

## **Mycoplasma genitalium**

### **Bakgrund och klinik**

*Mycoplasma genitalium* kan orsaka sexuellt överförbara infektioner. Den är hittills den minsta bakterien som sekvenserats. Den är långsamväxande och mycket svårödlad men kan diagnostiseras med nukleinsyraamplifieringstest (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  $\beta$ -laktamantibiotika. Resistensutveckling mot de makrolider och kinoloner som används vid behandling är ett ökande och stort problem världen över.

På svenska STI-mottagningar är *M. genitalium* sannolikt lika vanlig som klamydia men nationell statistik saknas. Studier världen över visar varierande prevalens beroende på vilken population som undersökts. En metaanalys publicerad 2017 visade en prevalens i allmän population varierande mellan 1,3-3,9 %. I kliniska prover påvisades högre prevalenssiffror förutom hos asymtomatiska (kvinnor och män) och gravida och i MSM-gruppen en prevalens på 3,2 – 3,7 %.

Infektion med *M. genitalium* kan vara helt symtomfri och läka ut utan behandling. Den liknar i många avseenden infektion med *Chlamydia trachomatis*. Uppåtstigande infektioner förekommer men risken för komplicerade infektioner bedöms vara lägre än vid klamydiainfektion. *M. genitalium* hos kvinnor ökar risken för PID (Pelvic inflammatory disease). Bakterien har i studier associerats med infertilitet och graviditetskomplikationer (missfall, för tidig födsel) men fler studier behövs för att bedöma i hur hög grad. Sporadiskt har *M. genitalium* rapporterats kliniskt vid epididymit, konjunktivit och reaktiva artrit.

Symtom och kliniska fynd beror huvudsakligen på uretrit och cervicit samt tänkbara komplikationer. Risk för orogenital smitta bedöms vara låg enligt studier.

*Kvinnor:* varig flytning, mucopurulent cervicit, sveda och klåda i urinröret, mellan- och kontaktblödning, tecken på uppåtstigande infektion och långdragen buksmärta.

*Män:* flytning från urinröret, ibland purulent, sveda och klåda i urinröret, balanit, tecken på epididymit, prostatit och proktit.

*Differentialdiagnoser:* klamydia, gonorré, ospecifik uretrit/cervicit och urinvägsinfektion.

### **Diagnostik**

#### **Indikation för testning av *M. genitalium***

Ökande antibiotikaresistens begränsar behandlingsmöjligheterna av *M. genitalium*. Endast ett fåtal läkemedel finns att tillgå och det verkar rimligt att främst behandla personer med symtom av infektionen.

Rekommendationen är att patienter med symtom och tecken på en STI (uretrit, cervicit m.m.) provtas för klamydia, gonorré och om möjligt för *M. genitalium*. Om patienten inte har mycket uttalade symtom kan nästan alltid provsvar inväntas och korrekt antibiotikabehandling ges. Detta kan bidra till att minska onödig/felaktig antibiotikabehandling och till att antibiotikaresistensen minskar.

Det är viktigt att informera patienten att återkomma vid kvarstående symtom efter behandling av klamydia och gonorré för att utesluta reinfektion och för att provta för *M. genitalium* om det provet inte tagits primärt.

#### **Provtagning rekommenderas:**

- vid kliniska tecken på uretrit/cervicit
- vid kvarstående symtom efter klamydia- eller gonorré-behandling om prov för *M. genitalium* inte tagits primärt
- vid utredning av PID och epididymit
- vid symptomgivande proktit (kan förekomma som enda lokalisering inom MSM-gruppen) där prover för klamydia och gonorré är negativa
- av partner (i pågående relation) till patient med *M. genitalium*

Provtagning inför invasiva ingrepp som kirurgisk abort kan övervägas. Frikostig provtagning rekommenderas vid recidiverande bakteriell vaginos, långdragen buksmärta samt vid upprepade urinvägssymtom (om urinodling är negativ), vid konjunktivit och reaktiva artrit.

#### **Provtagning**

Provtagning görs som vid klamydia.

**Män:** första portionen urin ( $\leq 10$ ml).

**Kvinnor:** självtaget prov, eller provtagning i samband med gynekologisk undersökning, från slidan (vaginalsekret) i transportmedium eller i första portionen urin ( $\leq 10$ ml). Som enskilt prov är prov på vaginalsekret mest känsligt.

Blåsinkubationstid minst 1 timme rekommenderas (säkra data saknas).

Sekretprover kan vid behov tas från öga och rektalslemhinna. Svalgprov rekommenderas inte.

#### **Laboratoriediagnostik**

Diagnostik görs med NAAT som har hög sensitivitet och specificitet. Det är viktigt att makrolidresistensundersökning ingår. Dessa tester är snabba vilket är väsentligt för att minska onödigt antibiotikaförskrivning. Tester för att påvisa resistens mot moxifloxacin finns ännu inte tillgängliga i Sverige. Vid behandlingssvikt efter behandling med moxifloxacin kan prov skickas till Statens Serum Institut i Köpenhamn (Jørgen Skov Jensen).

#### **Mikroskopi**

**Män:** mikroskopi av färgat utstryk från uretra visar som regel högt antal PML (polymorfkärniga leukocyter) dvs uretrit.

**Kvinnor:** kan visa ökat antal PML i utstryk från uretra och cervix men i lägre grad jämfört med män.

#### **Behandling och resistens**

Makroliden azitromycin är det antibiotikum som visat bäst behandlingsresultat kliniskt och i studier. Makrolidresistent *M. genitalium* begränsar nu användandet. I Sverige finns några studier som visat en makrolidresistens på cirka 20 %. Betydligt högre siffror ses i studier från andra europeiska länder (ex.vis Norge och Danmark) och från bl.a. Japan, Kina, Australien, USA och Nya Zeeland. I dessa länder har tidigare azitromycin i engångsdos använts vid behandling av STI. Resistensutveckling ses också mot andrahandspreparatet moxifloxacin.

Tetracykliner i klamydiados ger cirka 30-40 % utläkning vid behandling av *M. genitalium*.

**OBS! Patienter med behandlingssvikt efter behandling med makrolid eller med komplikationer bör remitteras till mottagning för sexuellt överförbara sjukdomar/venereologisk mottagning.**

#### **Behandling av okomplicerad infektion**

Invänta alltid svar på om makrolidresistens föreligger innan behandling ges.

*Azitromycin 1 g som engångsdos skall undvikas – ökar risken för resistensutveckling!*

*Upprepa inte behandling med azitromycin vid kvarvarande infektion efter primär behandling!*

Om behandling behöver ges (vid uttalade symtom) i väntan på provsvar ge tabl. doxycyklin 100 mg x 2 i en vecka – den behandlingen kan sänka "bacterial load" och minska symtomen.

*Rekommenderad behandling är:*

- azitromycin per os 500 mg x 1 dag 1; följt av 250 mg x 1 dag 2-5, s.k. förlängd behandling

Vid makrolidresistens:

- moxifloxacin per os 400 mg x 1 i 7 dagar

Partner i pågående relation behandlas i regel efter provtagning där resistensbestämning finns besvarad. Observera att provet kan visa negativt vid ett lågt bakterieantal.

Vid uteblivet behandlingssvar efter azitromycin och moxifloxacin kan licenspreparatet pristinamycin (Pyostacine) förskrivas. Enligt studier ger den behandlingen 75 % utläkning och förbehandling med doxycyklin ger inte högre utläkning.

- tabl. pristinamycin 500 mg, 1g x 4 i 10 dagar

Vid uteblivet behandlingssvar efter pristinamycin kan behandling med minocyklin (licenspreparat) per os 100 mg x 2 i 14 dagar provas. Även en kombinationsbehandling med licenspreparatet spectinomycin (Trobicin) och doxycyklin kan försöksvis provas (enligt fallrapporter).

Guidelines i flera länder rekommenderar att behandling med doxycyklin 100 mg x 2 i 7 dagar alltid ges före behandling med azitromycin eller moxifloxacin. Detta för att minska risken för resistensutveckling under behandlingen. Dessa länder har en betydligt högre resistensutveckling än i Sverige. Diskussioner förs angående detta men tillsvidare rekommenderar vi i Sverige endast förbehandling vid uttalade symtom i väntan på provsvar och till patienter med QTc-förlängande läkemedel (se nedan under *Observera*).

*Behandling under graviditet*

Behandling kan ges under graviditet men bör om möjligt undvikas under första trimestern.

Azitromycin, moxifloxacin och doxycyklin är klassificerade enligt klass 2 (enligt Janusmedicin Region Stockholm). Användning av doxycyklin från 4:e graviditetsmånaden kan ge missfärgning av tänder hos fostret.

Behandling med Pristinamycin kan övervägas vid makrolidresistens men studier på gravida saknas.

*Behandling vid amning*

Avvakta med behandling om möjligt. Azitromycin och moxifloxacin är klassificerade enligt klass 3 och doxycyklin enligt klass 2 (Janusmedicin Region Stockholm). Pristinamycin skall inte ges under amning.

*Behandling vid komplikationer*

Kunskapen om komplikationer och behandling av dessa är otillräcklig.

Vid PID och epididymit (vid stark misstanke eller vid diagnosticerad *M. genitalium*) kan moxifloxacin per os ges, 400 mg x 1 i 14 dagar, som tillägg till övrig behandling.

*Observera* att azitromycin och moxifloxacin kan ge förlängt QTc-intervall med risk för hjärtarytmier. Preparaten skall användas med försiktighet om patienten även behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet (på "CredibleMeds" uppdateras regelbundet vilka läkemedel som kan ge QTc-förlängning). EKG-undersökning skall göras före behandlingen. Vi rekommenderar förbehandling med doxycyklin för att försöka minska risken för resistensutveckling vid azitromycinbehandling och därmed kunna undvika att ge dessa patienter behandling även med moxifloxacin.

Patienter med kongenitalt QT-syndrom skall inte behandlas med dessa läkemedel.

Moxifloxacin skall inte ges till personer under 18 år enligt FASS. Preparatet kan förskrivas även till yngre enligt kontakt med Karolic (Läkemedelsinformationscentralen, Klinisk Farmakologi, Karolinska).

*Observera* också att behandling med fluorokinoloner (ex.vis moxifloxacin) kan ge allvarliga biverkningar. Försiktighet vid förskrivning rekommenderas av Läkemedelsverket och EMA (European Medicines Agency).

### **Uppföljning**

Kontrollprov lämnas tidigast 4 veckor efter påbörjad behandling och rekommenderas alltid om patienten har kvarvarande symtom efter behandlingen.

### **Anmälan och smittspårning**

*M. genitalium* omfattas inte av smittskyddslagen.

**SSDV/ Sektionen för venerologi och genital dermatologi/ Eva Björnelius 2022**