probably as common in Sweden as Chlamydia trachomatis

Mycoplasma genitalium is a common sexually transmitted infection, probably as common in Swedish STI clinics as Chlamydia trachomatis. M. genitalium may cause urethritis in men and and urethritis, cervicitis, pelvic inflammatory disease (PID) and infertility in women. The proportion of PID and its implications need further studies. The prevalence of M. genitalium infection in a general population and in asymptomatic patients is estimated to be low and general screening is not recommended. Antimicrobial resistance is a growing problem. Nucleic acid amplification tests (NAATs) including resistance testing for macrolides are available in Sweden. The first-line treatment in the absence of macrolide resistance is with azithromycin, but not as a single dose. Pretreatment with doxycycline to lower bacterial load and reduce risk of macrolide resistance during treatment is under discussion.