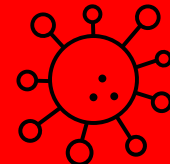
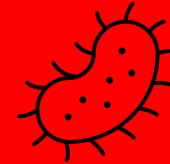
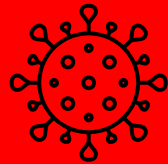
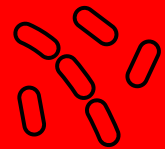




GGD
Amsterdam

SOA's, mycoplasma en AMR – nieuwe inzichten



Dr. Clarissa Vergunst, dermatovenereoloog

Centrum Seksuele Gezondheid
GGD Amsterdam

Over mij



- 2011 Promotie UvA “Chemokine receptor blockade in rheumatoid arthritis”
- 2015 dermatoloog (VUmc)

- **Centrum Seksuele Gezondheid GGD Amsterdam**

- Stagebegeleider aios dermatologie, algemene medische supervisie
- onderzoeker Mycoplasma genitalium/antimicrobiële resistentie
- Docent en organisator nascholingen voor professionals

- **NWZ Den Helder**

- Polikliniek algemene dermatologie en dermatochirurgie

- Lid domeingroep Soa & huidinfecties NVDV
- Plv. Lid RGS namens de NVDV
- Lid hoofdredactieraad Tijdschrift voor Infectieziekten (TVI)



- **Beknopte inhoud: Wanneer test en behandel je mycoplasma genitalium en hoe past dat in de nieuwe richtlijnen voor SOA's zoals chlamydia? Deze interactieve sessie bespreekt actuele knelpunten en nieuwe behandelstrategieën.**
- **Leerdoelen: Opfrissen kennis richtlijnen en wetenschappelijke onderbouwing, diagnostische mogelijkheden en beperkingen en uitwisselen praktijkdilemma's**



GGD
Amsterdam

Mycoplasma genitalium

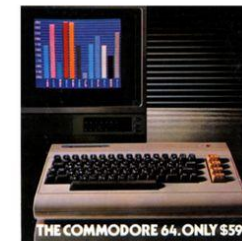
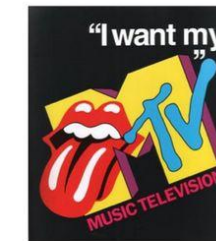
Dr. Clarissa Vergunst, dermato-venereoloog

History of Mycoplasma genitalium

- **1981**: first isolated from urine of men with non-gonococcal urethritis (Tully JG et al. Lancet. 1981 Jun 13;1(8233):1288-91)
- **1983**: identified as a new species of Mycoplasma

- **2015** NAAT test commercially available
- **2019** NAAT test FDA approved

~2016 First European guideline



M genitalium is a prokaryote

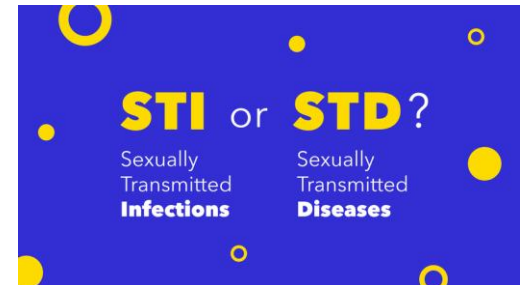
- It's actually ancient!
- Small bacterium (0.6 x 0.3 μm)
- Small genome (<470 protein coding genes)
- Requires host cells for survival and replication
- Host cells: endothelial cells in urogenital tract



M genitalium is a sexually transmitted infection

- High prevalence
 - Netherlands: 13.8% urogenital/anal infections at 2 STI-clinics (n=3225)
 - MSM 20.1% urogenital 6,9% (majority –asymptomatic- anal infections)
 - MSW 8.2% association with urethritis symptoms
 - Women 12,6% no association with symptoms

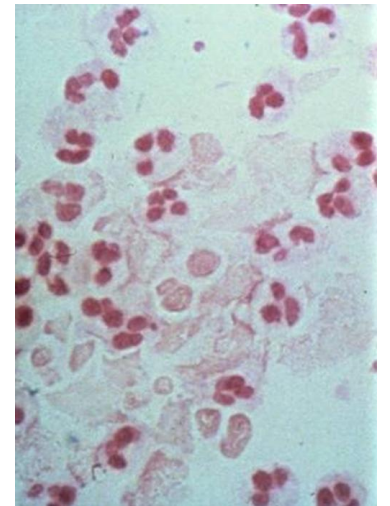
(Hetem DJ, et al. Int J STD AIDS. 2021 Aug;32(9):837-844)



- High concordance (40-50% of current sexual partners)
- Natural course unknown, spontaneous clearance reported
- Mostly asymptomatic (up to 90% of infections)

Symptomatic M genitalium infection

- Men:
 - urethral discharge, pain/burning sensation
 - Gram stain of discharge or urine sediment >10 leucocytes/field
 - Non gonococcal urethritis
- Women:
 - no vaginal symptoms
 - Cervicitis (eg post coital bleeding)
 - PID

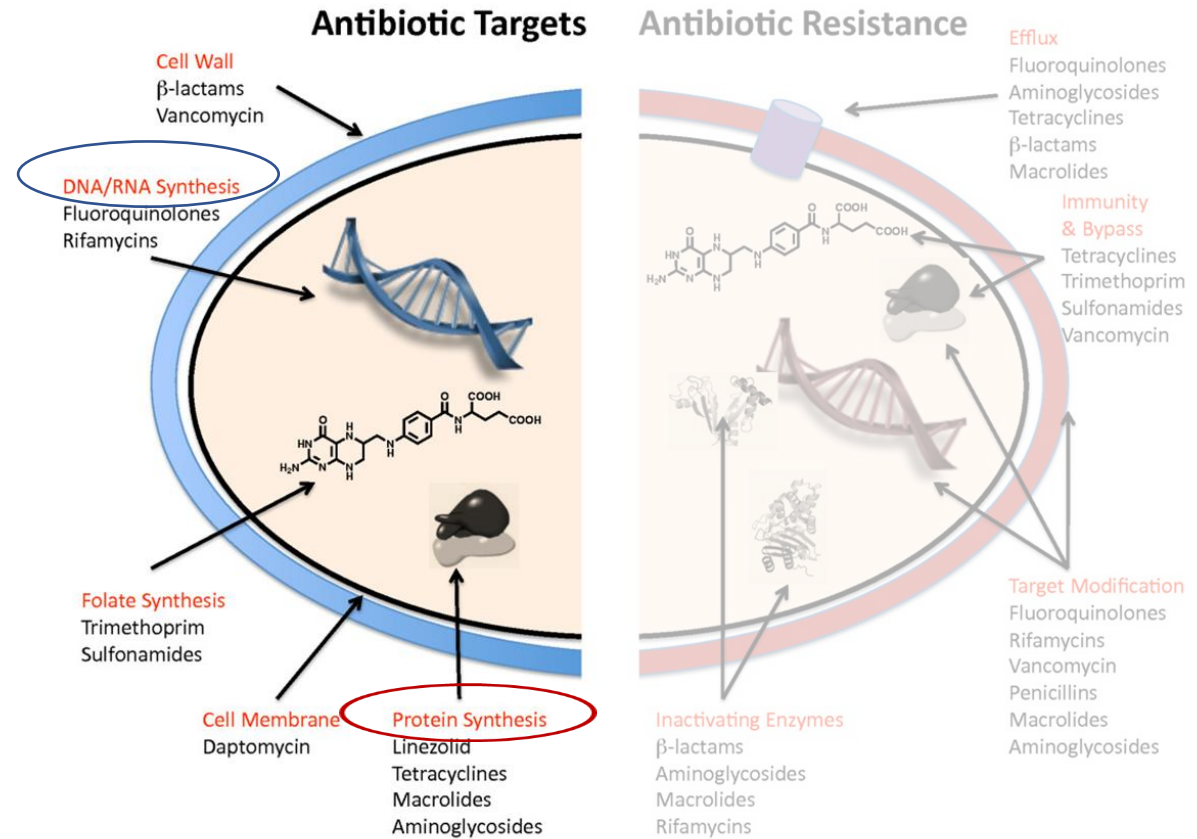


Treatment options for M genitalium limited

- No cell wall

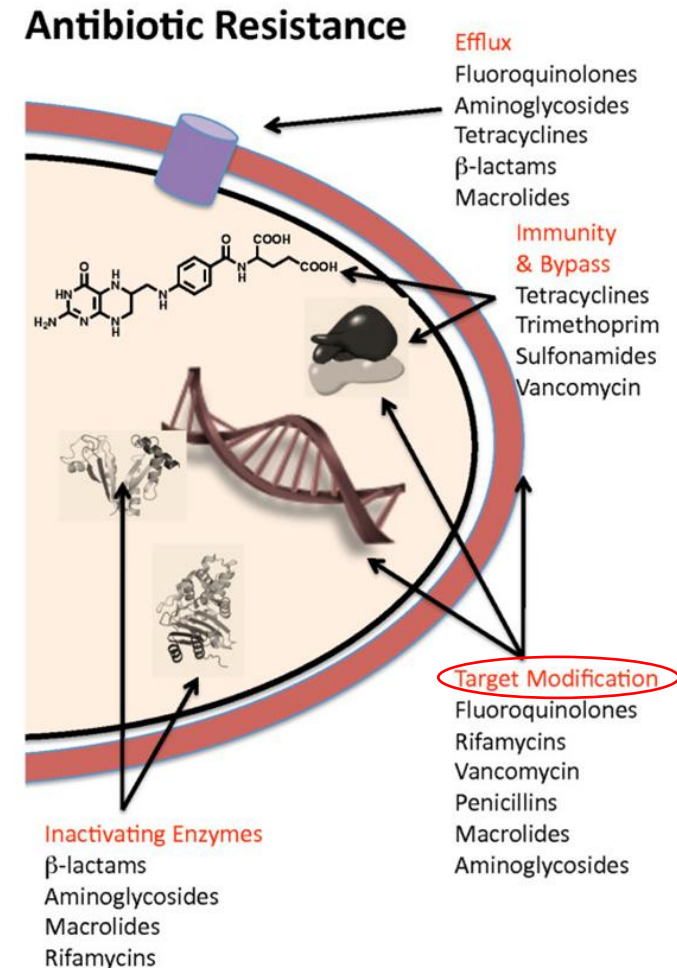
Options:

- Macrolides
- Fluoroquinolones
- Tetracyclins*
*reduce bacterial load



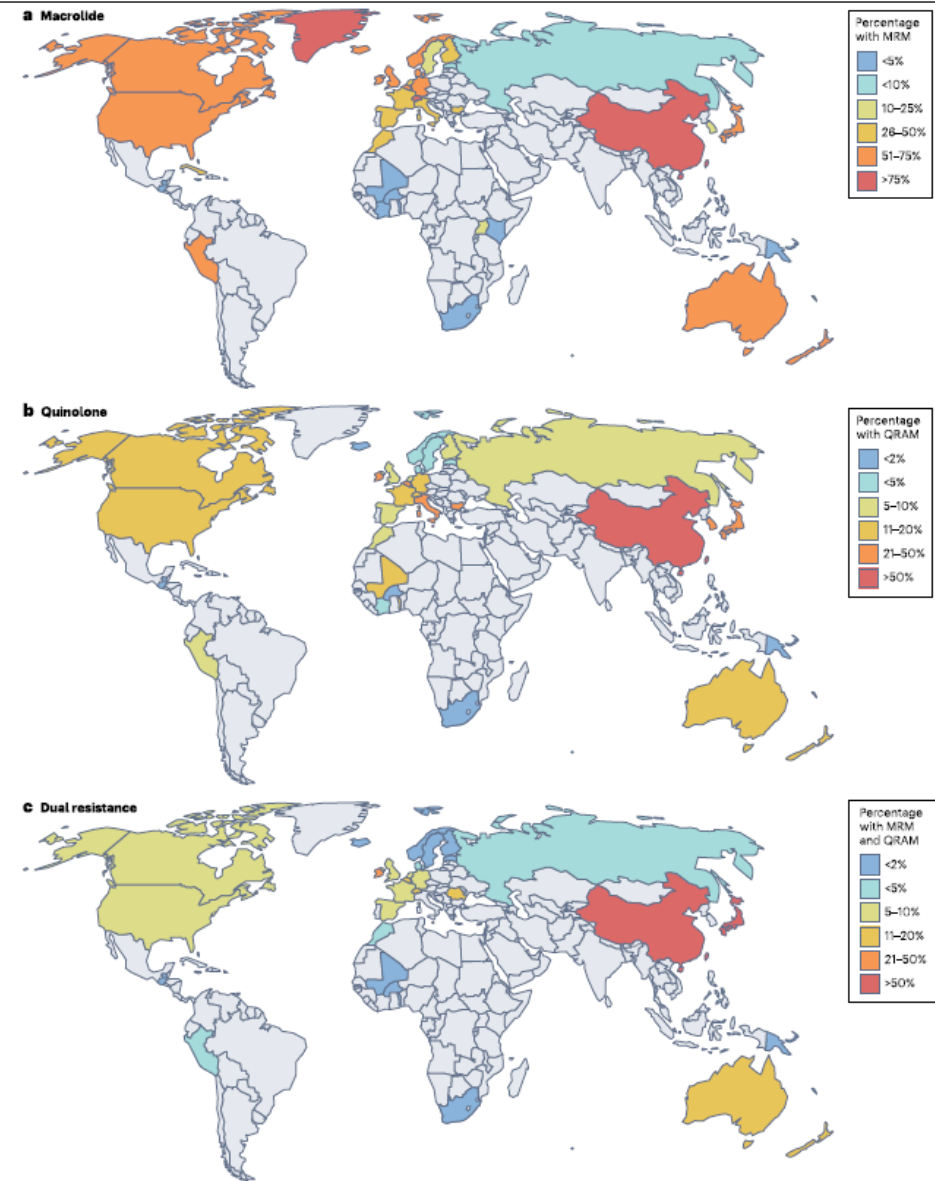
Antimicrobial resistance in *M genitalium*

- Target Modification
 - Macrolide resistance associated (MRM)
 - 23S rRNA gene
 - Quinolone resistance associated (QRM)
 - ParC gene
- Small genome
- No DNA repair mechanism



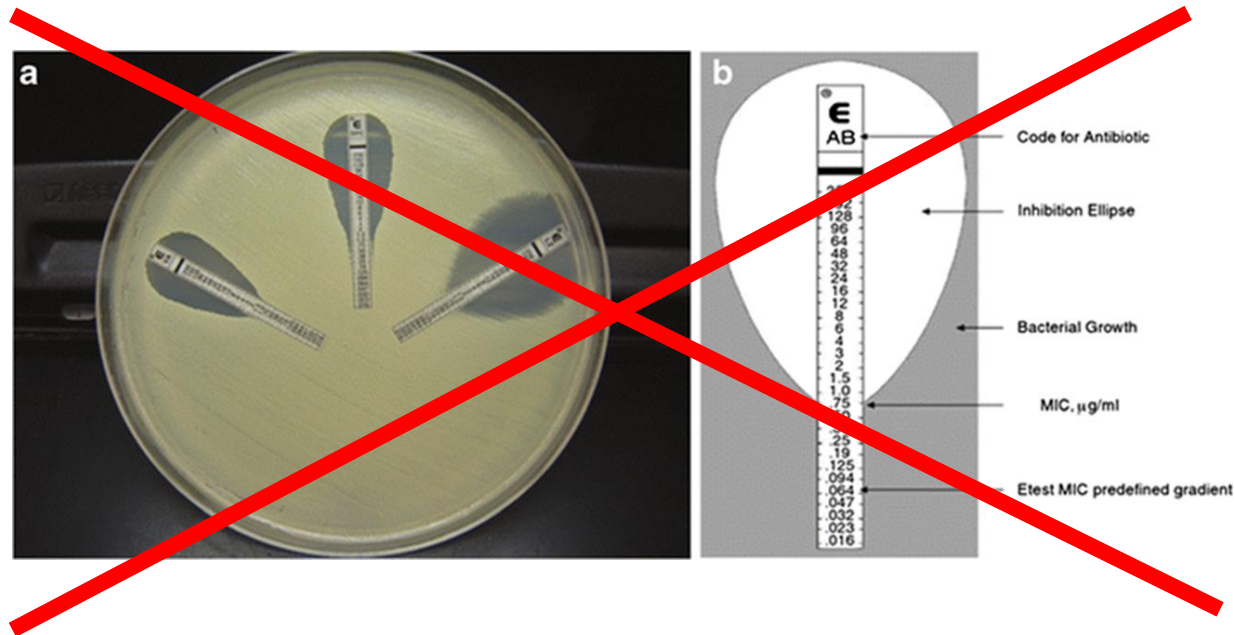
AMR in *M genitalium*: high rates, rapid increase

- Unlike chlamydia!
- Depending on geographic location/local availability and use of antibiotics
- North America, Western Europe and Australia: MRM
- West Africa, China, Japan: QRM
- Limited data!



M genitalium: host cells needed for survival and replication

- Culturing difficult and slow; not suitable for diagnostic purposes
- Minimal Inhibitory Concentration (MIC) can't be determined



➤ Detection of AMR associated mutations by molecular typing

MRM in M genitalium infections impact clinical outcome of treatment

- Patient reported outcome 2 weeks after single dose azithromycin for NGU
- 40% of MRM M genitalium urethritis: no improvement

ORIGINAL STUDY


OPEN

Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Impairs Clinical Improvement of Male Urethritis After Empirical Treatment

Joyce F. Braam, MSc,* Alje P. van Dam, MD, PhD,*† Sylvia M. Bruisten, MD, PhD,*†
 Martijn S. van Rooijen, MSc, PhD,* Henry J.C. de Vries, MD, PhD,*†
 Maarten F. Schim van der Loeff, MD, PhD,*§ and Clarissa E. Vergunst, MD, PhD*¶

Braam JF, et al. Sex Transm Dis. 2022 May 1;49(5):360-367

Bachmann LH, et al Clin Infect Dis. 2020 Dec 17;71(10):e624-e632



MG genotype, n (%)	No. Cases Without Clinical Improvement as a Fraction of Evaluable Cases	P	OR	95% CI	aOR*	95% CI
Negative for MG	81/497 (16%)	<0.001	1		1	
WT	4/28 (14%)		0.59	0.12–2.90	0.58	0.17–2.05
MRAM	38/94 (40%)		3.38	2.11–5.40	3.58	2.05–6.24
Unknown	4/23 (17%)		1.16	0.44–3.07	1.10	0.35–3.50

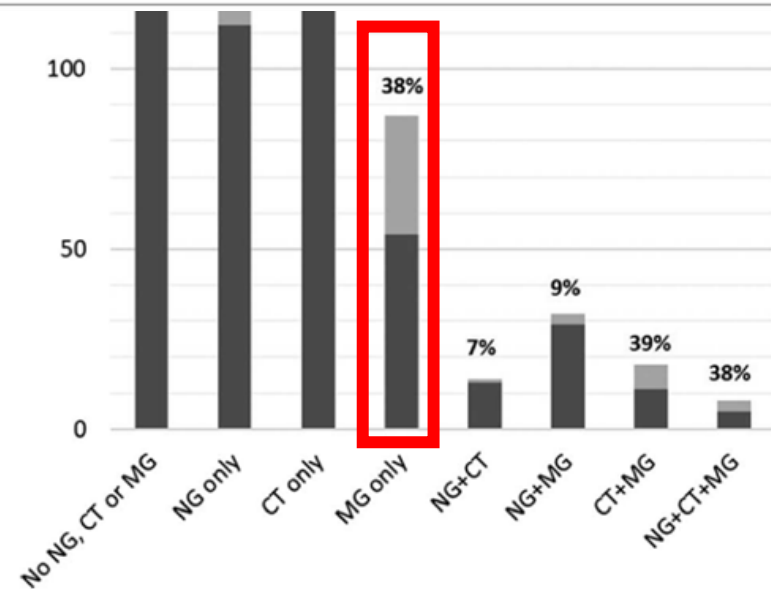


Figure 2. Reported improvement of evaluable cases, by infection status (single, dual, or triple), STI clinic in Amsterdam, May 2018 to November 2019. Percentages above the bars indicate the proportion of evaluable cases without improvement. Overall χ^2 test, $P < 0.001$. STI, sexually transmitted infection; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*.



MRAM beïnvloedt persisteren klachten bij mannen met MG-urethritis (1)

Table 5. Association of Self-reported Persistent Urethritis and Return Visits with Macrolide Resistance Markers

	Resistance Mutations Present in 23S rRNA			
	Yes, n = 85		No, n = 30	
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)
Persistent symptoms at Day 15^a				
Yes	26 (35.1)	(24.4–47.1)	2 (8.7)	(1.1–28)
No	43 (59.1)	(46.1–69.5)	21 (91.3)	(72–98.9)
Incongruent: symptoms not reported at enrollment but reported as persistent at Day 15	3 (4.1)	(.8–11.4)	0 (0)	(0–14.8)
Incongruent: symptoms reported at enrollment but denied ever having at Day 15	2 (2.7)	(.3–9.4)	0 (0)	(0–14.8)
Returned at least once within 45 days of enrollment^b				
Yes	23 (27.1)	(18–37.8)	2 (7.1)	(.9–23.5)
No	62 (72.9)	(62.2–82)	26 (92.9)	(76.5–99.1)

Data are among men in the primary evaluable population who have analyzable Day 15 data, are positive for *Mycoplasma genitalium* only, and were treated with azithromycin, stratified by the presence or absence of macrolide resistance mutations (23S rRNA), July 2017–June 2018.

Abbreviations: CI, confidence interval; rRNA, ribosomal ribonucleic acid.

^aAmong 97 (74 with 23S mutations present and 23 without) participants with analyzable Day 15 data.

^bAmong 113 (85 with 23S mutations present and 28 without) participants with analyzable return data.



MRAM beïnvloedt persisteren klachten bij mannen met MG-urethritis (2)

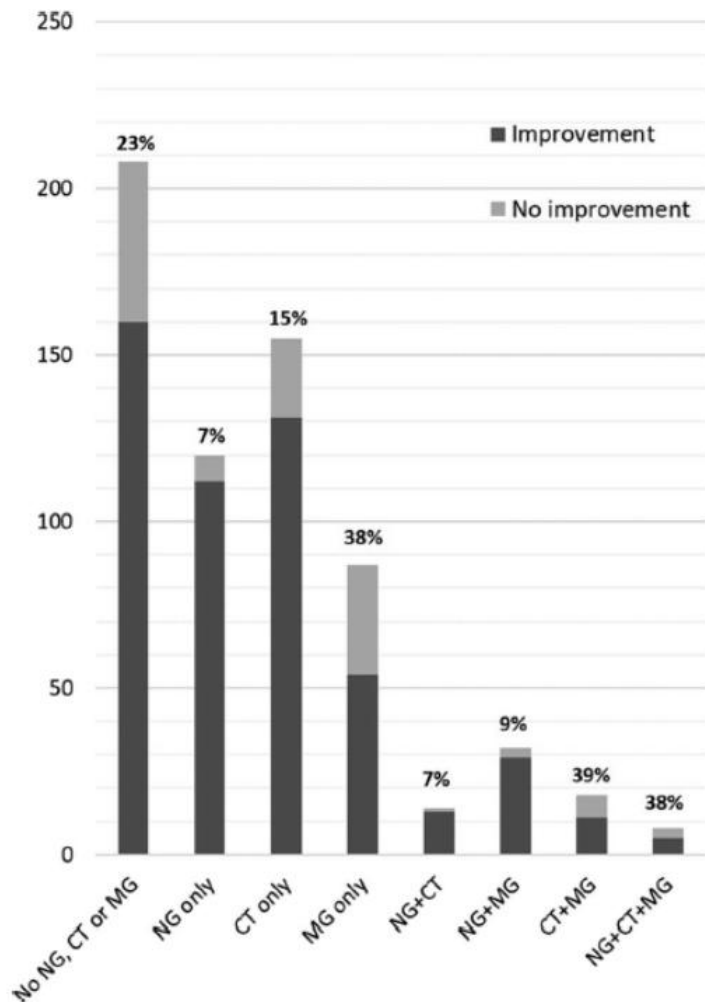


Figure 2. Reported improvement of evaluable cases, by infection status (single, dual, or triple), STI clinic in Amsterdam, May 2018 to November 2019. Percentages above the bars indicate the proportion of evaluable cases without improvement. Overall χ^2 test, $P < 0.001$. STI, sexually transmitted infection; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*.

Clinical impact of QRM in M genitalium is less clear

- QRM (ParC) retrospective study on clinical outcome after moxifloxacin 2012-2020: ~60% treatment failure

(Murray GL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2022 May 17;66(5):e0027822)

In conclusion:

AMR associated mutations impact clinical outcome...

however not in all cases

Subtypes of 23S rRNA (MRM) and ParC (QRM) mutations

Table 4 | Main antimicrobial resistance determinants in *Mycoplasma genitalium*

Determinants	Macrolides	Fluoroquinolones	Tetracyclines
Major determinants ^a	23S rRNA gene SNPs ^b : A2058G A2059G A2058C A2058T A2059C	ParC ^c : S83I S83R D87N D87Y GyrA ^c : M95I D99Y	No major determinants described
Determinants with unknown significance	A2062 for josamycin A2058 with A2062 for pristinamycin A2059T	ParC ^c : S83N S83C D87G G81S GyrA ^c : M95V D99N	16 rRNA gene ^b : GC966-967 (helix 31) C1192 (helix 34) ABC transporter gene mutations

rRNA, ribosomal RNA; SNPs, single-nucleotide polymorphisms. ^aConfirmed by minimal inhibitory concentration determination of clinical isolates or by association with treatment failure. ^b*Escherichia coli* nucleotide numbering. ^c*M. genitalium* amino acid numbering.

Phenotypic antibiotic resistance of *Mycoplasma genitalium* and its variation between different macrolide resistance-associated mutations

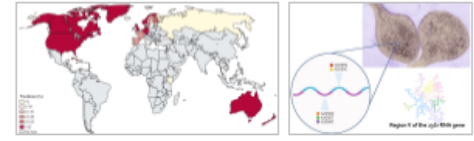
Nikki Adriaens^{1,2}, Tessa Doelman^{2,3}, Brenda Westerhuis^{1,2}, Sylvia Bruisten^{1,2}, Clarissa Vergunst^{1,4}, Fenna Bouwman¹, Alje van Dam^{1,2,3}

1. Department of Infectious Diseases, Public Health Service of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.
2. Amsterdam Institute for Infectious Diseases, Infectious Diseases, Amsterdam, the Netherlands
3. Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Medical Microbiology, Amsterdam, the Netherlands
4. Department of Dermatology, Noordwest Ziekenhuisgroep location Den Helder, Den Helder, the Netherlands

nadriaens@ggd.amsterdam.nl

Background

- Mycoplasma genitalium* is a sexually transmitted bacterium which poses significant treatment challenges due to a rising antibiotic resistance, particularly to azithromycin (macrolide)¹
- The presence of macrolide resistance-associated mutations (MRAMs) does however not evidently implicate clinical azithromycin treatment failure^{2,3}

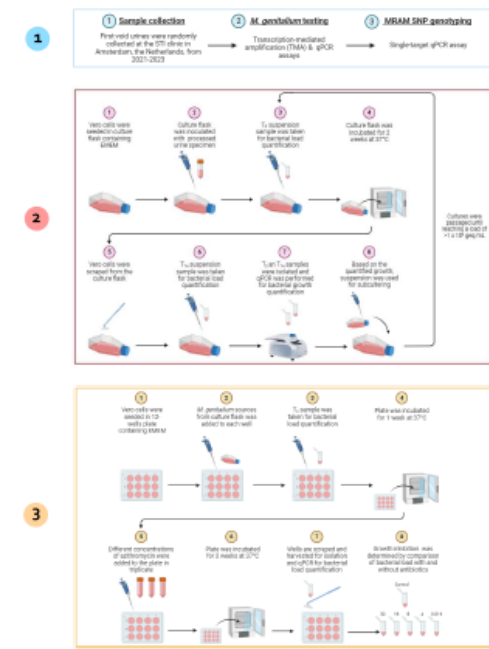


Research aim & objectives

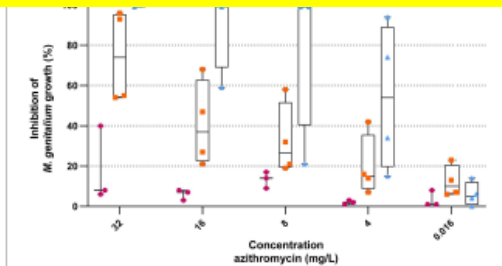
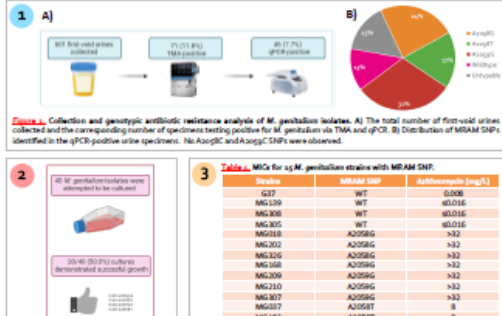
To unravel discrepancies between genotypic azithromycin resistance (MRAMs) and phenotypic azithromycin resistance (in vitro phenotypic susceptibility testing) in *M. genitalium* isolates from STI clinic visitors in the Netherlands

1. Collection and genotyping of *M. genitalium* isolates
2. In vitro culture of *M. genitalium* isolates
3. Phenotypic susceptibility testing for azithromycin

Materials & methods



Results



Discussion and Conclusion

- M. genitalium* strains demonstrate differences in in vitro growth inhibition induced by azithromycin, depending on the MRAM SNP.
- These discrepancies between genotypic and phenotypic antibiotic resistance may explain variation in clinical azithromycin treatment efficacy.
- In vitro culture and phenotypic susceptibility testing of *M. genitalium* remains laborious, expensive and unpredictable and is therefore not recommended as a diagnostic tool.
- With ongoing increase of antibiotic resistance in *M. genitalium*, there is a need to cultivate genetically diverse strains to further explore genotypic and phenotypic antibiotic resistance.
- Due to the lack of clinical patient data in the current study, future studies on the association between genotypic and phenotypic antibiotic resistance should incorporate data on antibiotic treatment efficacy (patient inclusion currently ongoing).

3

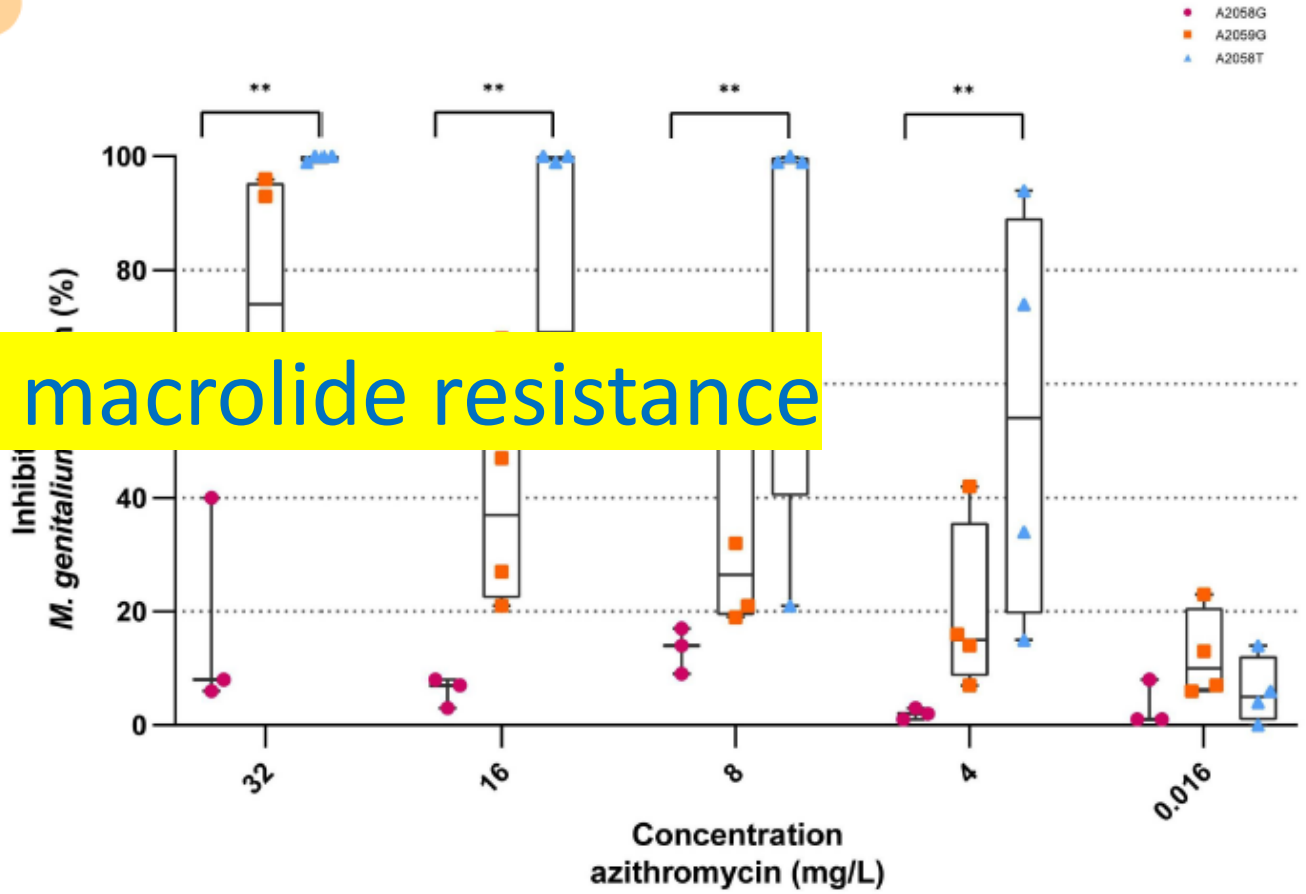


Figure 4. Inhibition of *M. genitalium* growth at various azithromycin concentrations. Included *M. genitalium* strains harbored either the A2058G (n=3), A2059G (n=4) or A2058T (n=4) SNP. The median percentages of growth inhibition are presented, including interquartile range (box) and minimum/maximum (whiskers). The Kruskal-Wallis test was performed to indicate significant differences in inhibition of *M. genitalium* growth between strains (**, P<0.01). All genotypic wildtype strains (n=4) demonstrated 100% growth inhibition at all tested azithromycin concentrations (data not shown).

A modified version of the protocol by Homan et al⁴ and Wood et al⁵ was used to culture the *M. genitalium* isolates and perform phenotypic susceptibility testing.

1. Jensen et al. Nature Reviews Microbiology. 2014; 12(11):684-694. doi:10.1038/nrm3799.
 2. Beckmann et al. Clinical Infectious Diseases. 2010; 50(10):1492-1499.
 3. Breen et al. Sexually Transmitted Infections. 2012; 88(1):10-15. doi:10.1136/sexitd-2011-020003.
 4. Homan et al. Journal of Clinical Microbiology. 2007; 45(11):3973-3978. doi:10.1128/JCM.02564-06.
 5. Wood et al. Journal of Clinical Microbiology. 2012; 50(11):3387-3393. doi:10.1128/JCM.02564-06.

International guidelines on M genitalium recommend different treatments

- Depending on AMR-typing and epidemiology (MRM yes/no/unknown)
- Depending on clinical outcome
- Based on urethritis studies with and without resistance guided therapy

Mostly:

- Azithromycin (5 day course)
- Moxifloxacin (7-10 day course)
- Doxycyclin (7-day course combined with or followed by azithromycin or moxifloxacin)

Table 2 | Recommended treatments for uncomplicated and complicated *Mycoplasma genitalium* infection according to detection of resistance or clinical failure

Therapy	Europe ⁶⁵	UK ⁶⁷	Australia ⁶⁶	USA ⁴⁶	Canada ¹⁷⁵	Japan ¹⁷⁶
First-line therapy if MRM is not detected or unknown	Azithromycin 500 mg on day 1 plus 250 mg on days 2–5	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus azithromycin 1 g on day 8 plus 500 mg on days 9 and 10	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus azithromycin 1 g on day 8 plus 500 mg on days 9–11	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus azithromycin 1 g on day 8 plus 500 mg on days 9–11 No MRM testing: Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus moxifloxacin 400 mg once daily for 7 days (on days 8–14)	Azithromycin 500 mg on day 1 plus 250 mg on days 2–5	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days or Azithromycin 1 g single dose or Azithromycin 500 mg day 1 plus 250 mg on days 2–5 If MRM detection is negative: Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus azithromycin 500 mg on day 8 and azithromycin 250 mg on days 9–12
Second-line therapy if MRM is detected or macrolide treatment failure	Moxifloxacin 400 mg once daily for 7 days	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus moxifloxacin 400 mg once daily for 10 days (days 8–17)	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus moxifloxacin 400 mg once daily for 7 days (days 8–14)	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus moxifloxacin 400 mg once daily for 7 days (days 8–14)	Moxifloxacin 400 mg once daily for 7 days	Moxifloxacin 400 mg once daily for 7–10 days or Sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days If MRM detection is positive: Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus either moxifloxacin 400 mg once daily for 7–10 days or Sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days
Third-line treatment (after second-line treatment failure)	Pristinamycin 1 g four times daily for 10 days or Minocycline 100 mg twice daily for 14 days or Doxycycline 100 mg twice daily for 14 days	Doxycycline 100 mg twice daily for 7 days plus pristinamycin 1 g four times daily for 10 days (days 8–17) or Pristinamycin 1 g four times daily for 10 days or Minocycline 100 mg twice daily for 14 days or Doxycycline 100 mg twice daily for 14 days	Pristinamycin 1 g three times daily with doxycycline 100 mg twice daily for 10 days or Minocycline 100 mg twice daily for 14 days or Sitafloxacin 100 mg twice daily with doxycycline 100 mg twice daily for 7 days	No recommendation available	Consult a specialist	No recommendation available
Complicated infection (pelvic inflammatory disease, epididymitis)	Moxifloxacin 400 mg once daily for 14 days	Moxifloxacin 400 mg once daily for 14 days	Moxifloxacin 400 mg once daily for 14 days	Moxifloxacin 400 mg once daily for 14 days	Moxifloxacin 400 mg once daily for 14 days	No recommendation available
Infection with MRM in pregnancy	Pristinamycin 1 g four times daily for 10 days	No recommendation available	Pristinamycin 1 g four times daily for 10 days	No recommendation available	No recommendation available	No recommendation available

Should we test for M genitalium in women?

- No clear association with symptoms
- Role in adverse pregnancy outcomes and tubal infertility unknown



- Addition of metronidazole helps clear M genitalium in PID treated with ceftriaxone and doxycycline

(Wiesenfeld HC, Clin Infect Dis. 2021 Apr 8;72(7):1181-1189)

M genitalium clinical recommendations

Test symptomatic patients only

- Non-gonococcal urethritis in men

Treat according to test result and clinical outcome

- Determine presence of MRM if possible
- Patient counseling





NHG-standaard; wanneer testen?

- bij urethritisklachten (man) test urine op chlamydia en gonorrhoe.
- Bij persisterende klachten (> 4 weken): overweeg te testen op *Trichomonas* en *Mycoplasma genitalium* en herhaal de test op chlamydia en gonorrhoe
- (bij klachten passend bij epididymitis op chlamydia en gonorrhoe, urinekweek)



NHG-standaard; behandeling Mg

- Schrijf geen antibiotica voor bij asymptomatische dragers (man/vrouw)
- Azitromycine, eerste dag 1 dd 500 mg, dag 2-5 1 dd 250 mg (offlabel)



Soa MDR 2023; wanneer testen?

- Test mannen met > 4 weken persisterende of recidiverende urethritis, bij wie chlamydia en gonorrhoe zijn uitgesloten of wie reeds behandeld zijn op Mg.
Het is van belang dat de test op Mg op dat moment apart aangevraagd wordt en dat dit niet meegenomen wordt in de initiële chlamydia- en gonorroetest.
- Een combinatie van een Mg-test met een test waarbij MRAM bepaald kan worden, heeft de voorkeur, gezien het frequent voorkomen van MRAM en de daarbij aangetoonde verminderde klinische effectiviteit van azitromycine.
Anderzijds is er de wens tot terughoudend gebruik van moxifloxacin in de populatie om resistentievorming van Mg, maar vooral ook van andere bacteriële species, te voorkomen.



Soa MDR 2023; wanneer testen?

- Omdat er, behoudens de relatie met NGU, geen associatie is met complicaties door een Mg-infectie, is er geen winst voor de volksgezondheid te verwachten door middel van screeningsprogramma's in het kader van publieke gezondheidszorg. Het opsporen en behandelen van asymptomatische infecties is bovendien gecompliceerd door de bekende resistentievorming.
- Vaste (ook asymptomatische) sekspartners van mannen bij wie Mg gevonden is kunnen getest worden op Mg en bij een positieve uitslag meebehandeld worden, om de kans op recidieven van urethritis te voorkomen.
Het advies is hierbij om sekspartners met een vagina en geen anale seks alleen vaginaal te testen. Als er wel sprake is van anale seks is het advies ook anaal te testen.
Sekspartners met penis en anale seks anaal testen. Sekspartners met penis en geen anale seks hoeven niet getest te worden.



Soa MDR; behandeling?

- Indien er geen resistentietypering is gedaan of wanneer er geen sprake is van MRAM:
 - azitromycine 500 mg op dag 1 en 250 mg 1 dd op dag 2-5
- Bij aanhoudende klachten na eerdere behandeling met azitromycine (zowel single-dose als langere kuur) OF wanneer bij resistentietypering MRAM is aangetoond:
 - moxifloxacin 400 mg 1 dd 7-10 dagen.



GGD
Amsterdam

Verdieping *N. gonorrhoeae*

Ceftriaxonresistentie op de loer?

The Emerging Threat of Untreatable Gonococcal Infection

Gail A. Bolan, M.D., P. Frederick Sparling, M.D., and Judith N. Wasserheit, M.D., M.P.H.



World Health Organization

World statistics | **Media centre** | Publications | Countries | Programmes and projects

Search

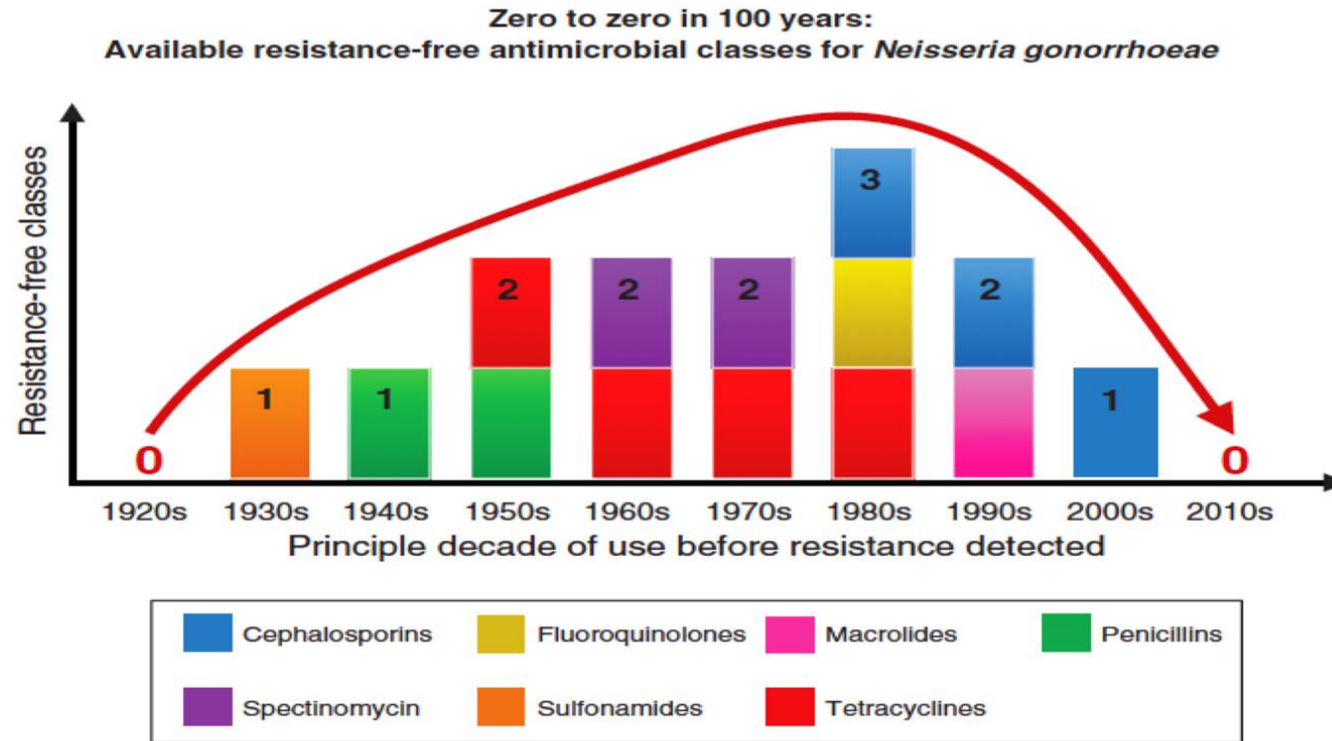
Media centre

WHO: Urgent action needed to prevent the spread of untreatable gonorrhoea

Note for the media

6 JUNE 2012 | GENEVA - Millions of people with gonorrhoea may be at risk of running out of treatment options unless urgent action is taken, according WHO. Already several countries, including Australia, France, Japan, Norway, Sweden and the United Kingdom are reporting cases of resistance to cephalosporin antibiotics – the last treatment option against gonorrhoea. Every year an estimated 106 million people are infected with gonorrhoea, which is transmitted sexually.

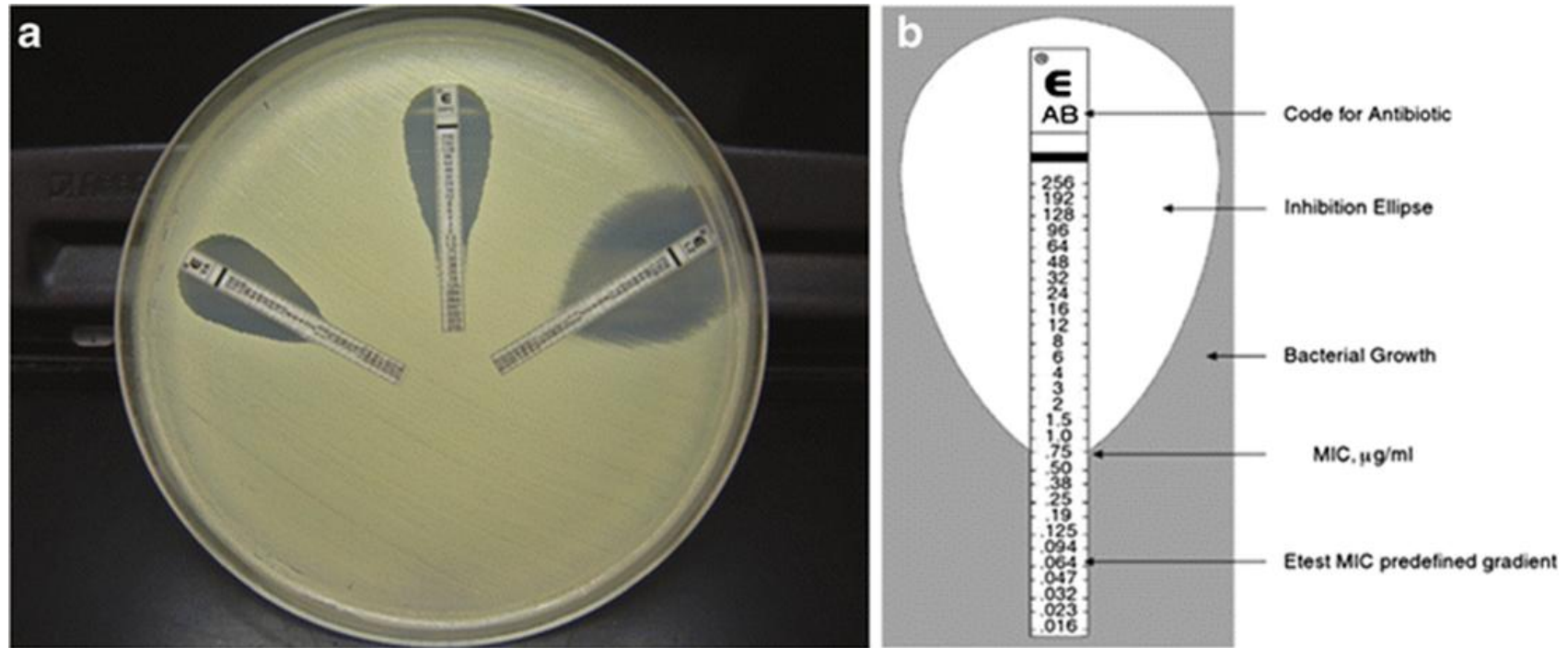
Historic emergence of AMR in NG



Neisseria gonorrhoeae (NG) in Europe

- Antimicrobial resistance (AMR) in NG
 - European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP)
 - Current and future options in diagnostics and treatment

Antibiogram



NG Cefixime and azithromycin AMR in Europe 2017

Map 1. Proportion of gonococcal isolates with cefixime resistance by country, EU/EEA, 2017

- No cefixime resistance
- Cefixime resistance <5%
- Cefixime resistance ≥5%

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

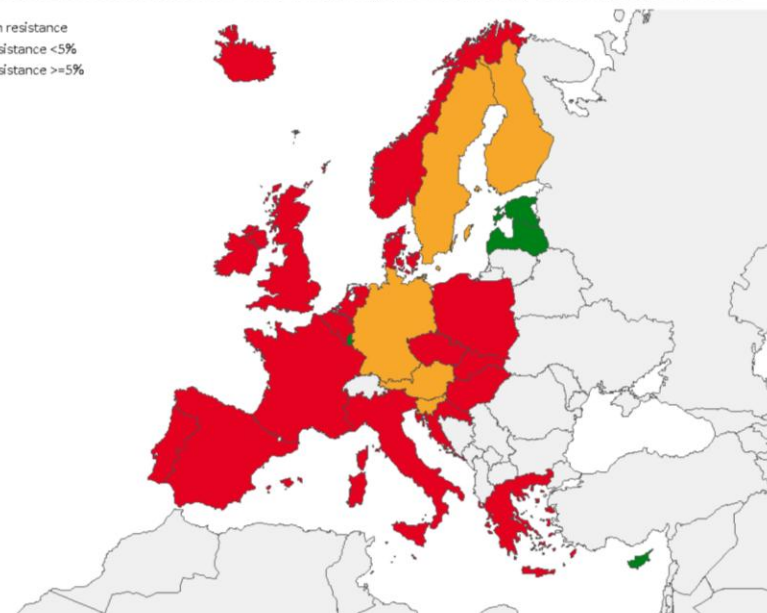


Figure 2. Distribution of MIC for cefixime in Euro-GASP, 2009–2017

Map 2. Proportion of gonococcal isolates with azithromycin resistance by country, EU/EEA, 2017

- No azithromycin resistance
- Azithromycin resistance <5%
- Azithromycin resistance ≥5%

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Population-Level Antimicrobial Consumption Is Associated With Decreased Antimicrobial Susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 24 European Countries: An Ecological Analysis

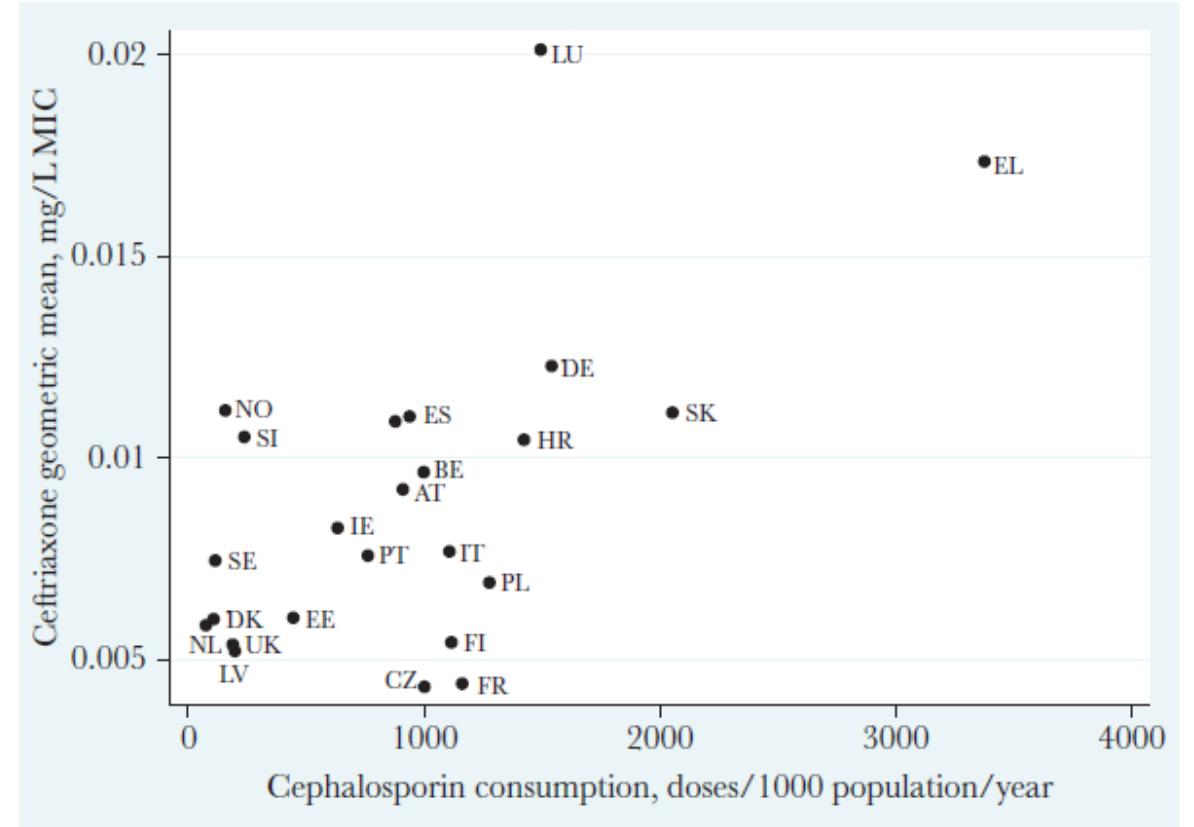
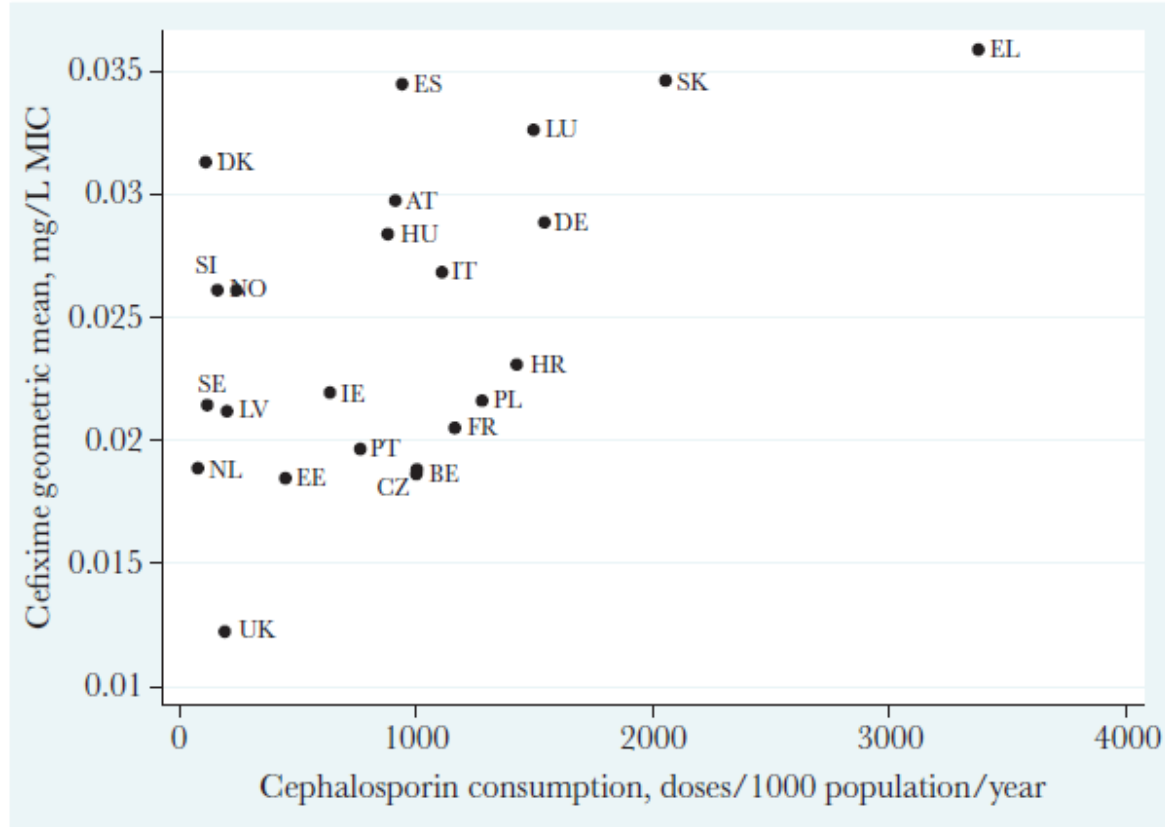
Chris Kenyon,^{1,3,©} Jozefien Buyze,² G. Spiteri,⁴ M. J. Cole,⁶ and M. Unemo⁵

Table 1. Prevalence of Antimicrobial Resistance and 2010–2016 Geometric Mean Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in 24 European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme Countries

Antimicrobial	2010–2016 Geometric Mean MIC, mg/L					2010–2016 Geometric Mean MIC for Susceptible Isolates, mg/L			2010–2016 Geometric Mean Antimicrobial Resistance, % of Isolates		
	Maximum, Country	Minimum, Country	Fold Difference	Top Quartile	Bottom Quartile	Maximum, Country	Minimum, Country	Fold Difference	Maximum, Country	Minimum, Country	Fold Difference
Cefixime	0.04, EL	0.01, UK	4	EL, SK, ES, LU, DK, AT	UK, EE, BE, CZ, NL, PT	0.048, SK	0.016, UK	3	12.7, DK	0, EE	>12
Ceftriaxone	0.02, LU	0.004, CZ	5	LU, EL, DE, NO, SK, ES	CZ, FR, LV, UK, FI, NL	0.033, EL	0.004, CZ	8	5.0, ES	0, HU, PT, SE, LV, BE, PL, DK, FR, CZ, EE, LU, UK, SK, HR, IT, NL	>5
Ciprofloxacin	1.64, EL	0.007, EE	226	EL, SK, LU, IT, NO, ES	EE, LV, NL, SI, HR, IE	0.11, FI	0.003, SK	35	70.0, LU	20.7, EE	3.4
Azithromycin	0.63, NO	0.13, NL	5	NO, SI, AT, IE, DE, LV	NL, FR, UK, HR, LU, IT	0.5, AT	0.15, LU	3	13.5, EL	0, EE, HR, LU	>13

Abbreviations: AT, Austria; BE, Belgium; CZ, Czech Republic; DE, Germany; DK, Denmark; EE, Estonia; EL, Greece; ES, Spain; FI, Finland; FR, France; HR, Croatia; HU, Hungary; IE, Ireland; IT, Italy; LU, Luxembourg; LV, Latvia; NL, the Netherlands; NO, Norway; PL, Poland; PT, Portugal; SE, Sweden; SI, Slovenia; SK, Slovakia; UK, United Kingdom.

High consumption of cephalosporins leads to higher ceftriaxone and cefixime mean MIC



Horizontal gene transfer from non pathogens contributes to AMR in pathogens such as NG

- Horizontal gene transfer: exchange of genetic information, common in bacteria. Usually via conjugation.
- Whole genome sequencing used to detect genes involved in AMR to monitor AMR by molecular techniques instead of cultures/antibiograms
- Once a clear association between a genotype and phenotype is established, this can also be used for AMR-guided therapy

Future treatment strategies for NG

- Antimicrobials repurposing
 - **Ertapenem non-inferior to ceftriaxone**
 - Lancet Infect Dis 2022 May;22(5):706-717.
- New treatment modalities
 - **Zoliflodacin, Gemifloxacin, Solithromycin,...?**
 - N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1835-1845. Clin Infect Dis 2014 Oct 15;59(8):1083-91. Lancet Infect Dis 2019 Aug;19(8):833-842.
- **Vaccines, doxy-PEP?**
 - **Doxyvac phase III-trial combining meningococ B-vaccine and doxycycline postexposure prophylaxis**
 - <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04597424>
- **AMR guided therapy**

Ceftriaxone 1 g IM for uncomplicated NG

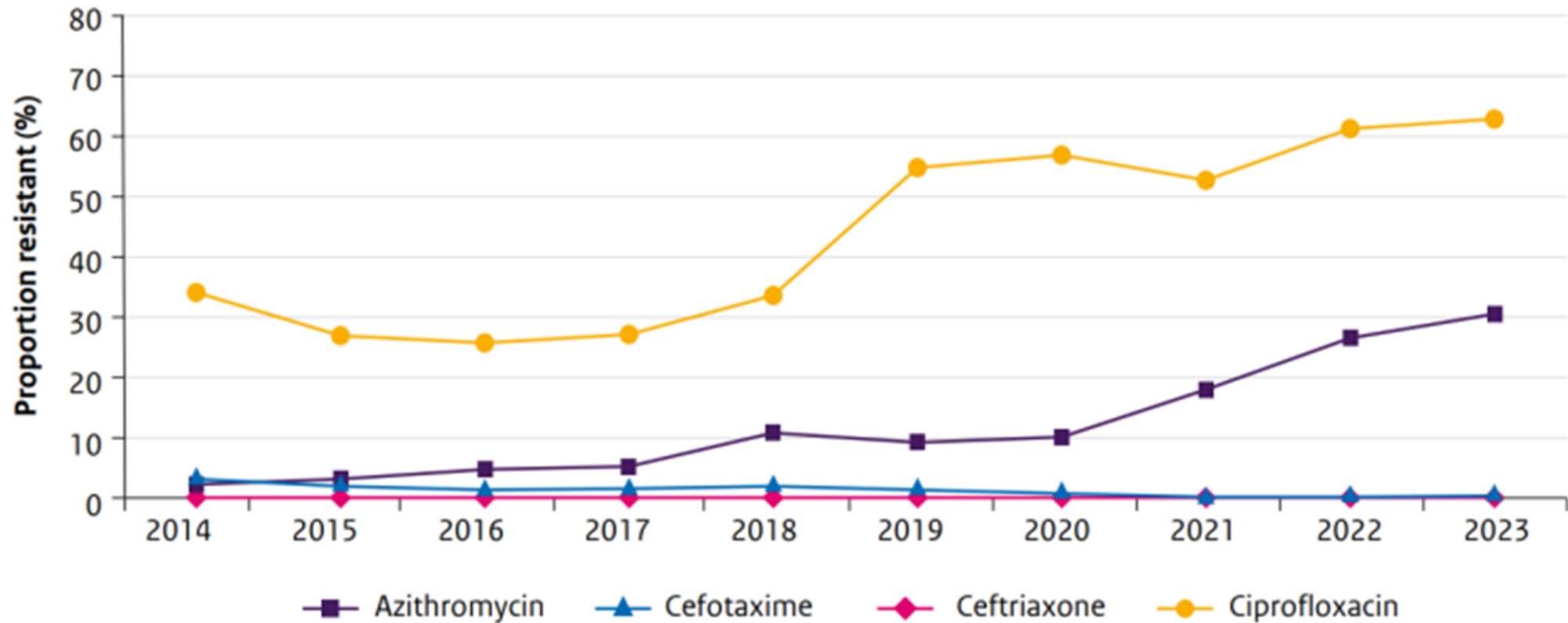
- In cases of ceftriaxone allergy or no ceftriaxone available
- Resistance guided therapy
 - Culture/antibiogram
 - Resistance typing: e.g. for ciprofloxacin
 - If not resistant: 500mg ciprofloxacin single oral dose



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Voortgangsrapportage **GRAS**

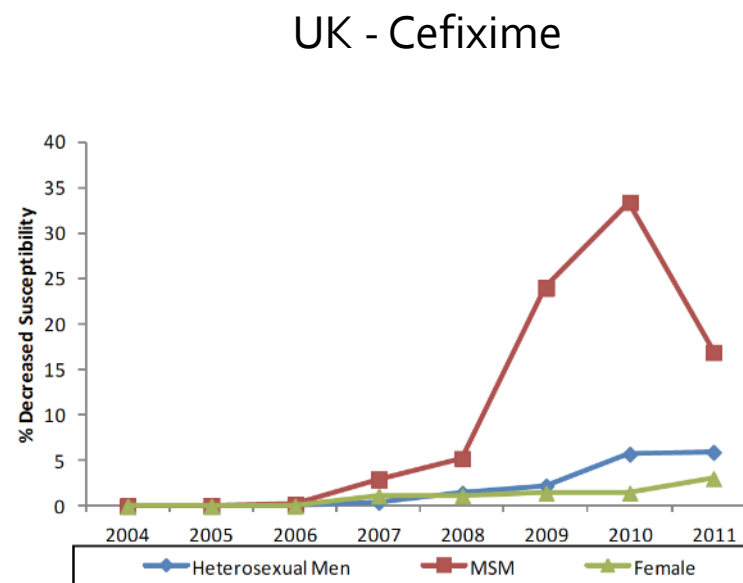
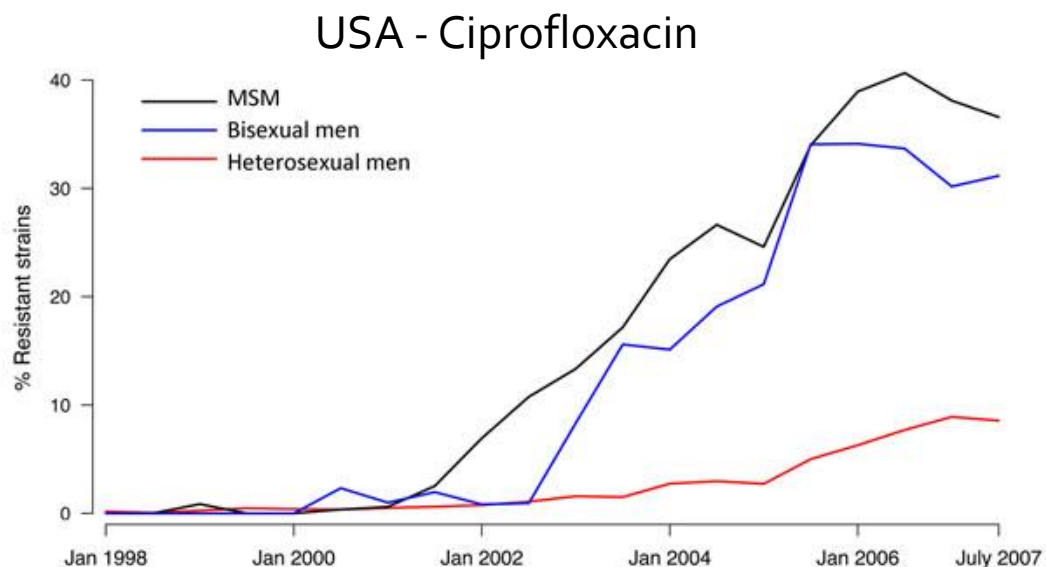
De meest recente gegevens van de
nationale Gonokokken Resistentie
tegen Antibiotica Surveillance



- In NL nog geen ceftriaxon-resistente gonorrhoe
- Er lopen klinische trials met oude en nieuwe antibiotica voor GO



Gonococcal AMR typically appears in core groups



The role of core groups in the emergence and dissemination of antimicrobial-resistant *N. gonorrhoeae*

D A Lewis^{1,2,3}

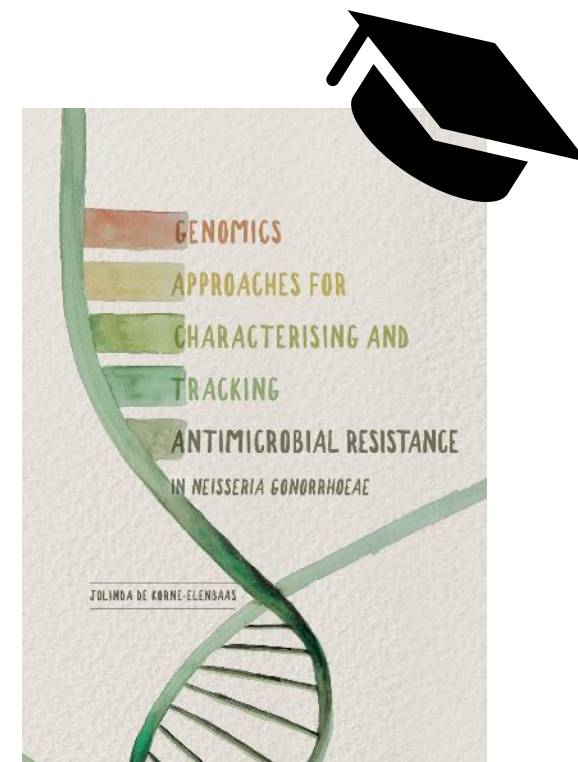
Lewis STI 2013; Emerg Infect Dis 18: 1290-1297

Dank aan dr. Chris Kenyon



Lessons learned – *N. gonorrhoeae* surveillance

- Ceftriaxon-resistentie vooralsnog zeldzaam in Europe
- Indien gevonden: geassocieerd met heteroseksuele reizigers
- Hoge doses ceftriaxon effectief bij alle huidige MICs
- Toename resistente Ng te verwachten in toekomst
- Resistentiemechanismen
 - Gecombineerde bekende resistentiemechanismen
 - Verspreiding resistentie > de novo ontwikkeling





Paradigmashift chlamydia








WAT IS DE ROL VAN ASYMPTOMATISCHE CHLAMYDIA INFECTIES?

Multidisciplinaire Richtlijn SOA

- ▶ Revisie 2021
- ▶ Nieuwe evidence hoofdstuk Chlamydia
- ▶ Huisartsenstandaard chlamydia zeer recent geüpdatet
- ▶ Nieuwe weging voor en nadelen van frequent testen en antibioticaconsumptie



Where to go to in chlamydia control? From infection control towards infectious disease control

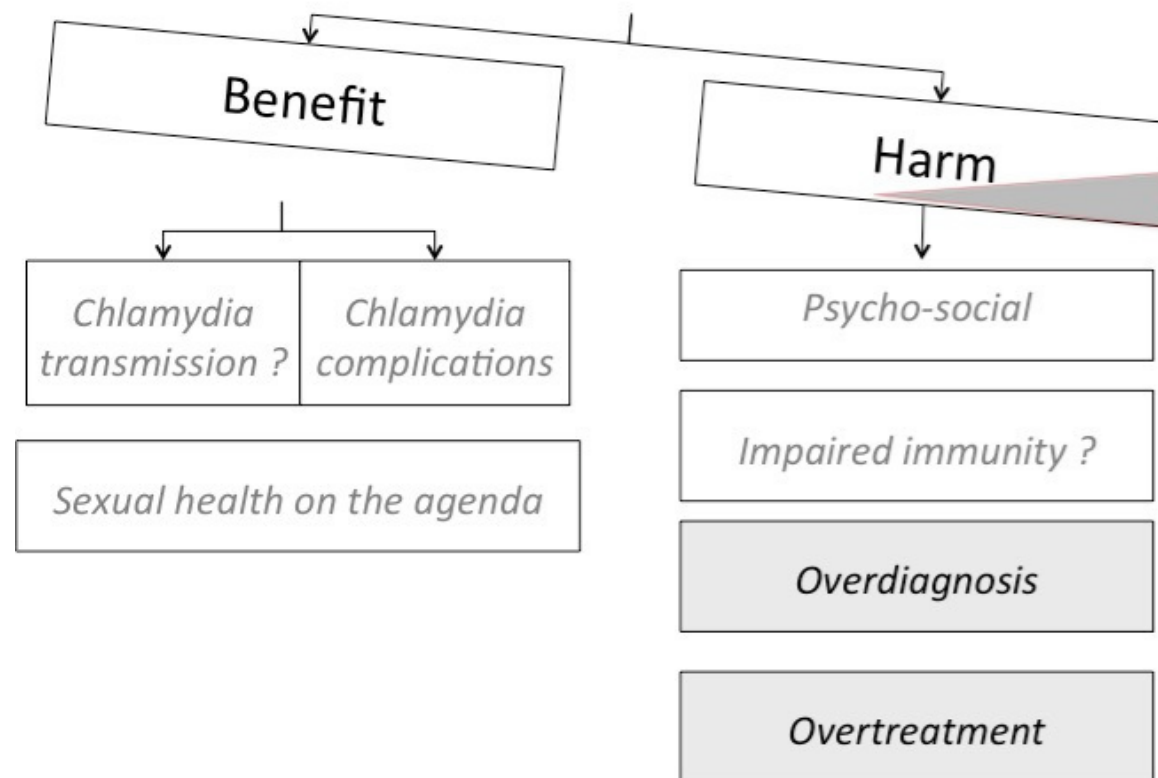
Jan E A M van Bergen ,^{1,2,3} Bernice Maria Hoenderboom ,³ Silke David,³ Febe Deug,² Janneke C M Heijne,³ Fleur van Aar,³ Christian J P A Hoebe ,^{4,5} Hanna Bos,² Nicole H T M Dukers-Muijers ,^{6,7} Hannelore M Götz ,^{3,8} Nicola Low ,⁹ Servaas Antonie Morré ,^{10,11} Björn Herrmann ,¹² Marianne A B van der Sande ,^{13,14} Henry J C de Vries ,^{15,16} Helen Ward ,¹⁷ Birgit H B van Benthem³

Test en behandel paradigma voor SOA

- ▶ Is effectief voor hiv
 - ▶ >99% van de mensen met hiv wordt ziek
- ▶ Effectief bij chlamydia?
 - ▶ <1% vrouwen met chlamydia wordt onvruchtbaar of krijgt bekkenontsteking
- ▶ “numbers needed to treat”
- ▶ antibiotica resistentie als gevolg van antibiotica overconsumptie
- ▶ infectie bestrijding vs infectieziekten bestrijding

Paradigmashift asymptotische chlamydia

CT appraisal



Chlamydia is meestal asymptomatisch en self limiting

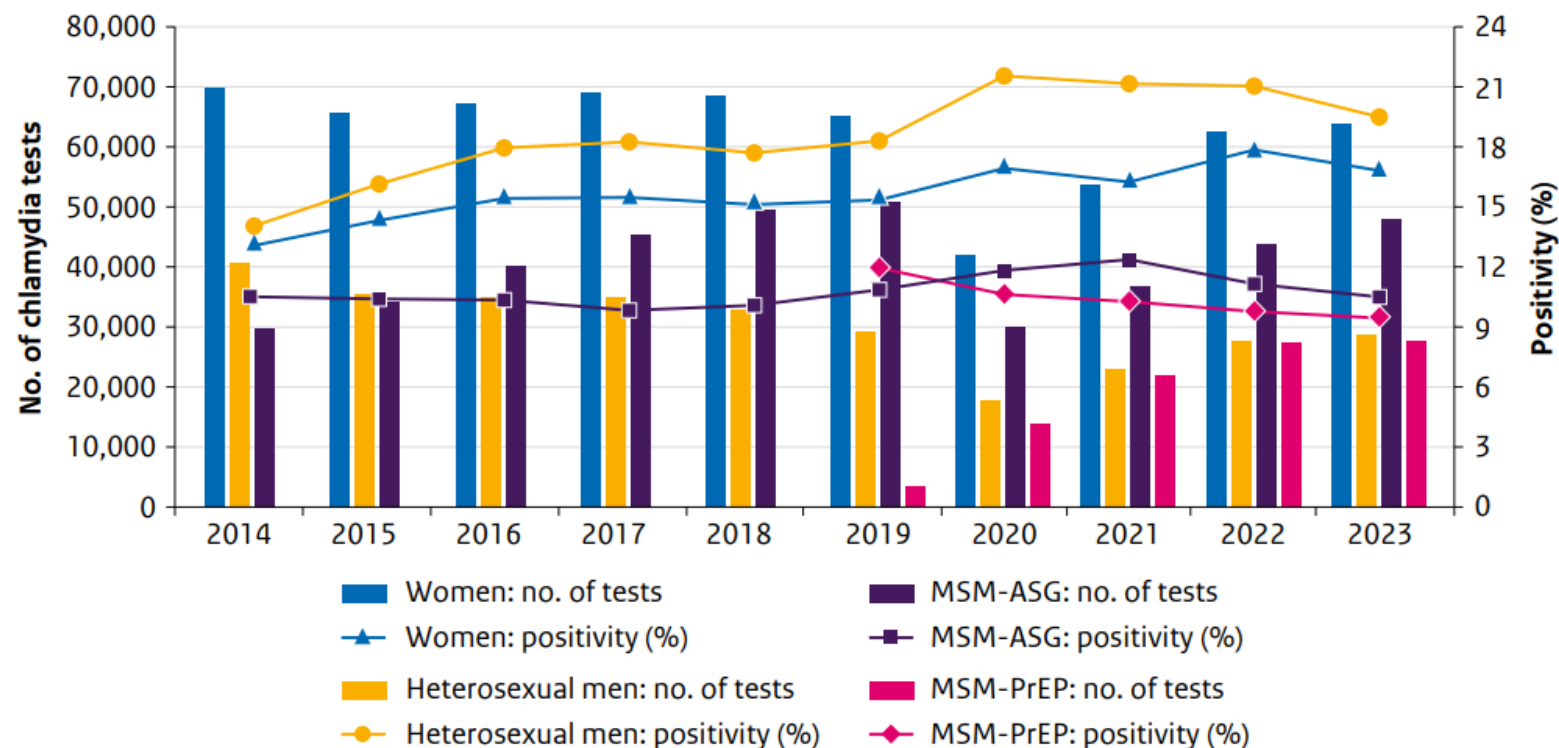
- ▶ 75-90% is asymptomatisch
- ▶ Chlamydia is self limiting
 - ▶ Bij ongeveer de helft van de vrouwen is een chlamydia-infectie ook zonder behandeling na een jaar niet meer aantoonbaar.¹
 - ▶ Orale chlamydia is zelflimiterend na 9 dagen tot 4 weken.¹
 - ▶ 6,8% (20/292) van de urogenitale infecties niet meer meetbaar bij start van de behandeling.²

Vragen tav chlamydia testbeleid

- Neemt het aantal chlamydia infecties af door het testbeleid?
- Voorkomt het testbeleid het aantal complicaties?
- Zijn er negatieve bij-effecten van laagdrempelig testen en behandelen?

Aantal soa-consulten en soa-vindpercentage

Figure 3.2 Number of chlamydia tests and chlamydia positivity by sex and type of sexual contact, 2014-2023



Footnote 1: Aggregated data of non-registered consultations included for 2018 and 2019.

Footnote 2: Trends in the number of tests and/or positivity in MSM over time may change due to the distinction between ASG and PrEP pilot consultations.

Furthermore, due to the three-monthly testing interval for MSM-PrEP, MSM-ASG and MSM-PrEP are not directly comparable.

Footnote 3: MSM in the PrEP pilot occasionally visit SHCs for an STI/HIV test between PrEP follow-up consultations. These consultations fall within the ASG regulation.

Neemt het aantal chlamydia infecties af?

- ▶ Screening programma's zijn niet effectief in het verminderen van chlamydia verspreiding^{1,2,3,4}
- ▶ Uk: Policy paper aanpassen testbeleid → alleen nog vrouwen <25jr
- ▶ Australië: Aanpassen testbeleid → op verzoek ipv jaarlijkse screening

¹ van den Broek et al., *BMJ*, 2012; ² Hocking et al., *The Lancet*, 2018; ³ Dukers et al., *BMC Infect Dis*, 2022; ⁴Herrmann B, 2021.

Minder complicaties door screening?

- ▶ Lijkt niet te werken voor chlamydia
- ▶ Soortgelijke afname in bekken ontstekingen (PID) in landen zonder chlamydia screening inspanningen

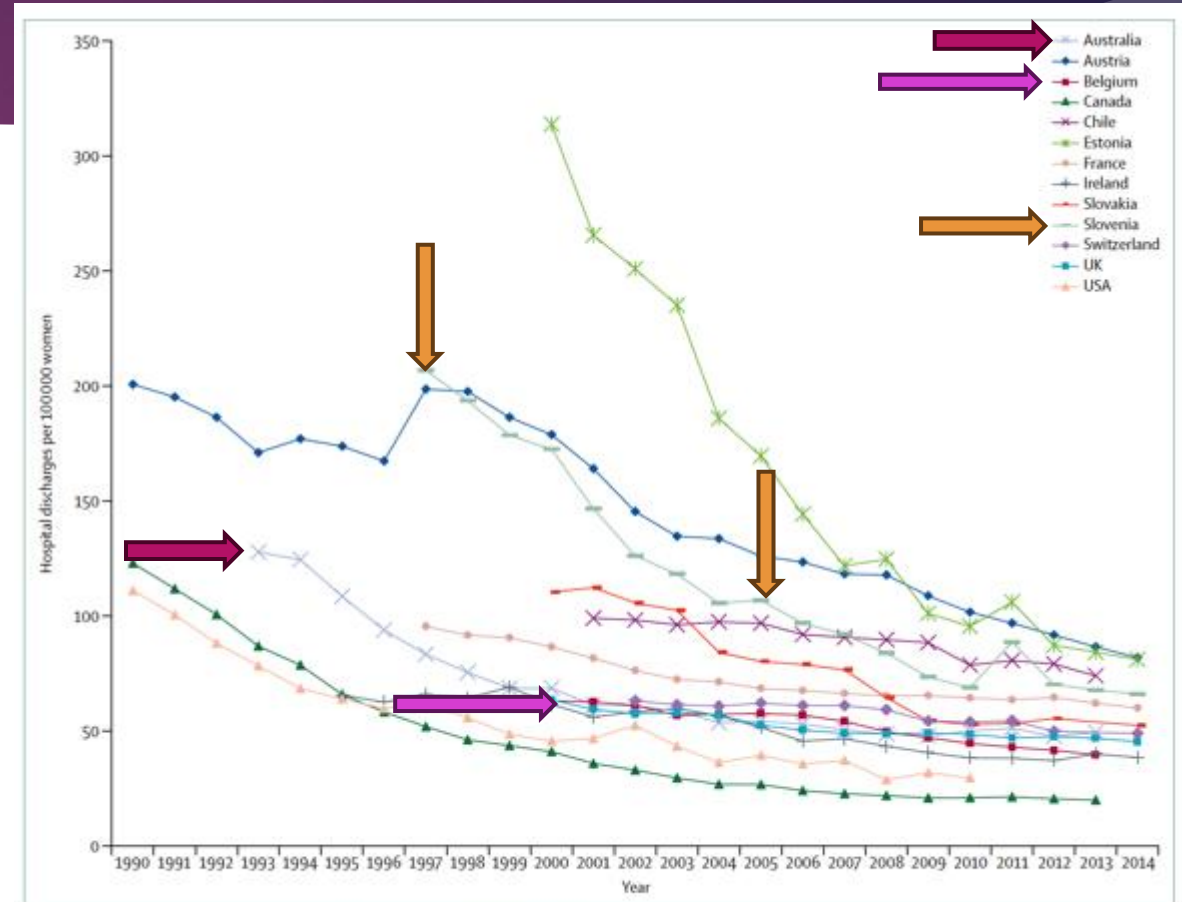


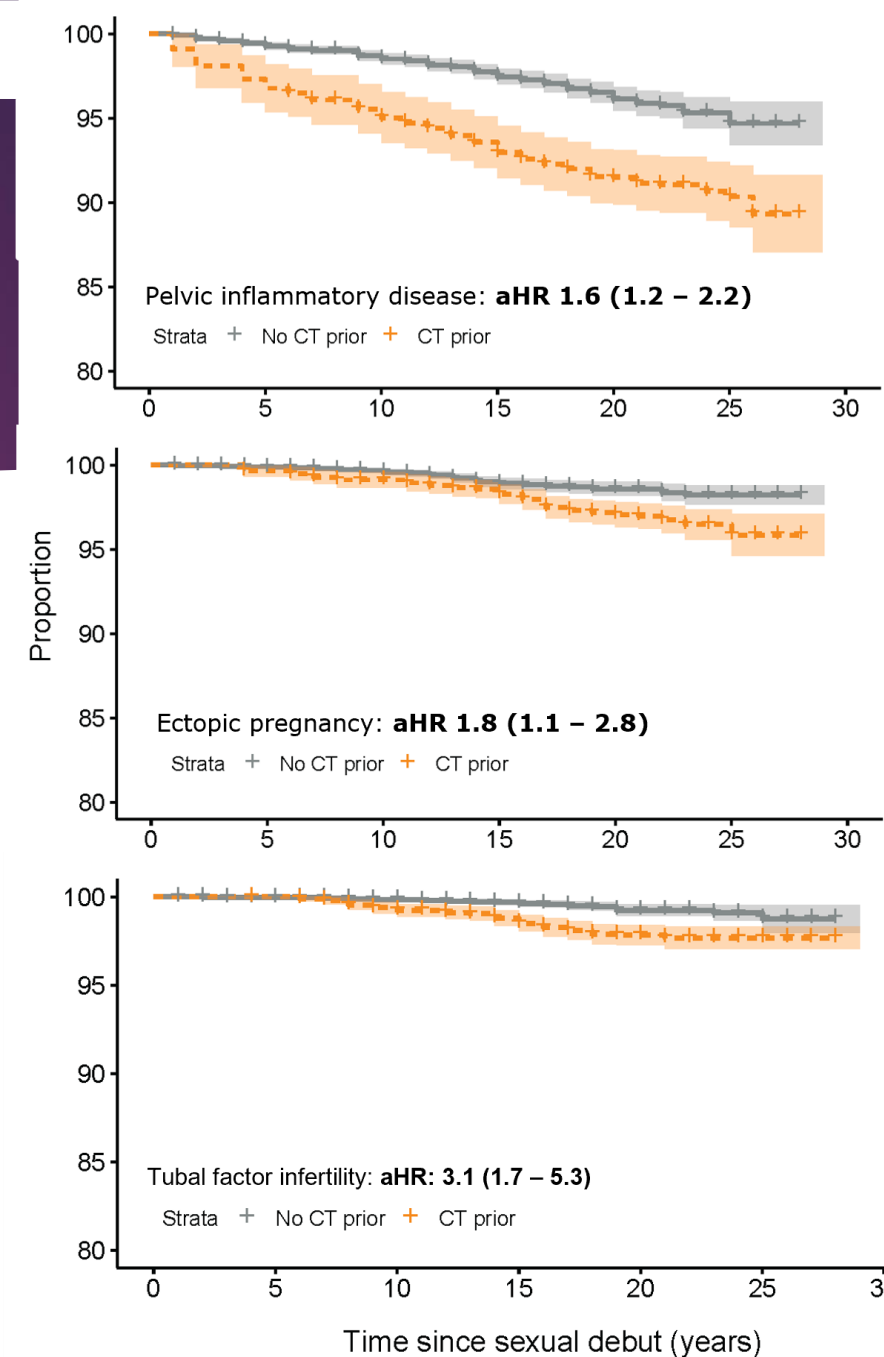
Figure 5: Hospital discharge rates for inflammatory disease in female pelvic organs
Data are from the Organisation for Economic Co-operation and Development.¹⁰¹ See the appendix for further details.

NECCST studie

cohort >5000 vrouwen in vruchtbare leeftijd
14 jaar vervolgd (chlamydia screening programma, 2009)

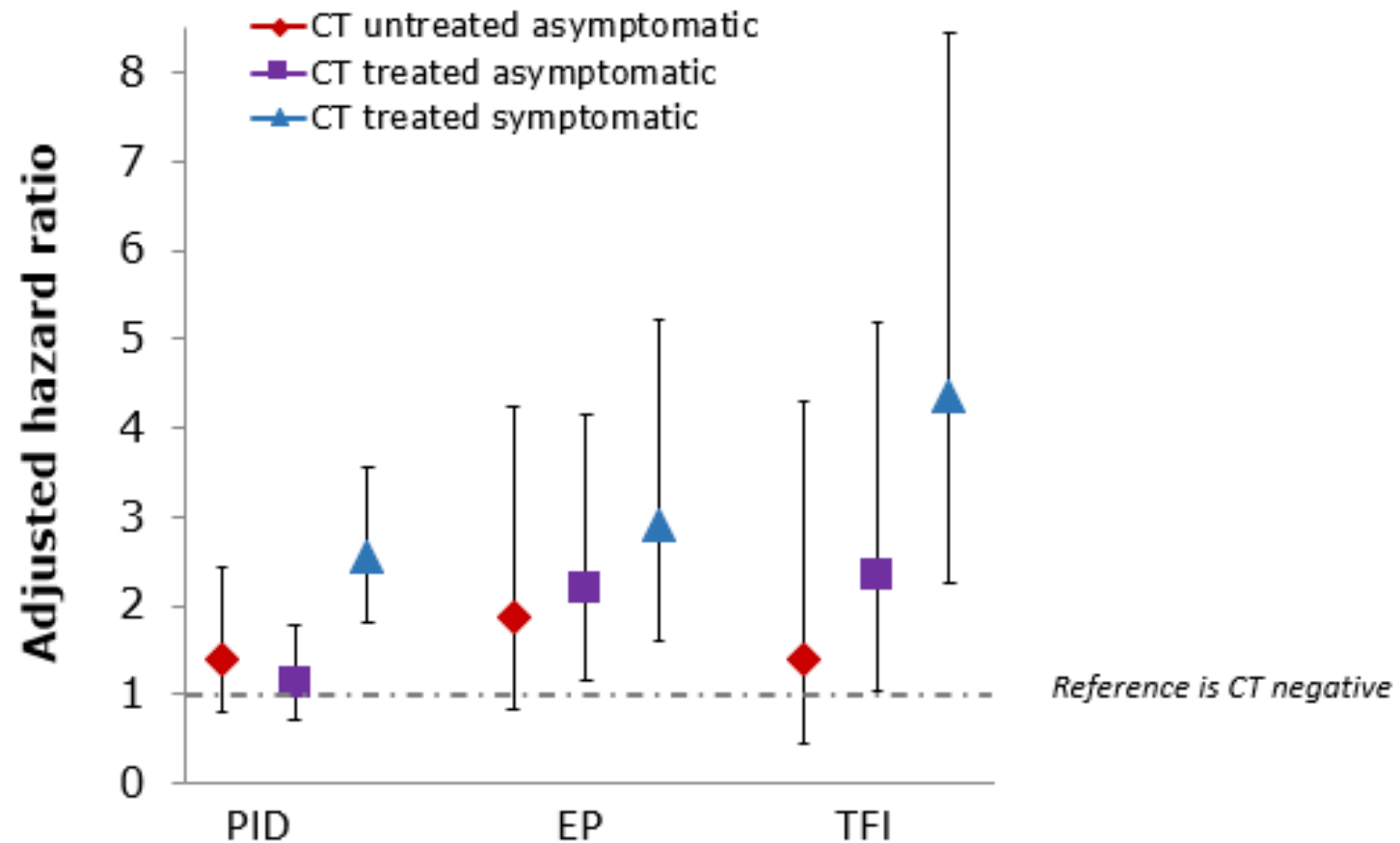
Door chlamydia veroorzaakte complicaties:

- ▶ **4.1%** (236/5704) PID
- ▶ **1.6%** (91/5704) buitenbaarmoederlijke zwangerschap
- ▶ **1.0%** (55/5704) onvruchtbaarheid



Sub-analyses CT status – test-and-treat

- ▶ Symptomatische Ct: 2x verhoogd risico op PID, EUG en TFI
- ▶ Asymptomatische Ct: geen verhoogd risico
- ▶ Bij asymptomaten geen duidelijk verschil tussen wel of niet behandeld.



Aantal zwangerschappen

- ▶ Vrouwen die ooit chlamydia doormaakten hebben evenveel kans om zwanger te worden als chlamydia-negatieve vrouwen, al duurt het zwanger worden mogelijk iets langer.¹
- ▶ Noors onderzoek waarbij ook aantal zwangerschappen gelijk is bij vrouwen met en zonder chlamydia.²

¹Hoenderboom BM, et al. Seks Transm Dis 2020;47:739-47. ²Bakken IJ, et al. Sexually transmitted diseases 2007

Wat zijn de nadelige effecten van het testbeleid?

- ▶ Risico Anti Microbiële Resistentie
- ▶ Psycho-sociale consequenties
- ▶ Nadelige effecten microbioom
- ▶ Bijwerkingen van antibiotica.

Frequent screening for asymptomatic chlamydia and gonorrhoea infections in men who have sex with men: time to re-evaluate?

Eloise Williams, Deborah A Williamson, Jane S Hocking

There is increasing debate regarding the harms and benefits of frequent asymptomatic screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men who have sex with men (MSM). One concern is that frequent asymptomatic screening could result in increased antimicrobial resistance in an array of sexually acquired infections and other pathogens, due to selection pressure exerted by frequent broad-spectrum antimicrobial usage within some sexual networks. Here, we outline the harms and benefits of frequent *C trachomatis* and *N gonorrhoeae* screening in MSM in high-income settings and propose that screening frequency be reduced. We describe the evidence gaps that should be further explored to better understand the implications of reducing the frequency of asymptomatic *C trachomatis* and *N gonorrhoeae* screening in MSM and the surveillance systems that should be in place to prepare for such changes.



Lancet Infect Dis 2023; 23: e558-66
Published Online
July 26, 2023
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00356-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00356-0)
Department of Infectious Diseases, University of Melbourne, Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, Melbourne, VIC

Sexually Transmitted Infections

Management of asymptomatic sexually transmitted infections in Europe: towards a differentiated, evidence-based approach

Chris Kenyon,^{a,*} Björn Herrmann,^b Gwenda Hughes,^c and Henry J. C. de Vries^{d,e,f,g}

Summary

Most sexually transmitted infections (STIs) can be accurately diagnosed and treated during asymptomatic carriage. Widespread screening for these STIs is therefore assumed to be an effective way to reduce their prevalence and associated disease. In this review, we provide evidence that this is the case for HIV and syphilis. However, for other STIs such as *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*, our review reveals that the evidence that screening reduces infection prevalence and associated disease is weak. There is also growing evidence of harms from screening that might outweigh any benefits. The harms include the increased consumption of antimicrobials that follows frequent screening and increased detection of asymptomatic STIs in key populations, such as men who have sex with men taking HIV pre-exposure prophylaxis, and associated risk of antimicrobial resistance in target and non-target organisms. There may also be psycho-social harm associated with an STI diagnosis. We conclude that in the absence of symptoms, in high STI prevalence populations frequent STI screening should be limited to HIV and syphilis.



The Lancet Regional Health - Europe 2023;34: 100743
Published Online 26 October 2023
<https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2023.100743>

Conclusie

- ▶ Merendeel van de vrouwen krijgt geen klachten van chlamydia
- ▶ Een klein deel krijgt complicaties na chlamydia infectie
- ▶ De complicaties lijken vooral samen te hangen met symptomatische infecties
- ▶ Behandeling lijkt geen positief effect te hebben bij mensen zonder klachten

- ▶ Is het nog te verantwoorden om ook mensen zonder klachten te testen en behandelen?

- ▶ Van belang vroege detectie van symptomatische chlamydia-infecties
- ▶ Monitoring en surveillance van chlamydia-gerelateerde complicaties
- ▶ Interventies om initiële (symptomatische) chlamydia infectie te voorkomen.

Meer achtergrond en afwegingen:

- ▶ leren.soaids.nl/local/course/details/view.php?id=428

SOAIDS | **Academie.**
Nederland

Expertise opdoen Veelgestelde vragen

Chlamydia paradigma shift (nieuw!)

Het behandelen van chlamydia verandert.

We testen en behandelen alleen nog op chlamydia als iemand klachten heeft of wanneer iemand geïnformeerd is over chlamydia door een huidige sekspartner die chlamydia met klachten heeft.

Dit vraagt van professionals in de soa-zorg een aanpassing in hoe zij over risico's communiceren en counsellen. En hoe zij testen en behandelen.

In deze e-learning bespreken we:

- de wetenschappelijk inzichten die ten grondslag liggen aan deze verandering;
- wat de veranderingen zijn in het chlamydia test- en behandelbeleid;
- hoe je dit kunt communiceren met jouw cliënten;
- we sluiten af met een aantal hulpmiddelen die je kunt gebruiken om je eigen collega's en betrokken stakeholders te informeren over de veranderingen.

[Log in om de e-learning te volgen](#)



GGD
Amsterdam

De behandeling van chlamydia: Azitromycine of doxycycline

Henry de Vries

Centrum Seksuele Gezondheid / soapoli

GGD Amsterdam & Amsterdam UMC

Epidemiologie chlamydia

- Chlamydia -infecties zijn de meest voorkomende bacteriële soa, met een incidentie in de huisartsenpraktijk van 2,5 per 1000 patiënten per jaar (2019)
- De infectie komt vooral voor bij jonge, seksueel actieve mensen, vaker bij personen die behoren tot de Surinaamse, Antilliaanse en Arubaanse bevolkingsgroep en vooral in grote steden.

Kliniek chlamydia

- Vaak asymptomatisch (vrouwen tot 90%, mannen tot 50%).
- Mannen vaak urethritis-klachten.
- Bij rectale infecties kan er sprake zijn van proctitis klachten. Bij proctitis-klachten bij MSM is het van belang alert te zijn op LGV.

Natuurlijk beloop chlamydia

- Een onbehandelde chlamydia-infectie is meestal self-limiting. Bij ongeveer 50% van de vrouwen is chlamydia na een jaar niet meer aantoonbaar.
- Doorgemaakte chlamydia-infectie geeft bij vrouwen iets verhoogd risico op PID en fertiliteitsproblemen, met name bij herhaald of ernstiger beloop.
- Toch hebben vrouwen die ooit chlamydia doormaakten evenveel kans zwanger te worden als chlamydia-negatieve vrouwen.
- Bij mannen zijn complicaties nog zeldzamer.

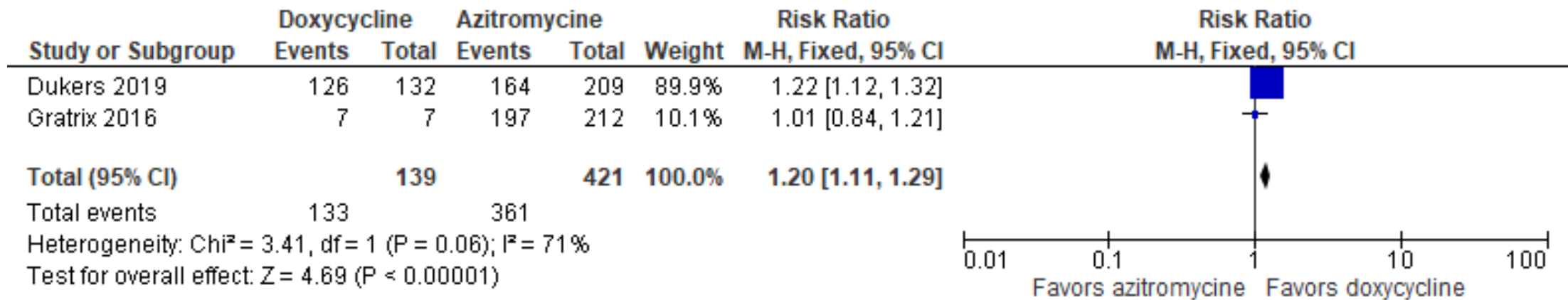
Transmissie chlamydia

- Via direct slijmvliescontact: genitogenitaal of genitoanaal, zelden orogenitaal.
- De besmettingskans wordt geschat op 10 procent per seksueel contact.
- Van vrouwen met een urogenitale chlamydia-infectie heeft ongeveer 75% ook een rectale infectie.
- Er lijkt bij vrouwen geen correlatie te zijn tussen anale seks en rectale chlamydia (67% rapporteerde geen anale seks, anaal gebruik van seksspeelgoed of vingers, noch anale klachten).
- **Conclusie: een grote groep vrouwen wordt niet adequaat gediagnosticeerd**

Dilemma's

- Moeten we alle vrouwen ook testen op anale chlamydia omdat dit potentieel kan leiden tot een genitale infectie?
- Worden vrouwen bij we een rectale chlamydia infectie wordt gemist onderbehandeld met de huidige eerste keuze behandeling bestaande uit azithromycine 1000 mg eenmalig?

PICO: Is het voorschrijven van doxycycline of van azitromycine als antibiotische behandeling aanbevolen bij vrouwen met bewezen Chlamydia (rectaal)?



Conclusie:

Doxycycline (2x/dag 100 mg gedurende 7 dagen) is mogelijk iets effectiever dan azitromycine (eenmalig 1 gram) bij vrouwen met een rectale chlamydia-infectie, respectievelijk ~96% en ~86%.

Kanttekeningen

- De kwaliteit van bewijs was laag: geen RCT's maar observationele studies
- Geen data over afname klachten, re-infecties < 1 jaar, therapietrouw, bijwerkingen en antibiotica-resistentie
- Patiënten zullen een voorkeur hebben voor een eenmalige gift boven een 7-daagse kuur.
- Therapietrouw zal lager zijn bij een 7 daagse kuur.

Therapie

- Wacht bij partnerwaarschuwing of bij klachten bij voorkeur de uitslag van aanvullend onderzoek af
- Bij een ongecompliceerde Chlamydia-infectie (geen PID, epididymitis, proctitis):
- **Urogenitale mono-infectie:**
 - 1e keus: azitromycine, eenmalig 1g oraal
 - 2e keus: doxycycline, 2 dd 100mg oraal gedurende 7 dagen
- **Rectale infectie en indien alleen vaginaal getest is:**
 - 1e keus: (niet bij zwangerschap > 15 wk) doxycycline, 2 dd 100mg oraal gedurende 7 dagen
 - 2e keus: azitromycine, eenmalig 1g oraal

Therapie 2

- **Bij zwangerschap:**

- 1e keus azitromycine, eenmalig 1g oraal
- 2e keus amoxicilline, 3 dd 500mg oraal gedurende 7 dagen
- 1e keus doxycycline tot 15 wk zwangerschap bij rectale infectie of indien enkel urogenitaal getest