

# Seksuelt overført *Mycoplasma genitalium*-infektion er svær at behandle

Jørgen Skov Jensen<sup>1</sup> & Kirsten Salado-Rasmussen<sup>2</sup>

*Mycoplasma genitalium* er en nyligt erkendt årsag til seksuelt overførbart infektion (SOI). Bakterien blev først fundet i prøver fra to af 13 mænd med nongonokokisk urethritis (NGU) i 1980 [1]. Det viste sig imidlertid hurtigt, at bakterien var meget svær at dyrke, og dermed var det vanskeligt at påvise dens betydning som patogen. Først da polymerasekædereaktionsmetoden blev udviklet i 1990 [2], kunne man påvise sammenhængen mellem infektion og sygdom. Primært blev *M. genitalium* fundet at være en årsag til NGU [3], men sidenhen har det vist sig, at infektionen giver de samme symptomer som *Chlamydia trachomatis*-infektion (klamydia), og at den er næsten lige så hyppigt forekommende. Til gengæld har behandlingen vist sig at være langt mere kompliceret, end den er for klamydia, da antibiotikaresistens er et udbredt problem [4].

## EPIDEMIOLOGI

I større europæiske populationsbaserede undersøgelser er *M. genitalium* fundet at være næsten lige så hyppig

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Mycoplasma genitalium*-infektion er seksuelt overført og næsten lige så hyppig som *Chlamydia trachomatis*. Symptomer på infektionen er de samme som for *C. trachomatis*, og senfølgerne formodes at være de samme.
- ▶ Over halvdelen af *M. genitalium*-infektionerne i Danmark er resistente over for azithromycin, og der er en stigende andel, der også er resistente over for moxifloxacin, som ellers er andetvalg til behandlingen. Ved dobbeltresistens kan infektionen kun behandles effektivt med antibiotika, som kræver enkeltudleveringstilladelse.
- ▶ På grund af den komplicerede behandling og mangel på evidens for alvorlige senfølger må det indtil videre anbefales kun at undersøge og behandle patienter, der har symptomer på *M. genitalium*-infektion.
- ▶ Behandling med azithromycin 1 g som enkeltdosis på mistanke om *C. trachomatis*-infektion bør ikke påbegyndes uden forudgående påvisning af bakterien.



KLINISK  
PRAKSIS

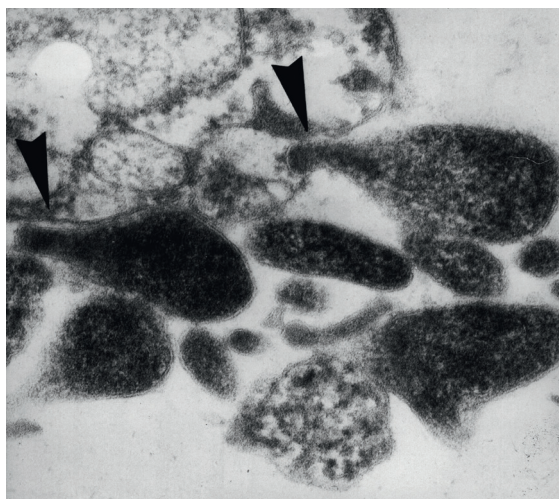
## STATUSARTIKEL

- 1) Bakterier, Parasitter og Svampe, Afsnit for Reproduktionsmikrobiologi, Statens Serum Institut
- 2) Dermatovenerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V01180038


**FIGUR 1**

Elektronmikroskopisk billede af flaskeformede *Mycoplasma genitalium*-celler i Verocellekultur. Pilene viser den specialiserede tipstruktur, som medierer bakteriens adhæsion til de eukaryote celler. (Billede af Jens Blom, Statens Serum Institut).



som *C. trachomatis* og langt hyppigere end *Neisseria gonorrhoeae*. Således fandt man i England blandt 16-44-årige, at 1,3% af kvinderne var positive for *M. genitalium*, 1,5% for *C. trachomatis* og < 0,1% for *N. gonorrhoeae*. Tilsvarende var forekomsten hos mænd henholdsvis 1,2%, 1,1% og < 0,1% [5]. Der er ikke foretaget tilsvarende studier i en dansk befolkning, men blandt 21-23-årige unge fandt man en *M. genitalium*-prævalens på 2,3% hos kvinder og 1,1% hos mænd [6]. Dette antal er højere end blandt de 20-24-årige, der blev undersøgt i England, hvor man fandt 1,3% blandt kvinder og 0,6% blandt mænd [5]. I et nyligt publiceret studie fra Klinik for Kønssygdomme på Bispebjerg Hospital fandt man hos kvinder, at 9,3% var *M. genitalium*-positive, og 10,8% var *C. trachomatis*-positive. Hos mænd var de tilsvarende hyppigheder 8,9% og 10,7% [7]. Aldersfordelingen for *M. genitalium*-positive patienter ligner fordelingen for patienter med klamydia, men den højeste forekomst ses ca. fem år senere end for klamydia, og selv i aldersgruppen 35-44 år er infektionen hyppigt forekommende [5, 8]. Hvorvidt det skyldes, at infektionen ikke bliver opdaget så ofte som klamydia, eller om det er et udtryk for, at *M. genitalium* er mindre smitsom end klamydia, og at der dermed skal flere seksuelle kontakter til at blive smittet, er ikke afklaret. Hvis man med et forsigtigt estimat antager, at prævalensen af *M. genitalium* er 75% af klamydiaprævalensen, vil der anslået være mere end 25.000 patienter med *M. genitalium* om året.

### PATOGENESE

*M. genitalium* kan ligesom den nært beslægtede *M. pneumoniae* adhærere til eukaryote celler. Adhæsion medieres af en struktur på spidsen af den flaskeformede bakterie, den såkaldte tip (Figur 1). Her ophobes

adhæsiionsproteinet MgPa, som er essentielt for patogenesen. *M. genitalium* har en genetisk mekanisme, som kan rekombinere nye sekvenser ind i genet, således at proteinet kan antage et uendeligt antal variationer, så bakterien kan undgå værtens immunsystem [9].

*M. genitalium* er primært en ekstracellulær bakterie, og det antages, at udskillelse af hydrogenperoxid og andre toksiske metabolitter giver epitelnekrose [10]. In vitro er der evidens for, at *M. genitalium* kan invadere værtsceller og både overleve og multiplicere sig intracellulært [11], men om det er en væsentlig faktor i den humane infektion er uvist.

### SYMPTOMER/KLINISKE FUNDT

Klinisk kan man ikke adskille *M. genitalium*-infektion fra klamydia.

#### Mænd

##### Urethritis

I Danmark er *M. genitalium* den næsthøypigste årsag til urethritis efter klamydia og forårsager omkring 20% af tilfældene af symptomatisk urethritis [10]. Hos mænd med nonklamydia-NGU er andelen af *M. genitalium*-positive 25-35% som udtryk for, at *M. genitalium* og *C. trachomatis* udgør to separate årsager til NGU [10]. Hos mænd med recidiverende eller persisterende NGU er helt op til 50% fundet *M. genitalium*-positive [12, 13]. Den høje forekomst skyldes især, at infektionen er langt vanskeligere at behandle end klamydia.

##### Epididymitis

Der er kun foretaget få studier af associationen mellem *M. genitalium* og epididymitis, men i et dansk arbejde har man påvist bakterien hos enkelte mænd > 40 år (3/172) med epididymitis [14]. I forhold til infektionens aldersdistribution er det dog ikke denne aldersgruppe, man vil undersøge, og påvisning af *M. genitalium* er ikke ensbetydende med kausalitet.

##### Prostatitis

Der er kun foretaget få systematiske studier af forekomsten af *M. genitalium* hos mænd med kronisk prostatitis, og der er ikke overbevisende evidens for, at bakterien spiller en væsentlig rolle. I et nyligt publiceret studie fandt man dog 10% *M. genitalium*-positive blandt mænd med prostatitis mod 3% blandt kontrolpersoner fra en venereaklinik [15], men yderligere studier er nødvendige.

##### Proktitis

Hos mænd, der har sex med mænd (MSM), påvises der *M. genitalium* fra rectumpodninger hos 10-15%, og i enkelte studier har man påvist en sammenhæng mellem bakteriemængde og symptomer [16]. Rektalinfektion kan smitte, og da > 50% af disse patienter ikke har

uretralinfektion, vil de ikke blive fundet uden podning fra rectum, hvilket må anbefales hos MSM og kvinder, der er i risiko for smitte.

## Kvinder

### Urethritis

Der foreligger primært data fra Sverige og Norge, og som hos mænd er *M. genitalium* associeret med symptomatisk urethritis hos kvinder [17].

### Cervicitis

Der er ikke nogen generelt accepteret definition på denne tilstand, og litteraturen er derfor svær at sammenligne. Der er dog ingen tvivl om, at *M. genitalium* er associeret med cervicitis [18].

### Bakteriel vaginose og vaginitis

*M. genitalium* er ikke sikkert associeret med hverken bakteriel vaginose (BV) eller vaginitis, men omvendt er der en større risiko for at en kvinde får *M. genitalium*-infektion, hvis hun har BV [19].

### Underlivsbetændelse

Underlivsbetændelse (*pelvic inflammatory disease* (PID)) er oftest en polymikrobiel infektion, og selvom både *C. trachomatis* og *N. gonorrhoeae* er kendte årsager til PID, er langt størstedelen af PID ikke forårsaget af disse to SOI. Ligeledes er det kun en mindre del af PID (estimeret til 10-15%), der kan tilskrives *M. genitalium*. Det er imidlertid afgørende for vurderingen af, hvor aggressivt man skal diagnosticere og behandle nedre genitale infektioner med *M. genitalium*, om bakterien kan forårsage øvre genital infektion med tilhørende sequelae som kroniske underlivssmerter, infertilitet og ektopisk graviditet. Det er efterhånden stærk evidens for, at *M. genitalium* er årsag til PID [18]. Risikoen for at udvikle klinisk PID ved ubehandlet *M. genitalium*-infektion er fundet at være 3,9% over et år; til sammenligning gav ubehandlet klamydia klinisk PID hos 10% af kvinderne [20]. Det er dog vigtigt at huske, at subklinisk PID (histologisk endometritis uden symptomer) også er associeret med sequelae, og at denne tilstand formentlig findes hos halvdelen af kvinderne med *C. trachomatis*- såvel som *M. genitalium*-infektion [21].

I et svensk studie udviklede 12% af de *M. genitalium*-positive kvinder post abort-PID, og risikoen var øget ved både kirurgiske og medicinske aborter. Til sammenligning udviklede ingen af de *C. trachomatis*-positive kvinder PID, idet alle var behandlet inden indgrebet [22].

### Graviditetskomplikationer

SOI er ofte associeret med præterm fødsel og andre graviditetskomplikationer, men sammenhængen er kompleks. Da prævalensen af *M. genitalium* hos gravide

i de europæiske lande, hvor det er undersøgt, ligger under 1%, er det ikke relevant at screene gravide.

### Infertilitet og ektopisk graviditet

Disse sequelae efter PID er ikke tilbundsgående undersøgt for *M. genitalium*. Måling af antistoffer mod *M. genitalium* har givet modstridende resultater, bl.a. på grund af mangel på en sensitiv og specifik serologisk metode. To studier fra Danmark har dog vist en klar association mellem tubarfaktorinfertilitet (TFI) og antistoffer mod *M. genitalium*, også når der korrigeres for antistoffer mod *C. trachomatis*. Hos kvinder med TFI havde ca. 20% antistoffer mod *M. genitalium* sammenlignet med 3-4% hos kvinder med raske salpinges [23, 24].

## MIKROBIOLOGI

*M. genitalium* har det mindste genom for en fritlevende bakterie [25]. Det er muligvis forklaringen på, at den er meget vanskelig at dyrke fra patientprøver, og teknikken beherskes kun få steder i verden. Dyrkning tager 3-6 måneder; for praktiske formål er den eneste anvendelige metode derfor nukleinsyre-amplifikationstest, som nu er tilgængelig på de fleste mikrobiologiske afdelinger i Danmark. Som andre mycoplasmer har *M. genitalium* ikke en cellevæg og er derfor naturligt resistent over for betalactamantibiotika.

## DIAGNOSE

*M. genitalium*-infektion kan ikke diagnosticeres uden laboratorieundersøgelser, men symptomer og anamnese, der er forenelige med SOI, kan rejse mistanken. Det er vigtigt at understrege, at behandling med 1 g azithromycin aldrig bør gives uden forudgående påvisning af *C. trachomatis*. Påvisning af *M. genitalium* kan udføres på prøver opsamlet på samme måde som til påvisning af *C. trachomatis* (førstladt urin/urethrapodning fra mænd og vaginalpodning eller cervix- og urethrapodning fra kvinder), og i en del laboratorier er det muligt at udføre begge analyser på samme prøvemateriale. Da *M. genitalium* selv hos symptomatiske patienter ofte findes i meget lave koncentrationer (ca. 100 gange lavere end *C. trachomatis*) [12], stiller det store krav til laboratoriets metoder at have en optimal sensitivitet. Den lave bakteriemængde kan vanskeliggøre tolkningen af negative prøvesvar f.eks. i forbindelse med undersøgelse af partnere.

På alle laboratorier, hvor man påviser *M. genitalium*, bør der udføres supplerende undersøgelser for makrolidresistens, og behandling bør ikke påbegyndes, før resultatet foreligger [26].

## BEHANDLING

Hos mænd med urethritis er det klart dokumenteret, at persisterende infektion leder til persisterende sympto-

mer. I en metaanalyse var oddsratio for symptomer ved manglende eradikation så høj som 26 [27], og det er således indlysende, at det er vigtigt med en optimal antibiotisk behandling.

Førstevalgsbehandling af *M. genitalium*-infektion er azithromycin 500 mg dag 1 og 250 mg dag 2-5 [26]. Desværre er makrolidresistens blevet hyppig i Danmark og påvises nu i > 50% af de undersøgte prøver [7]. Derfor bør der ikke behandles, før resistenssvar foreligger. 5-10% af de patienter, der behandles med azithromycin, udvikler resistens under behandlingen, hvorfor der altid bør udføres behandlingskontrol efter 3-5 uger.

Ved makrolidresistens er det eneste aktive alternativ moxifloxacin 400 mg  $\times$  1 i syv dage [26]. Ældre quinoloner som ciprofloxacin er ikke aktive. Imidlertid er der tiltagende problemer også med quinolonresistens, og i Asien og Australien er 10-20% af *M. genitalium*-infektionerne nu quinolonresistente [28], og *M. genitalium* er på vej til at blive den første SOI, som ikke kan behandles med antibiotika, der er godkendte i Danmark. I Danmark blev quinolonresistens påvist hos 4-5% af patienterne i 2016 [7], behandlingskontrol er derfor indiceret. Hvis der er mistanke om quinolonresistens, kan dette undersøges ved specialundersøgelser, som kan udføres på Statens Serum Institut.

Infektioner med dobbeltresistens kan forsøges behandlet med doxycyklin 100 mg  $\times$  2 i 14 dage, men på trods af at der ikke er påvist egentlig resistens in vitro, er det kun omkring 30% af infektionerne som helbreddes [29]. Patienterne bør derfor informeres om den begrænsede chance for eradikation. Ved behandlingssvigt er det eneste tilgængelige antibiotikum pristinamycin, som imidlertid ikke er godkendt i Danmark. Klinik for Kønssygdomme på Bispebjerg Hospital har dog enkeltudleveringstilladelse, men med dette antibiotikum helbreder man kun omkring 75% af de behandlede [30], og da pristinamycin gives som 1.000 mg  $\times$  4 i ti dage, er kompliance et praktisk problem [29]. Der er derfor et voldsomt behov for nye aktive antibiotika.

### ANMELDSESPLIGT

*M. genitalium*-infektion er ikke anmeldelsespligtig. Overvågning af resistensudviklingen søges etableret i samarbejde mellem de klinisk mikrobiologiske afdelinger og SSI.

### KONKLUSIONER

Næstefter klamydia er *M. genitalium*-infektion den hyppigste bakterielle SOI i Danmark, men diagnostikken kan være vanskelig på grund af lav bakteriemængde, og behandlingen er kompliceret på grund af få aktive antibiotika og tiltagende resistens mod disse.

Diagnostik af infektionen er relevant for alle symptomatiske patienter med urethritis, cervicitis og mistanke om PID samt partnere til *M. genitalium*-positive

patienter, hvad enten de har symptomer eller ej. Påvisning af *M. genitalium* bør her foregå samtidig med undersøgelse for klamydia og evt. gonorré og bør følges af makrolidresistensbestemmelse. Behandling bør afvente resultatet af resistensbestemmelsen, og behandlingskontrol er vigtig.

Da der endnu ikke er tilstrækkelig evidens for senfølger i form af infertilitet, ektopisk graviditet og kroniske underlivssmerter, er det vigtigt, at der ikke indføres screening for *M. genitalium*, da vi ikke ved, om vi gør mere skade end gavn ved at behandle med antibiotika med sjældne, men dog alvorlige bivirkninger. Indførelse af screening af asymptomatiske personer, blot fordi det bliver teknisk muligt i multiplexanalyser på laboratorierne, må på det skarpeste frarådes.

**KORRESPONDANCE:** Jørgen Skov Jensen. E-mail: jsj@ssi.dk

**ANTAGET:** 4. april 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 14. maj 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM et al. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981;i:1288-91.
2. Jensen JS, Uldum SA, Søndergård-Andersen J et al. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991;29:46-50.
3. Jensen JS, Ørsum R, Dohn B et al. *Mycoplasma genitalium*: a cause of male urethritis? *Genitourin Med* 1993;69:265-9.
4. Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. *Nat Rev Urol* 2017;14:139-52.
5. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16-44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (NatSal-3). *Int J Epidemiol* 2015;44:1982-94.
6. Andersen B, Sokolowski I, Østergaard L et al. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 2007;83:237-41.
7. Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen 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. *Clin Microbiol Infect* 2017;pii:30504-9.
8. Salado-Rasmussen K, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2014;59:24-30.
9. Iverson-Cabral SL, Astete SG, Cohen CR et al. mgpB and mgpC sequence diversity in *Mycoplasma genitalium* is generated by segmental reciprocal recombination with repetitive chromosomal sequences. *Mol Microbiol* 2007;66:55-73.
10. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:498-514.
11. Jensen JS, Blom J, Lind K. Intracellular location of *Mycoplasma genitalium* in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy. *Int J Exp Pathol* 1994;75:91-8.
12. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A et al. Urethritis-associated pathogens in urine from men with non-gonococcal urethritis: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2016;96:689-94.
13. Wikström A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006;82:276-9.
14. Eickhoff JH, Frimodt-Møller N, Walter S et al. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. *BJU Int* 1999;84:827-34.
15. Mo X, Zhu C, Gan J et al. Prevalence and correlates of *Mycoplasma genitalium* infection among prostatitis patients in Shanghai, China. *Sex Health* 4. jul 2016 (epub ahead of print).
16. Bissessor M, Tabrizi SN, Bradshaw CS et al. The contribution of *Mycoplasma genitalium* to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:260-5.
17. Anagrus C, Loré B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81:458-62.

18. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:418-26.
19. Lokken EM, Balkus JE, Kiarie J et al. Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of Mycoplasma genitalium. *Am J Epidemiol* 2017;186:194-201.
20. Oakeshott P, Aghaizu A, Hay P et al. Is Mycoplasma genitalium in women the "New Chlamydia?" *Clin Infect Dis* 2010;51:1160-6.
21. Wiesenfeld HC, Manhart LE. Mycoplasma genitalium in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J Infect Dis* 2017;216:S389-S395.
22. Bjartling C, Osler S, Persson K. The association between Mycoplasma genitalium and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy. *BJOG* 2010;117:361-4.
23. Clausen HF, Fedder J, Drasbek M et al. Serological investigation of Mycoplasma genitalium in infertile women. *Hum Reprod* 2001;16:1866-74.
24. Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE et al. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility – a prospective study. *Fertil Steril* 2008;90:513-20.
25. Fraser CM, Gocayne JD, White O et al. The minimal gene complement of Mycoplasma genitalium. *Science* 1995;270:397-403.
26. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M et al. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650-6.
27. Jensen JS, Bradshaw C. Management of Mycoplasma genitalium infections – can we hit a moving target? *BMC Infect Dis* 2015;15:343.
28. Murray GL, Bradshaw CS, Bissessor M et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in Mycoplasma genitalium. *Emerg Infect Dis* 2017;23:809-12.
29. Bradshaw CS, Jensen JS, Waites KB. New horizons in Mycoplasma genitalium treatment. *J Infect Dis* 2017;216:S412-S419.
30. Read TRH, Jensen JS, Fairley CK et al. Use of pristinamycin for macrolide-resistant Mycoplasma genitalium infection. *Emerg Infect Dis* 2018;24:328-35.