

# Reduser bruken av azitromycin som engangsdose

Azitromycin i engangsdose er en vanlig, enkel og effektiv behandling av ukomplisert genital chlamydia-infeksjon, men fører til utvikling av resistente bakterier. Norske anbefalinger bør endres.

■ Både *Smittevernhandboka* og nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten anbefaler en engangsdose på 1 g azitromycin eller doksycyklin i sju dager for behandling av infeksjon forårsaket av *Chlamydia trachomatis* (1, 2). En metaanalyse fra 2002 viste samme effektivitet av azitromycin og doksycyklin (3), men doksycyklin brukes lite fordi azitromycin er så enkelt å ta. Azitromycin akkumuleres intracellulært, og engangsdose er mulig på grunn av den lange halveringstiden. Den bakteriostatiske konsentrasjonen etter engangsdosen følges imidlertid av en lang hale med lav konsentrasjon før den forsvinner. Det fører til ideelle betingelser for resistensutvikling. Resistens mot azitromycin hos *Mycoplasma genitalium* er vist etter engangsdose, og genet for resistens er blitt påvist (4).

## Følg Sverige!

*C trachomatis* forårsaker 20–50 % av ikke-gonoreisk urethritt og cervisitt, mens *M genitalium* kan påvises i 8–20 % av tilfellene (5). Begge disse mikroorganismene er vanskelige å dyrke for resistensbestemmelse. De påvises med nukleinsyreamplifiseringstester, derfor kan ikke rutinemessig resistensbestemmelse utføres. Olafiaklinikken har i flere år hatt tilgang til diagnostikk av *M genitalium* (5). Vi har observert behandlingssvikt med azitromycin i 20–30 % av infeksjonene med *M genitalium* (6). Dette har man også sett i Australia (7) og Danmark (Jørgen Skov Jensen, personlig meddelelse). Disse landene benytter engangsdose azitromycin som førstevalg for behandling av infeksjon med *C trachomatis*. Sverige har en annen tradisjon, med doksycyklin som førstehåndsmiddel for behandling av genital chlamydiainfeksjon og ikke-gonoreisk urethritt/cervisitt, og en femdagers behandling med azitromycin (500 mg dag 1 og 250 mg dag 2–5) mot *M genitalium*. I Sverige har man observert behandlingssvikt hos kun 4 % etter fem dagers kur med azitromycin mot *M genitalium* (8). Ved Statens Serum Institut i København har man undersøkt 181 *M genitalium*-isolat fra Sverige og 415 fra Danmark (Jørgen Skov Jensen, personlig meddelelse). Resistensgen for azitromycin hos *M genitalium* ble påvist i hhv. 1,6 % og 39 %. Det ble også undersøkt 30 isolat fra Grønland, som har minst fem ganger høyere insidens av genital chlamydia enn de andre nordiske landene (9). Her brukes

også engangsdose azitromycin som førstevalg, og resistensgenet ble påvist i 100 % av isolatene.

Overforbruk av makrolider, særlig azitromycin, fører også til resistensutvikling hos luftveispotogener. I Kina er det nylig påvist 90 % resistens for azitromycin hos *Mycoplasma pneumoniae* (10). *Streptococcus*

*talium* er påvist, eller ved residiverende urethritt eller cervisitt etter doksycyklin, anbefales fem dagers behandling med azitromycin. Den eneste kjente effektive behandling mot *M genitalium* hvis også azitromycin svikter, er moksifloksacin 400 mg daglig i 7–10 dager (6). Dette medikamentet må forskrives på registre-

## «For å forhindre videre resistensutvikling må bruken av engangsdose azitromycin begrenses»

*pneumoniae* viser også rask resistensutvikling ved ukritisk antibiotikabruk (11), og azitromycin er vist å øke makrolidresistens hos luftveispotogener *in vivo* (12).

### Behandling ved *C trachomatis*

En nylig publisert amerikansk randomisert dobbeltblind studie der doksycyklin 100 mg × 2 i én uke ble sammenliknet med 1 000 mg azitromycin i engangsdose mot *C trachomatis*, viste 95 % effekt for doksycyklin og 77 % for azitromycin (13).

På Olafiaklinikken våren 2009 ble engangsdose azitromycin erstattet med en ukes kur med doksycyklin ved behandling av asymptomatisk chlamydiainfeksjon påvist med nukleinsyreamplifiseringstest. Det samme ble innført som behandling av ikke-gonoreisk urethritt og cervisitt påvist ved kliniske funn og mikroskopi.

Hvis komplisert infeksjon – salpingitt eller epididymitt – påvises eller mistenkes, gis doksycyklin 200 mg daglig i 10–14 dager. I 2008 ble det ordinert 3 200 engangsdoser med azitromycin på Olafiaklinikken. De første ti måneder 2010 ble det ordinert 150 doser.

### Behandling ved *M genitalium*

*M genitalium* er vist å være en etiologisk agens for urethritt og cervisitt (14). Imidlertid er det få laboratorier i Norge som kan påvise *M genitalium*. Den viser seg klinisk som en ikke-gonoreisk urethritt/cervisitt med negativ chlamydiadiagnostikk.

Som oftest er *M genitalium* resistent mot doksycyklin (15). I smittevern boken fra Folkehelseinstituttet står doksycyklin dessverre oppført som mulig behandling mot *M genitalium* (1), men det er nå rettet opp i den elektroniske utgaven. Hvis *M gen-*

*ringsfritak*, det kan ha alvorlige bivirkninger og det koster ca. 800 kroner som pasienten må betale selv.

### Ikke som engangsdose

For å forhindre videre resistensutvikling må bruken av engangsdose azitromycin begrenses. Både azitromycin og doksycyklin har god effekt mot chlamydiainfeksjon, og bivirkningsfrekvensen er den samme (13, 16). Fordelen med engangsdosen er at den kan gis som direkte observert terapi, med sikker etterlevelse, men det blir sjelden praktisert. Ved infeksjon skal pasientene avstå fra sex i en uke, noe som er lettere å huske når også medisineringsen tar en uke. I unntakstilfeller, hvis man ikke tror at pasienten klarer å etterleve en ukes behandling, kan engangsdose azitromycin for genital chlamydiainfeksjon fortsatt være et alternativ.

#### Harald Moi

harald.moi@medisin.uio.no

Olafiaklinikken  
Oslo universitetssykehus  
Trondheimsveien 2  
0560 Oslo

og  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

#### Didrik F. Vestheim

Olafiaklinikken  
og  
Divisjon for smittevern  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

#### Anne Olaug Olsen

Olafiaklinikken

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

>>>

## Litteratur

1. Smittevern 18: Smittevern boka. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2010.
2. Lindbæk M, red. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet, 2008. [www.helsebiblioteket.no/microsite/Antibiotikaretningslinjer](http://www.helsebiblioteket.no/microsite/Antibiotikaretningslinjer) [22.11.2010].
3. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497–502.
4. Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN et al. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1546–53.
5. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. *Mycoplasma genitalium* hos menn med uretritt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 2709–11.
6. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 676–9.
7. Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1149–52.
8. Björnelius E, Anagrius C, Bojs G et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 72–6.
9. Statens seruminstitutt. EPI-Nyt. Infeksiøssydomme i Grønland, del II. [www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/-/media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/EPI-NYT-Arkiv/2003/2003%20pdf/EPI-NYT%20-%202003%20-%20uge%208.ashx](http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/-/media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/EPI-NYT-Arkiv/2003/2003%20pdf/EPI-NYT%20-%202003%20-%20uge%208.ashx) [22.11.2010].
10. Liu Y, Ye X, Zhang H et al. Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 355–8.
11. Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R et al. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (suppl S2): 27–37.
12. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Lancet* 2007; 369: 482–90.
13. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: Emphasizing emerging pathogens – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 163–70.
14. Jernberg EJ, Moi H. *Mycoplasma genitalium* – etiologisk agens for seksuelt overført infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2233–5.
15. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1649–54.
16. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497–502.

Mottatt 3.11. 2010, første revisjon innsendt 22.12. 2011, godkjent 24.2. 2011. Medisinsk redaktør Siri Lunde.