

Utposten publiserer artikkelserien under denne fellesbetegnelsen. Vi ønsker å sette søkelys på felter av allmennmedisinen som kan virke vanskelige, uklare og diffuse, og som man kanskje ikke lærte så mye om på doktorskolen, men som vi stadig konfronteres med i vår arbeidshverdag. Redaksjonen ønsker også innspill fra leserne.

Mycoplasma genitalium – bare en pille hvis det er

■ **MARIA ROMØREN** • Allmennlege på Nøtterøy, forsker knyttet til Sykehuset i Vestfold/Allmennmedisinsk Forskningsenhet, Oslo

■ **KARI HILDE JUVKAM** • Spesialist i allmennmedisin, allmennlege i Grimstad, veileder i allmennmedisin

■ **HARALD MOI** • Professor emeritus ved universitetet i Oslo, tidligere leder av Olafiaklinikken, Oslo universitetssykehus

Retningslinjer skal være oversiktlige og tydelige, men ofte er virkeligheten betydelig mer komplisert – som for infeksjoner forårsaket av den seksuelt overførte bakterien *Mycoplasma genitalium*. Mange allmennleger har, med god grunn, spørsmål til hvordan man skal håndtere genital mycoplasmainfeksjon i praksis.

Mycoplasma genitalium ble påvist i 1980 og har fått økende fokus de siste årene etter hvert som laboratorietester er blitt tilgjengelige. «Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten» er nylig revidert*. I denne artikkelen tar vi opp noen av problemstillingene som har vært diskutert i arbeidet med retningslinjene.

Målet for diagnostikk og behandling av *M. genitalium* er 1) å forebygge komplikasjoner, 2) å hindre videre smittespredning og 3) å forebygge ytterligere resistensutvikling. Men det er, som for mange områder innen faget, betydelig lettere sagt enn gjort! Det er mye vi ikke vet om genital mycoplasmainfeksjon, blant annet er det diskusjon rundt komplikasjoner og hvor «farlig» det er. Prevalensen er usikker, antakelig noe lavere enn for klamydia. Infeksjonen kan være asymptomatisk eller gi ure-

tritt og cervicitt. Mycoplasmainfeksjon er klart assosiert med bekkeninfeksjon – som igjen er assosiert med infertilitet og kroniske underlivssmerter, og den kan antakelig også gi reaktiv artritt. Men vi vet ikke sikkert hvor stor risiko det er for å få disse komplikasjonene; de fleste tilfeller vil trolig gå i spontan regress uten sekveler. Og videre, vi vet heller ikke om det å teste asymptomatiske eller symptomatiske pasienter kan redusere forekomsten av komplikasjoner. Her gjøres det en del forskning, men det er et vanskelig felt med en rekke metodologiske utfordringer.

Hvem skal testes?

Retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten anbefaler ikke test for *M. genitalium* på asymptomatiske pasienter (1). Når det kommer en pasient på kontoret som ønsker «å bli testet på alt», skal ikke mycoplasmainfeksjon inngå. Norske og europeiske retningslinjer er unisone i å ikke anbefale testing av asymptomatiske pasienter (1, 2).

Men hva hvis laboratoriet gir deg prøvesvar på mycoplasma når du har rekvirert en test på klamydia? Det kan argumenteres både for og imot å behandle en påvist my-

Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten

Genitale infeksjoner

Mykoplasmainfeksjon

Definisjon
Cervicitt, uretritt eller asymptomatisk infeksjon forårsaket av bakterien *Mycoplasma genitalium*.
ICD-kode: U72.0B5

Antibiotikabehandling

Førstevalgsbehandling
Azmithromycin 500 mg x 1 dag 1, 250 mg x 1 dag 2-8

Hvis doxycyklin er gitt for uretritt eller cervicittsymptomer før prøvesvar foreligger, vil dette kun fungere i ca 20-40 % av tilfellene.
Ved vedvarende symptomer anbefales derfor tilleggbehandling med azithromycin ved positiv prøvesvar.
Ved positiv kontroll etter azithromycinbehandling, uten trolig relaps, eller ved påvist makrolidresistens: Maxifloksacin 400 mg x 1 i 7 dager. Både til gravide eller ammende.
(Parskeslives på godkjenningsfristak. Se Annes behandling under Bekkeninfeksjon)

Alternativ behandling med moxifloksacin skal kun gis ved positiv prøve etter azithromycinbehandling, hvis makrolidresistensen er påvist og ved komplisert infeksjon (bakterieinfeksjon, blittaktilinfeksjon) med påvist *M. genitalium*

Målsetting
Forebygge komplikasjoner og hindre videre smittespredning av *M. genitalium* ved hjelp av målrettet diagnostikk og behandling. Forebygge ytterligere resistensutvikling for *M. genitalium*.

* <http://antibiotikaiallmennpraksis.no>

Skjermprint fra nettstedet antibiotikaiallmennpraksis.no

i allmennpraksis ille?

Skal en pasient uten symptomer behandles? FOTO: CMR.ASM.ORG/COLOURBOX

coplasmainfeksjon hos en asymptomatisk pasient, men pasienten bør få vite prøvesvaret. Det viktige er at både legen og laboratoriet unngår å teste uten indikasjon.

Situasjonen i dag er imidlertid at laboratoriene tjener på å teste for flere mikroorganismer på klamydiaprøvene som kommer inn, og det gir et press om utvidet testing. Dette er betenkelig. Kommende kommersielle tester vil omfatte både klamydia, mycoplasma og gonokokker. Det tilbys også multipleks PCR som i tillegg tester for ureaplasma og trikomonas. Flere påviste mycoplasmainfeksjoner vil føre til økt antibiotikabruk. Multipleks PCR på gonoré og trikomonas, som har svært lav prevalens, gir et problem med mange falsk positive og skal oftest ikke brukes i allmennpraksis. *Ureaplasma urealyticum* og *Mycoplasma hominis* skal normalt ikke testes på fordi de er vanlig forekommende hos asymptomatiske uten å være patogener.

Det skal testes på *M. genitalium* ved

- **Symptomer:** Påvist uretritt og cervicitt, særlig hos pasienter med residiverende infeksjoner, og hos pasienter som fortsatt har symptomer etter doksycyklinbehandling og negative prøver for klamydia og gonoré. Symptomer på uretritt er utflod fra uretra, svie ved vannlatning og stikking eller kløe i uretra. Symptomer på cervicitt er farget utflod fra skjeden, mellombldninger og bekkensmerter.

- **Komplikasjoner:** Påvist eller mistenkt bekkeninfeksjon, ved epididymitt og ved reaktiv artritt.

- **Menn som har sex med menn:** En test sammen med PCR for gonokokker og klamydia fra urin og anus anbefales fordi anal infeksjon øker risiko for hiv-smitte.

Viktig med riktig prøvetaking

M. genitalium kan bare påvises med PCR. Kommersielle tester kommer i 2016, men mange laboratorier har satt opp egne tester i påvente av disse. Antall bakterier ved aktiv infeksjon kan være opptil 1000 ganger færre enn ved klamydia, og prøvetaking og god DNA-ekstraksjon på laboratoriet er derfor avgjørende for høy sensitivitet. Testen kan rekvireres sammen med klamydia, men det er viktig å være oppmerksom på at for kvinner er genital prøve best.

- **Kvinner:** Genital prøve tatt av lege har en sensitivitet for *M. genitalium* på 80–95 prosent. Pinnen strykes mot cervix, portio, vaginalvegg og vestibulum. Selvtatt vaginalpinne har like høy sensitivitet og tas hvis det ikke gjøres gynekologisk undersøkelse. Urinprøve fra kvinner har lavere sensitivitet (3).

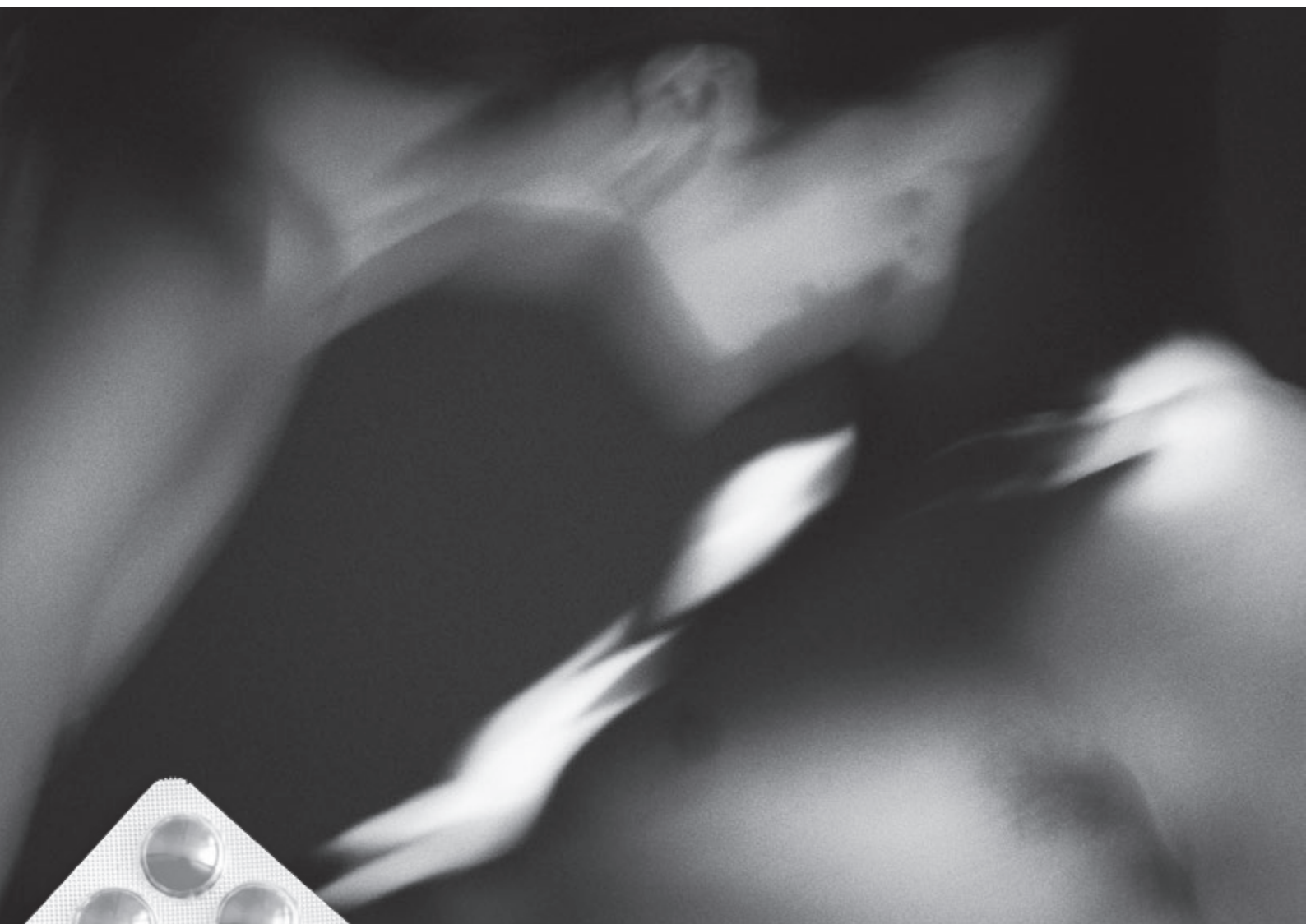
- **Menn:** Urinprøve fra menn har en sensitivitet for *M. genitalium* på 90–95 prosent. Det er svært viktig å bare de første

10–15 ml av urinen blir samlet, ellers reduseres sensitiviteten på grunn av fortynning. Vi vet ikke om tid fra forrige mikrosjon påvirker sensitiviteten, derfor anbefales det en til to timer etter forrige mikrosjon. Hvis analsex kan prøve fra anus tas av pasienten selv.

Høy grad av resistens

Resistens hos *M. genitalium* er et problem. Doksycyklin er bare 20–40 prosent effektivt mot *M. genitalium* og skal ikke brukes ved påvist infeksjon. Azitromycin er bare 50–80 prosent effektivt. Ved azitromycinresistens, som allerede gjelder en bekymringsfullt stor andel av infeksjonene, er Moxifloksacin eneste alternativ. Preparatet er ikke registrert, det koster i Norge opp til 7–800 kroner for en ukes behandling, og pasienten må betale selv. Moxifloksacin har potensielle leverbivirkninger, kan forårsake tendinitter og skal ikke gis til gravide eller ammende. Det er også vist økende resistens mot moxifloksacin, særlig hos pasienter som er smittet i Øst-Asia.

Azitromycin har ingen effekt hvis resistensgenet påvises, mens for stammer uten makrolidresistensgen er behandlingseffekten 95–100 prosent. Bakterien kan ikke dyrkes eller resistenstestes, men makrolidresistensgener kan påvises ved PCR. Enkelte laboratorier kan teste på resistensgener al-



Eventuell fast partner skal undersøkes og behandles uavhengig av symptom er – for å redusere risikoen for reinfeksjon. ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX

lerede, og det vil nok bli standard i løpet av kort tid at laboratoriet gir ut svaret på azitromycinresistens der mikroben er påvist. Dette vil være til åpenbar hjelp for å unngå feil og unødvendig antibiotikabruk (4).

Det er svært viktig å få slutt på bruk av engangsdose azitromycin (5). Utbredt bruk av azitromycin mot klamydia og uretritt har bidratt til at opptil halvparten av mykoplasmastammene i Norge kan ha resistensgen for makrolider.

Antibiotikavalg og kontrollprøve

Pasienter som testes på mycoplasma på grunn av uretritt, cervicitt, bekkeninfeksjon og epididymitt skal uansett behandles med **doksycyklin** uten å vente på prøvesvar. Dosering, behandlingens lengde og eventuell kombinasjonsbehandling er avhengig av diagnose (1).

Dette induserer ikke ytterligere doksycyklinresistens. Når etiologien er uavklart, kan doksycyklin forskrives gratis etter §4 i Blåreseptforskriften og konsultasjonen dekkes av HELFO. Når prøvesvar foreligger, er behandling for

påvist klamydia og gonoré gratis. *M. genitalium* regnes ikke som en allmennfarlig smittsom sykdom, og utgifter til konsultasjoner og behandling må dekkes av pasient og partner.

Pasienter som har testet positivt på *M. genitalium* og fortsatt har symptomer etter en ukes behandling med doksycyklin, skal ha en femdagers kur med **azitromycin**. Pasienter som har testet positivt på *M. genitalium* og er blitt symptomfrie etter doksycyklin, må allikevel kontrolltestes (se nedenfor). Hvis pasienten fortsatt er positiv for *M. genitalium*, er det fordelaktig hvis det også er testet på makrolidresistens. Hvis resistenstesten er negativ, eller slik test ikke tilbys, gis:

Tabl. Azitromycin 500 mg x 1 dag 1, 250 mg x 1 dag 2–5.

Foreløpig vil resistensgentest ikke være utført for de fleste pasienter. Her vil opp mot halvparten fremdeles ha en infeksjon med en makrolidresistent *M. genitalium* etter azitromycinbehandling. Så lenge resistens er ukjent, er det viktig med en kontrollprøve etter både doksycyklin- og azitromycinbehandling (tidligst tre til fire uker etter påbegynt behandling). Dette gjelder alle pasienter, også dem som ikke lenger har symptomer. Det er både fordi det er stor sannsynlighet for at stammen er resistent mot azitromycin i utgangspunktet, og fordi resistens kan utvikles også ved behandling med femdagers-kur (5). Hvis vi ikke kontrolltester, vil de resistente stammene selekteres.

Gravide og ammende skal behandles med azitromycin. Pasienten må avstå fra samleie i syv dager etter at egen og fast partners behandling ble startet.

Partnerbehandling

Selv om det ikke er anbefalt å teste asymptomatiske pasienter, skal eventuell fast partner undersøkes og behandles uavhengig av symptomer – for å redusere risikoen for reinfeksjon. Hvis pasienten ikke er testet på resistens, skal partner behandles med azitromycin i fem dager. Partner bør tilbys test samtidig som behandling star-

tes. Hvis testen er negativ, trengs ikke kontrollprøve av partner. Partnere som ikke er testet før behandling skal kontrolltestes.

Moxifloksacinbehandling – når er det nødvendig?

Alternativ behandling med moxifloksacin skal gis 1) hvis makrolid-resistensgen er påvist hos pasient eller partner, 2) ved positiv prøve etter azitromycinbehandling, og 3) som førstevalg ved epididymitt og bekkeninfeksjon med påvist *M. genitalium*. Moxifloksacin skal ikke forskrives til gravide eller ammende. Det anbefales ny test og eventuell behandling etter fødsel og amming.

Tabl. Moxifloksacin 400 mg x 1 i 7 dager (Avelox®, Bayer)

Fyll ut blankett for godkjenningfritak og send med resepten til apoteket. (<http://www.felleskatalogen.no/medisin/dokument/godkjenningfritak-skjema.pdf>). Man trenger ikke søke Legemiddelverket fordi moxifloksacin er godkjent i EU.

Pasienten bør gjøres oppmerksom på at

behandlingen koster 7–800 kroner. Via parallellimport kan imidlertid apotekene skaffe medikamentet for rundt 300 kroner.

Oppsummering

Diagnostikk og behandling av genital mycoplasmainfeksjon er komplisert på grunn av usikkerhet knyttet til hvor viktig det er å behandle og på grunn av bekymringsfull høy resistens. For å unngå feil eller unødvendig bruk av antibiotika og ytterligere resistensutvikling, er det viktig å følge råd om hvem som skal og ikke skal testes, og å følge retningslinjene for behandling.

REFERANSER

1. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotika bruk i primærhelsetjenesten, 2015.
2. <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>
3. Moi H, Maltau JM. Seksuelt overførbare infeksjoner og genitale hudsykdommer. 3. utgave 2013. Gyldendal akademiske: 83–85.
4. Couldwell DL, Lewis DA. Mycoplasma genitalium infection: current treatment options, therapeutic failure, and resistance-associated mutations. *Infect Drug Resist.* 2015; 8: 147–61.
5. Jensen and Bradshaw. Management of Mycoplasma genitalium infections – can we hit a moving target? *BMC Infectious Diseases* (2015) 15: 343. DOI 10.1186/s12879-015-1041-6.

■ MARIA.ROMOREN@MEDISIN.UIO.NO
 ■ KHJUVKAM@ONLINE.NO ■ HARALD.MOI@MEDISIN.UIO.NO