

Mycoplasma genitalium

- Diagnostik og behandling i almen praksis.

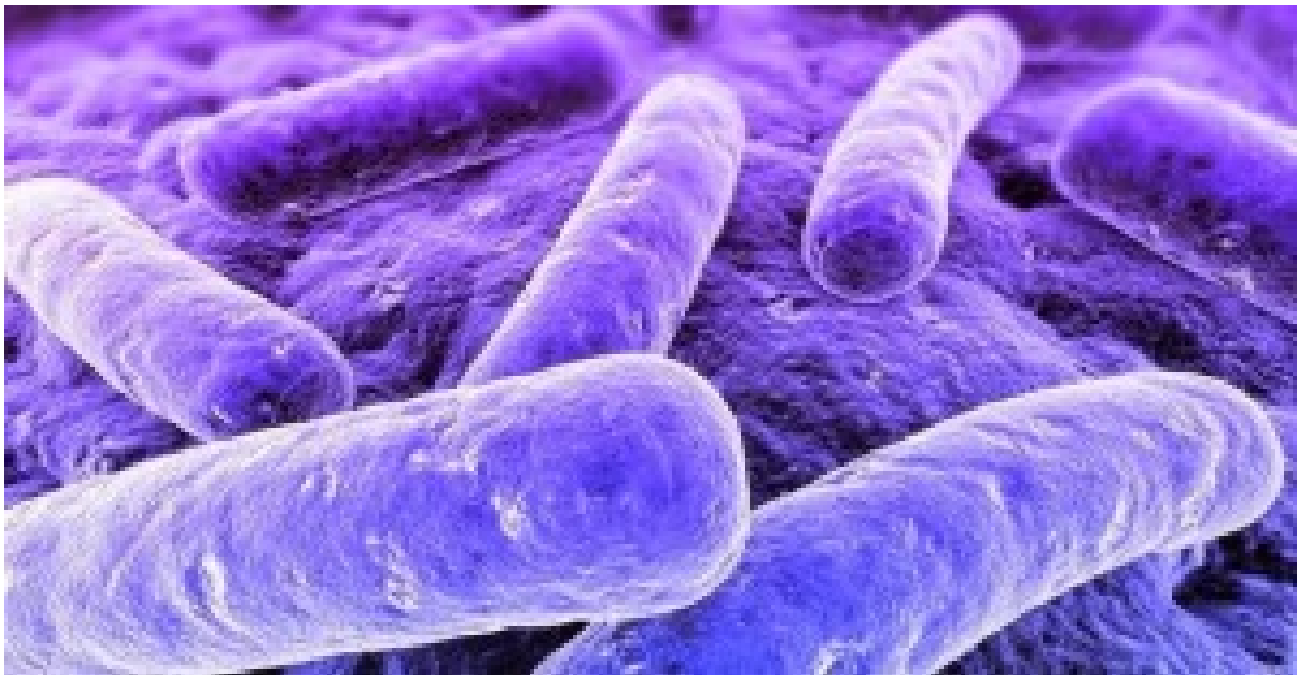
Forfattere:

Maren Brøndberg Østergaard
Marianne Søndergaard Simonsen
Louise Klitkou

Hold nr. 35

Vejleder:

Morten Bondo Christensen



Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	s. 3
Baggrund.....	s. 3
Formål.....	s. 4
Metode.....	s. 5
Empirisk del.....	s. 5
Resultater.....	s. 7
Guideline.....	s. 11
Diskussion.....	s. 13
Konklusion	s. 14
Referenceliste.....	s. 15

Introduktion

Mycoplasma Genitalium (MG)

De fleste af os er bekendte med problematikken – patienten svier forneden; objektiv undersøgelse er normal, urindyrkning er blank og chlamydia-podningen udkommer negativt. Hvad er næste skridt?

Ovenstående løses meget forskelligt i almen praksis – vores indtryk er, at nogle læger nærmest aldrig har hørt om MG og undersøger deraf naturligvis aldrig for den – hvorimod den hører ind under rutine-podninger ved udredning for symptomer fra uro-genital-systemet hos andre læger.

Vi har undret os over denne store diskrepans – det kan næsten ikke passe, at holdningen til MG er så forskellig fra praksis til praksis – ja, endda fra læge til læge i samme praksis!

De opslagsværker, vi plejer at anvende hyppigst (Lægehåndbogen, DSAM's vejledninger og vedr dette emne Sundhedsstyrelsens vejledning om seksuelt overførbare infektioner fra 2015) er ret vage i deres anbefalinger – det fornemmes, at der er brug for mere viden på området. Er den overhovedet patogen? Og hvordan skal den i så fald behandles – hvornår er der indikation for at undersøge for den?

Således har vi besluttet at undersøge sagen gennem denne forskningstræningsopgave.

Baggrund:

MG blev isoleret første gang i 1980 hos 2 ud af 13 undersøgte mænd med non-gonoré urethrit. Bakterien er langsomt voksende, og kan derfor ikke detekteres i almindelige dyrkninger, men påvises ved PCR analyse, som hurtigt og nemt kan afgøre om der er tale om MG infektion.

I begyndelsen var der stor tvivl om bakteriens patogenitet, men der de seneste år lavet en del forskning, som fastslår at der er tale om en seksuelt overført sygdom, der kræver behandling. Ved behandlingssvigt ses der fortsatte urogenitale symptomer hos langt flere (91%) end hvis infektionen clearer (17%)¹, hvilket taler for at bakterien er patogen. Blandt kvinder er 40-75% asymptomatiske^{2 3}, mens mænd er symptomatiske i op til 70 % af tilfældene⁴. Hos mænd giver bakterien oftest symptomer på urethrit med dysuri, urge og flåd fra urethra. Sjældnere ses epididymitis, prostatitis og balanitis. Hos kvinder forårsager bakterien ligeledes urethrit og desuden cervicitis med øget/ændret udflåd og den er associeret med blødningsforstyrrelser (postcoitale/intermenstruelle blødninger) og salpingitis. Ubehandlet mistænkes den for at kunne føre til reaktiv arthritis, hvorfor det er vigtigt at praktiserende læger har kendskab til MG. Der er også mistanke om, at MG kan være en medvirkende årsag til udvikling af tubal faktor infertilitet, men der er endnu ikke lavet studier, som belyser dette til fulde.

MG må på det foreliggende betragtes som en seksuelt overført sygdom på linje med chlamydia. Der ses kun i sjældne tilfælde co-infektion med begge bakterier samtidig. De giver lignende symptomer, men både diagnostik og behandling afviger en smule fra hinanden, hvorfor det er vigtigt at have kendskab til forskellene.

I Baggrundsbefolkningen har MG en prævalens på ca. 1.1 hos mænd og 2.3% hos kvinder; chlamydia er 2-3 gange så hyppig. Pga. den lave prævalens blandt asymptomatiske, anbefales screening ikke⁵.

Prævalensen blandt patienter henvist til Klinik for seksuelt overførte sygdomme på Bispebjerg Hospital i 2016 er fundet til at være 8,9% og 9,3% for hhv. mænd og kvinder – til sammenligning var prævalensen af chlamydia 10,7% og 10,8%⁶

Blandt Non Gonoré Non Chlamydia Urethrit (NGNCU) findes op 35% positive⁷.

Patienterne ses generelt ca. 5 år ældre end dem der er inficerede med chlamydia.⁸

MG diagnosticeres vha. PCR af podninger fra relevante områder (urinveje, genitalia eller anal)⁹. Ved positiv PCR udføres resistens bestemmelse, og denne bør afventes før opstart af behandling, såfremt symptomer og patientens tilstand tillader det.

Desværre er der store problemer med resistens for makrolid, der aktuelt er 1. valgs behandling. Forekomsten af resistens er steget siden MG blev isoleret i 1980. Et studie med data fra 2004-2005 fandt at 28 % af MG infektionerne ikke blev eradikeret efter behandling med makrolid¹⁰. En opgørelse fra 2007-10 viste macrolidresistens i 38% af de positive mycoplasmapodniger, der blev taget i almen praksis¹¹ I vores opgørelse er der 53 % makrolidresistens.

Desuden er der begrundet mistanke om, at der er større udvikling af resistens under behandling, når der gives azithromycin 1 g som engangsdosis i modsætning til når der behandles med azithromycin 500 mg dag 1 og 250 mg dag 2-5¹². Det understreger vigtigheden af at huse at pøde for MG ved urethrit og underlivsinfektion og afvente resistensbestemmelse, så vi kan give relevant behandling og minimere udviklingen af resistens.

Formål:

Vi vil belyse i hvilket omfang, der podes for MG i Almen praksis i Region Nord, og vi ønsker at udvikle en klinisk anvendelig guideline til brug i Almen praksis i Region Nord – måske nationalt – og dermed sikre en fælles algoritme og ikke mindst mere korrekt og ensartet diagnostik og behandling af patienter med symptomer fra urogenital-systemet, hvor urinvejsinfektion, chlamydia og gonoré er udelukket som årsag.

Metode:

Artikelsøgning på Pub med, oktober 2017.

For at danne os et overblik søgte vi initialt på: MG and urethritis and review. Det gav 58 hits.

Vi fandt frem til:

Background review for the 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections¹³.

Da vores formål bl.a. er at udarbejde en klinisk guideline, har vi valgt den som vores hovedartikel og flere af vores referencer er valgt fra deres referenceliste.

Derudover har vi fundet artikler med følgende MeSH termer: "mycoplasma genitalium and resistance " og urethritis and non gonococcal and non chlamydia"

De fremsøgte artikler blev sorteret efter følgende kriterier:

- Sprog – engelsk
- Populationen i studierne er primært vesteuropæisk, heterosexuel og ikke HIV-positiv, så det ligner størstedelen af patienterne i almen praksis.
- Litteratur omkring M. hominis og ureaplasmer blev sorteret fra, da de ikke har nogen patogen betydning.

Desuden har vi læst Lægehåndbogens og Sundhedsstyrelsens vejledninger på området.

Jørgen Skov Jensen på Statens serum institut har været behjælpelig med at levere alle vores data.

Kontakt til Nordkap for at finde det præcise antal almen praksis i Region Nordjylland.

Empirisk del

For at belyse i hvilket omfang, der bruges at pøde for MG i almen praksis, har vi kontaktet Statens Serum Institut (SSI) telefonisk. Her fik vi oplyst, at prøverne analyseres lokalt i nogle regioner, hvorimod andre regioner, herunder region nord, fortsat sender prøven til dem.

Således besluttede vi at afgrænse vores data til region nord, som vi selv er en del af.

Vi fik kontakt med J.S. Jensen, som er førsteforfatter på vores hovedartikel og han var behjælpelig med at sende data for samtlige MG-podninger, SSI har modtaget fra Region Nordjylland, i perioden 2012-2016.

Nedenstående flowchart illustrerer, hvorledes vi har behandlet de tilsendte data. Da data var anonymiserede, således at de sidste 4 tal i CPR-numrene var klippet ud, var det ikke muligt at skelne mellem initiale podninger og kontrol-podninger.

Data for samtlige MG-podninger fra Region Nord 2012-2016 indhentet via SSI (n=2887)



Indsendt af øvrige specialer* (n=1427)

Podninger indsendt fra almen praksis (n=1460)



Fjernet ikke relevante datakolonner** samt omkodning af variable***



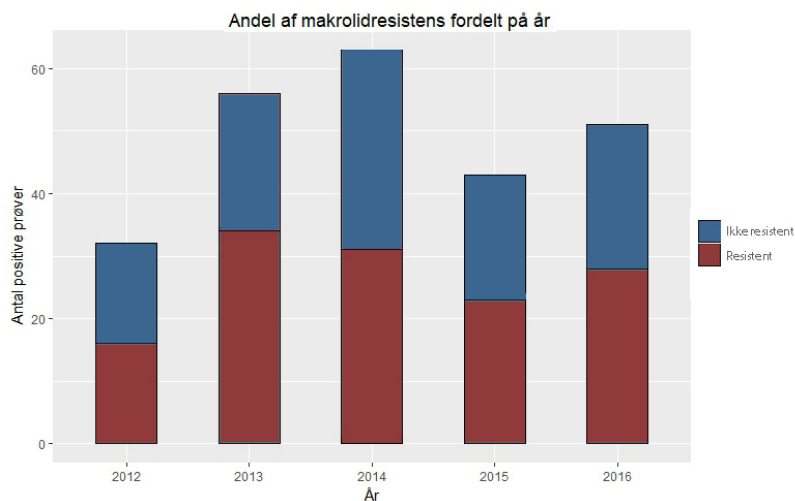
Anonymisering af praksis/ydernummer med tildeling af bogstavkode



*Hudlæger, gynækologiske afd. samt privatpraktiserende gynækologer, Asylcenter, Aleris Hamlet/Privathospitalet Skørping, Fladestation Frederikshavn
**Fødselsdato, modtagetidspunkt, klinisk info, prøvemateriale, adresser, amtskode
***Prøvetagningstidspunkt ændret til årstal.
Resultat omkodet til 3 karaktervariable (1=påvist, 0=ikke påvist, 2=inkonklusiv).
Resistens omkodet til følgende;
0= IKKE PÅVIST. Der er ikke påvist mutation, som medfører makrolid resistens incl. Azithromycin,
1= POSITIV. Resistensbestemmelse ved mutationspåvisning kan ikke gennemføres, da prøven ikke indeholder tilstrækkelig Mycoplasma genitalium DNA.
2= POSITIV Der er påvist mutation, som medfører makrolid resistens incl. azithromycin.
3=inkonklusiv

Resultater:

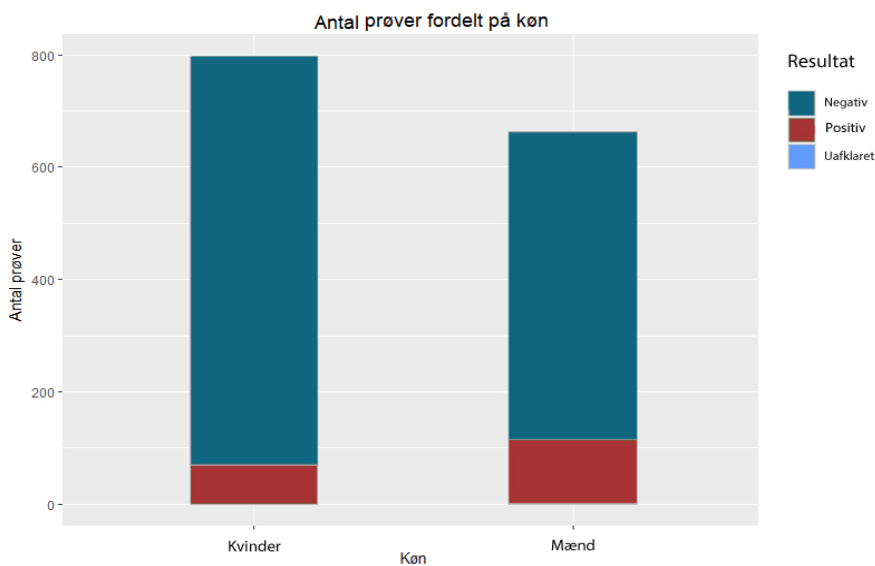
I vores data kan vi ikke dokumentere en yderligere stigning i incidens af makrolidresistens fra 2012 til 2016. Der ses i tabel 1, makrolidresistens i ca. 50 % af podningerne, den samlede resistens for hele perioder er 53 %.



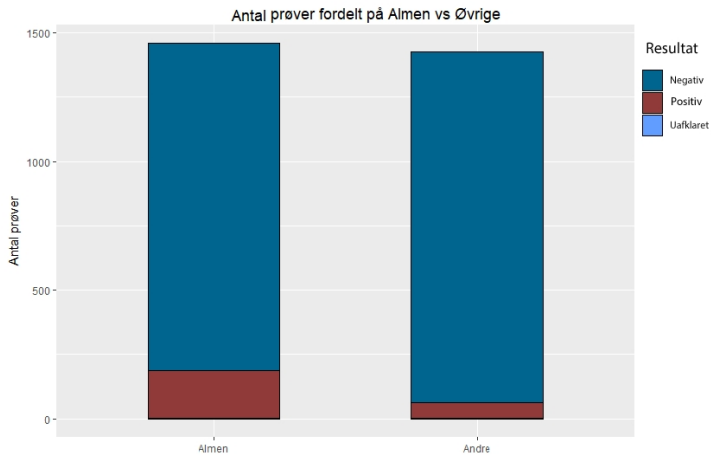
Tabel 1

Når tallene deles op i mænd og kvinder (tabel 2) ses det, at der tages flest test hos kvinder. Til gengæld er der en højere rate af positive prøvesvar, blandt de prøver, der er taget hos mænd.

I tabel 3 ses at der tages stort set lige mange podninger i almen praksis og hos speciallæger. Andelen af positive prøvesvar er højest i almen praksis.

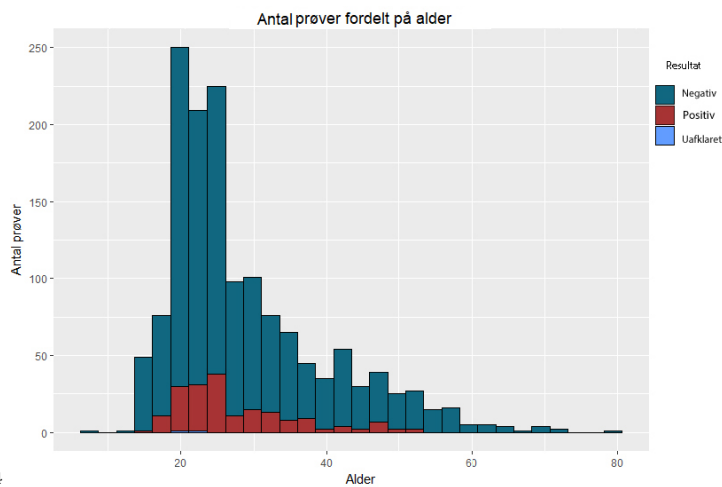


Tabel 2



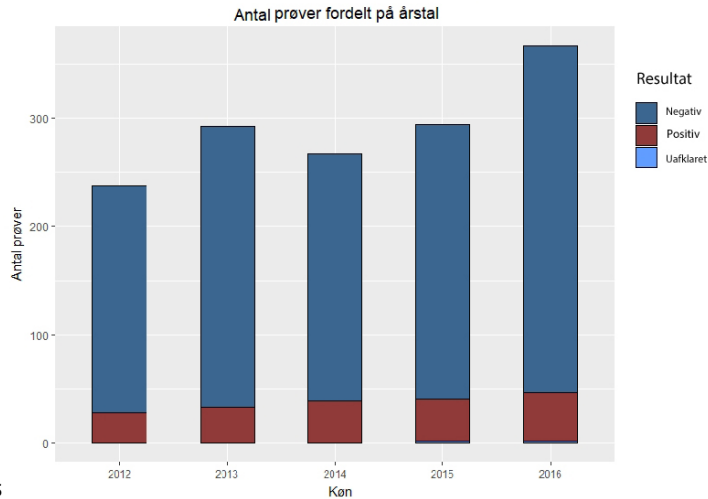
Tabel 3

Når vi ser på i hvilke aldersgrupper testen anvendes (Tabel 4) og hvornår den oftest er positiv stemmer det fint overens med data i litteraturen. Der ses nemlig den højeste forekomst midt i 20'erne, og positive tests helt op midt i 50'erne. I vores data ses den højest andel af positive prøver hos de 25-årige. Den sidste positive test er udført hos en 54 årig.



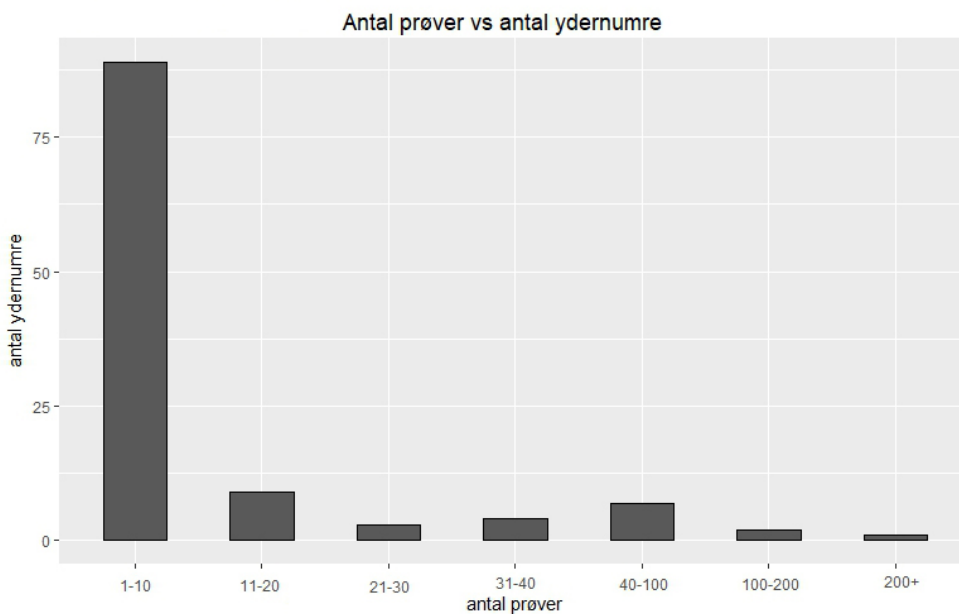
Tabel 4

I Tabel 5 ser man en tendens, der går mod flere podninger de seneste 5 år. Det ville dog kræve en større statistisk beregning at sige det mere eksakt og det har vi ikke mulighed for indenfor rammerne af denne forskningsopgave.

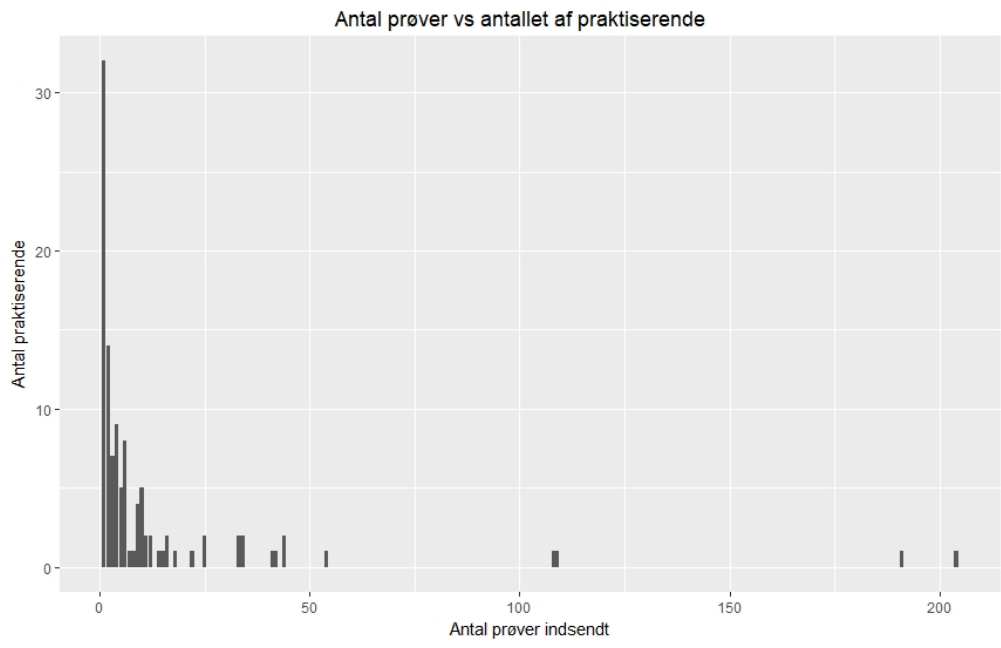


Tabel 5

I tabel 6 og 7 ses hvor mange prøver de enkelte lægepraksis har sendt ind i løbet af den samlede periode fra 2012-2016. Der ses meget stor spredning. De praksis der slet ikke har indsendt prøver er ikke med i tabellen. Der er i alt 220 praksis i RN og det er kun de 118, der overhovedet har indsendt en podning. Langt de fleste har taget 1-10 prøver og enkelte har taget omkring 200.



Tabel 6



Tabel 7

Kontrolpodning minimum 3 uger efter behandling

Mycoplasma genitalium guideline

Diagnostik:

Podning udføres på de i boks 1 nævnte indikationer. Der er ikke belæg for screening af asymptomatiske personer, pga. den lave prævalens i baggrundsbefolkningen, men ved symptomer på urogenital infektion podes for *M. genitalium* efter udelukkelse af UVI, chlamydia og gonorrhé.

Ved symptomer fra urethra (udflåd og/eller svie ved vandladning) kan man ligeværdigt anvende first void urin (2 timer efter seneste vandladning) eller podning fra urethra.

Ligeledes kan man ved symptomer på underlivsbetændelse vælge enten at pøde fra cervix/vagina eller lade patienten lave selvpodning fra vagina. Hos mænd der har sex med mænd er der ligeledes indikation for at pøde fra rectum.

Negativt svar foreligger efter 1-2 dage. Positivt svar tager 2-3 dage, da der laves en kontroltest og svar på resistensbestemmelse (hvis positiv) er klar indenfor 7 dage.

Kontrolpodning:

3 uger efter endt behandling er det vigtigt med kontrolpodning. Der er set udvikling af makrolidresistens under behandlingen. Det er vigtigt ikke at lave kontrolpodningen for tidligt, da der forekommer falsk negative prøver, før de resistente stammer vokser så meget frem, at de kan diagnosticeres.

Smitteopsporing:

Som ved andre seksuelt overførte sygdomme, er det vigtigt med partneropsporing 3 mdr. tilbage og benyttelse af kondom indtil kontrolpodning viser, at infektionen er behandlet.

Boks 1:

Indikation for testning efter negativ chlamydiapodning:

Symptomer eller tegn på urethrit (dysuri, urge, flåd fra urethra)

Mucopurulent cervicit

Cervical eller vaginal udflåd med seksuel risikoadfærd (> 3 seksualpartnere om året)

Intermenstruel eller postcoital blødning

Akutte underlivssmerter

Akut epididymit/orchit ved mænd < 50 år

Seksual partner med verificeret *m. genitalium* infektion

Overvejelser:

Regelmæssig testning af homoseksuelle mænd pga. mulig forøget risiko for HIV smitte

Podning af ptt < 40 år med seksuel risikoadfærd

Boks 2

Mulige komplikationer til ubehandlet infektion:

Salpingit og evt tubal faktor infertilitet
Reaktiv artrit
Epididymitis

Diskussion:

De fleste studier, som vi har stiftet bekendtskab med tager udgangspunkt i data samlet fra venerologiske klinikker, hvilket er mere udbredt i andre lande. Der er desuden en anden brug af læger i andre lande, hvor almen praksis ikke er så bredt funderet, og hvor man i højere grad benytter speciallæger indenfor de enkelte organsystemer.

I Nordjylland har vi indtil for nylig ikke haft venerologisk klinik, som de har de andre regioner, og patienter i Nordjylland må derfor gå til deres praktiserende læge med symptomer fra urogenitalsystemet. Den venerologiske klinik er først indført i 2017, og således senere end vores data fra 2012-2016. Derfor vurderer vi, at vores data fra almen praksis er sammenlignelige med de tidligere udførte studier. Vores data viser da også 8,6% positive prøver, hvilket lægger sig fint op af studiet fra Bispebjerg med 8,9-9,3% positive.

Det faktum at vi ikke kan genfinde en stigende makrolidresistens i perioden, kan muligvis forklares ved at der er en fornuftig, restriktiv antibiotika politik i RN og resistenstudviklingen derfor er forsinket i forhold til lande i fx Asien, hvor man udskriver antibiotika mindre restriktivt.

Test for MG udføres oftest på kvinder. Det giver god mening, da der i praksis ses langt flere kvinder med urogenitale symptomer. Faktisk havde vi forventet mange flere tests fra kvinder i forhold til mænd. Den beskedne forskel skyldes muligvis at MG initielt blev set som årsag til urethrit og derfor er mere ligeligt fordelt mellem kønnene. Nu ved vi imidlertid også at den er årsag til underlivsinfektion og muligvis infertilitet grundet tubar dysfunktion, så vi forventer en begyndende stigning i andelen af prøver taget hos kvinder.

Positive MG-podninger ses helt op i 50-årsalderen. Forekomsten i befolkningen er således tidsforskudt ca. 5 år i forhold til chlamydia. En egenskab, der er vigtig at huske i klinikken, når man afgør om der er indikation for podning eller ej.

I de år der er gået, siden det i 90'erne blev muligt at teste for MG er der sket en stor udvikling i hvor mange tests der laves – det er som om den udvikling er stagneret. Vi havde forventet en stigning, da det var vores overbevisning at budskabet om MG er begyndt at spredes, men det er måske slet ikke tilfældet?

Data viser som forventet, at der er meget stor forskel på i hvor høj grad podning for MG bliver brugt. Data viser dog kun podninger fordelt på ydernumre og ikke på de enkelte kapaciteter i kompagniskabspraksis. Dette har ikke været teknisk muligt at adskille. Der kan således godt være læger indenfor det enkelte lægehus, som ikke benytter sig af testning til trods for at lægehuset er repræsenteret i vores materiale. I så fald er der nok endnu større spredning på kendskabet til MG. Vi kan ikke udelukke at enkelte ydernumre er solgt, at kompagniskabspraksisser er splittet op eller at der er dannet alternative kompagniskabspraksisser i perioden.

Når man ser på vores data fordelt på de enkelte ydernumre ses, at enkelte læger har brugt podningen meget hyppigt – omkring 200 gange på 5 år. Disse læger har omkring 5 % positive prøver, hvilket er lidt under gennemsnittet. Disse læger er sololæger, og hvad der ligger til grund for forskellen kan vi kun gisne om. Er det et udtryk for manglende viden omkring hvornår der er relevant at pøde, fx ved at pøde asymptomatiske? Er det en måde at sikre en bedre indtjening ved at pøde alle? Er det et udtryk for lang ventetid, og dermed et forsøg på at undersøge for alt ved første konsultation, så patienterne ikke skal komme igen?

Man må dog vedkende sig, at de trods alt finder ca. 5 % positive, så er det i virkeligheden dem, der podes meget, som har forstået budskabet omkring MG og vigtigheden af at podes herfor? I kontrast hertil finder vi mange læger som aldrig tester, og man derfor må formode, at der er en del ubehandlede patienter i deres klinikker. Disse bliver formentlig fundet af speciallægerne, hvis de henvises dertil. Almen praksis burde kunne varetage denne opgave, hvorfor det er vigtigt at udbrede kendskabet til denne bakterie, således at vi giver hurtigere behandling til vores patienter, og dermed undgår at belaste vores sekundær sektor med en opgave, som fint kan varetages i primær sektoren.

Under udarbejdelsen af denne guideline, har vi fået oplyst meget divergerende priser på podninger for MG og chlamydia, men noget tyder på at podningen for MG er 2-10 gange så dyr som podningen for chlamydia. Der kunne således være en samfundsøkonomisk fordel ved at være lidt mere tilbageholdende med at podes for MG. Spørgsmålet er om vi skal lade økonomien vægte mere end fagligheden i beslutningsprocessen? Hvis vi bliver skarpe på indikationen for testning og er tilbageholdende med at teste asymptomatiske, burde vi kunne et acceptabelt leje, både fagligt og økonomisk.

Da patientdata er anonymiseret er det ikke muligt at skelne mellem 1. gangs podninger og kontrolpodninger. Man må således forvente at nogle repræsenterer de anbefalede kontrolpodninger, og man dermed procentvis ser et mindre antal positive. Til gengæld ved vi heller ikke om de praktiserende læger er bekendte med anbefalingen, og der kan derfor ligeledes udelukkende være tale om 1. gangs podninger. Data afslører i hvert fald, når man ser på datoen for positiv podning, at det ikke altid efterfølges af en kontrolpodning fra samme ydernumre indenfor den anbefalede tidsramme.

Sammenlignes podningerne fra almen praksis med gynækologerne ses positive podninger dobbelt så hyppigt hos førstnævnte. Dette kan måske skyldes et større antal screeningspodninger, da speciallæger i større grad er forpligtet til at udelukke, at patienten fejler noget gynækologisk inden de afsluttes.

Udarbejdelsen af denne guideline tager udgangspunkt i den europæiske guideline fra 2016. Der er lagt vægt på at guidelinen rettes mod alment praktiserende læger, så de har et nemt overskueligt klinisk værktøj, til brug i deres daglige virke.

Konklusion:

Undersøgelse underbygger vores mistanke om at der er meget stor diskrepans i anvendelsen af podning for m. Genitalium i almen praksis i Region Nordjylland (RN). Vi antager at det skyldes manglende kendskab til indikationen for prøvetagning, da variationen i podningsmønster er så stor at det ikke kan forklares ved forskelligt patientgrundlag.

Det leder os hen til vores andet formål, nemlig udarbejdelse af en klinisk guideline til hvornår og hvordan man skal podes for MG. Gennem vores litteratursøgning er vi kommet frem til at der ligger en rigtig fin europæisk guideline fra 2016. Noget kunne desværre tyde på at budskabet ikke er nået frem til de praktiserende læger i RN. Vi har derfor lavet en klinisk vejledning til almen praksis vedrørende indikation, prøvetagning og behandling af MG. Håbet

er at få vores guideline trykt i Nord Kaps nyhedsbrev, så vi kan højne niveauet af behandling af non gonoré non chlamydia urethit.

Referenceliste:

- 1 Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. *PLoS ONE* 2008; **3**: e3618.
- 2 Anagnrius C, Loré B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005; **81**: 458–462
- 3 Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect* 2005; **81**: 73–78.
- 4 Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2004; **80**: 289–293.
- 5 Andersen B, Sokolowski I, Østergaard L *et al.* *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 2007; **83**: 237–241.
- 6 Unemo 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. *Clinical microbiological infections* 2017. Side?
- 7 Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to Multicolored Butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011; **24**: 498–514.
- 8 Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004; **31**: 499–507.
- 9 Max Chernesky *et al.* Urinary Meatal Swabbing Detects More Men Infected With *Mycoplasma genitalium* and Four Other Sexually Transmitted Infections Than First Catch Urine. *Sex Transm Dis*. 2017 Aug;44(8):489-491.
- 10 Catriona S Bradshaw *et al.* Azithromycin Failure in *Mycoplasma genitalium* Urethritis. *Emerging infectious diseases*;2006 Jul; 12(7): 1149–1152.
- 11 Kirsten Salado-Rasmussen and Jørgen Skov Jensen. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: a danish nationwide retrospective survey. *Clinical infectious diseases*, 2014;59(1):24-30
- 12 Horner Patrick *et al.* Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1 g!. *Current opinion in infectious diseases* 2014; 27:68-74
- 13 Jensen JS. *et al.* Background review for the 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *JEADV* 2016, 30, 1686-93