

Mycoplasma genitalium, een nieuwe soa?

Hanneke Berkhout, Mark van der Wel

***Mycoplasma genitalium* is geen nieuwe soa, maar is voor veel huisartsen nog relatief onbekend. Richtlijnen bieden geen soelaas. Ze noemen deze soa alleen summier in een voetnoot, bijvoorbeeld in de context van de behandeling van een urethritis. Behandeladviezen lopen uiteen en bovendien is het vervolgbeleid na behandeling anders dan bij *Chlamydia* en gonorrhoe. Wat zijn de belangrijkste diagnostische en klinische aspecten van *Mycoplasma genitalium*-infecties?**

Mycoplasma genitalium werd in de jaren tachtig van de vorige eeuw ontdekt in kweken uit urethra-uitstrijkjes van mannelijke patiënten met urethritis.^{1,2} *Mycoplasma*'s bleken erg moeilijk te kweken en onderzoek naar *Mycoplasma genitalium* als ziekteverwekker kwam pas in een stroomversnelling na de introductie van de polymerasekettingreactie (PCR) in de jaren negentig.³ Er zijn nog geen Nederlandse richtlijnen die uitgebreid stilstaan bij de diagnostiek en behandeling van *Mycoplasma genitalium*. In de NHG-Standaard Het soa-consult betreft het slechts een voetnoot (voetnoot 41, als oorzaak van urethritis).⁴ In de soa-aids-richtlijn voor de tweede lijn wordt *Mycoplasma genitalium* wel genoemd in de context van de behandeling van een urethritis.⁵

Mycoplasma genitalium kan klinische beelden als urethritis, cervicitis en PID veroorzaken

In de praktijk blijkt er een kennishiaat te bestaan over de soa *Mycoplasma genitalium*. Informatie in de Nederlandse richtlijnen is erg summier en er lijkt onduidelijkheid te bestaan over de relevantie van deze soa. Ook zijn er regionale verschillen (geweest) in de adviezen over behandeling en vervolgbeleid, die wezenlijk anders zijn dan bij *Chlamydia* en gonorrhoe. Deze nascholing gaat daarom in op de belangrijkste diagnostische en klinische aspecten van *Mycoplasma genitalium*-infecties.

PREVALENTIE

In de internationale literatuur over *Mycoplasma genitalium* is vaak niet nauwkeurig beschreven waarop de gepresenteerde

Dysurieklachten

Een gezonde vrouw van 31 jaar komt met klachten van dysurie op het spreekuur en heeft geen andere klachten. Vier weken geleden had zij tijdens een onenightstand onbeschermd seksueel contact met een man. Bij testen op *Chlamydia trachomatis* en gonorrhoe bleek ze positief voor *Chlamydia*. Na behandeling met 1 gram azithromycine hielden de klachten echter aan, ook al was de partner eveneens behandeld. Bij aanvullende diagnostiek op *Trichomonas vaginalis* en *Mycoplasma genitalium* bleek deze laatste positief. Na een vijfdaagse behandeling met azithromycine was de patiënte klachtenvrij. Controlediagnostiek na vier weken was negatief.

prevalentie gebaseerd is. Het is daardoor moeilijk om eenduidig onderscheid te maken tussen de prevalentie bij mensen met klachten en die bij mensen zonder klachten.

In Zweden werd eind van de jaren negentig van de vorige eeuw in een groep van 946 patiënten die een soa-kliniek bezochten een prevalentie gevonden van 6%.⁶ Recent onderzoek naar de prevalentie van *Mycoplasma genitalium* in materiaal van 1188 Nederlandse patiënten bij wie een soa-screening was aangevraagd laat zien dat *Mycoplasma genitalium* in 4,5% van de onderzochte gevallen kon worden aangetoond. In hetzelfde materiaal vonden de onderzoekers bij 1,3% gonorrhoe en bij 8,3% *Chlamydia*.⁷ Dit beeld komt overeen met bevindingen van onderzoek in andere landen.⁸⁻¹⁰ In Nederlandse patiënten met een non-gonokokken-urethritis bleken hoogrisicopatiënten significant vaker positief voor *Mycoplasma genitalium* dan laagrisicopatiënten (11 versus 6%).¹¹

Franse en Amerikaanse gegevens uit screeningsonderzoek bij jongvolwassenen zonder klachten lieten een prevalentie zien van 0,58 tot 1%.^{9,12} In deze onderzoeken kwam *Chlamydia* in 4,2 tot 7,6% en gonorrhoe in 0,4% van de gevallen voor. Bij seksueel (nog) inactieve personen wordt *Mycoplasma genitalium* niet gevonden.¹³

Op basis van de gevonden gegevens kunnen we concluderen dat *Mycoplasma genitalium* duidelijk vaker voorkomt dan gonorrhoe, maar minder prevalent is dan *Chlamydia*.

OVERDRAAGBAARHEID

Mycoplasma genitalium wordt hoofdzakelijk aangetoond in de tractus urogenitalis, hoewel het ook in keel en rectum te vinden is.^{7,14} Uit Zweeds onderzoek blijkt de kans op overdracht

van *Mycoplasma genitalium* op de seksuele partner vergelijkbaar met die van *Chlamydia trachomatis*.^{6,15}

KLINISCHE VERSCHIJNSELEN EN GEVOLGEN

Het is duidelijk dat *Mycoplasma genitalium*-infecties gepaard kunnen gaan met verschillende ziektebeelden van acute urethritis bij de man tot chronische en acute urethritis, cervicitis en pelvic inflammatory disease (PID) bij de vrouw.¹⁶⁻²⁰ Mogelijk verhoogt een infectie met *Mycoplasma genitalium* de kans op spontane abortus en vroeggeboorte.¹⁹ Het risico op onvruchtbaarheid lijkt niet toe te nemen.¹⁹

Helaas is minder duidelijk hoe vaak een infectie gepaard gaat met het ontstaan van symptomen en welk deel asymptomatisch verloopt. Ook is nog niet bekend in hoeverre de aandoening zelflimiterend is. Meer kennis hierover is noodzakelijk om de klinische gevolgen van een infectie beter in te kunnen schatten en daarmee ook de noodzaak voor bijvoorbeeld bron- en contactopsporing en antibiotische therapie duidelijker te maken.

Uit Zweeds onderzoek blijkt dat 93% van de mannelijke patiënten bij wie *Mycoplasma genitalium* werd aangetoond microscopisch een urethritis had, wat vergelijkbaar is met wat gevonden wordt bij *Chlamydia trachomatis*.⁶ Een andere overeenkomst met *Chlamydia trachomatis* is dat slechts een derde van deze patiënten klinische symptomen had. Voor zover bekend is er nooit onderzoek gepubliceerd over de incubatieperiode van *Mycoplasma genitalium*. Voor de tijd tussen de aanwezigheid van de infectie en de aantoonbaarheid met diagnostiek adviseert de Europese richtlijn om een periode van minimaal twee weken aan te houden, gelijk aan die bij *Chlamydia trachomatis*.¹⁶

DIAGNOSTIEK

Wanneer moet u als huisarts nu testen op de aanwezigheid van *Mycoplasma genitalium*? Wij denken dat zo'n test zinvol is bij patiënten met het klinische beeld van een urethritis, cervicitis en/of PID, bij wie tests op *Chlamydia* en gonorrhoe negatief blijken te zijn. Wees beducht op een 'meeliftende' *Mycoplasma genitalium* bij patiënten die u voor een aanwezige *Chlamydia*-infectie en/of gonorrhoe behandelt en bij wie na behandeling klachten ontstaan of aanhouden. Datzelfde geldt voor patiënten die blind behandeld worden voor een bij de partner aangetoonde infectie met *Chlamydia* of gonokokken en bij wie tijdens of na de behandeling klachten ontstaan.

Op de vraag of u bij patiënten moet testen die geen klachten hebben en om een soa-screening vragen is op basis van de nu beschikbare kennis geen goed wetenschappelijk onderbouwd antwoord te geven. Het lijkt gerechtvaardigd om terughoudend te zijn met diagnostiek.

Tegelijkertijd biedt een toenemend aantal ziekenhuis- en huisartslaboratoria een pakket soa-diagnostiek aan, waarbij u als huisarts niet meer kunt kiezen, maar standaard bij *Chlamydia*- of gonorrhoe-diagnostiek ook *Mycoplasma genitalium* (en *Trichomonas*) meebepaald krijgt. Op zich lijken de prevalentie en overdrachtskans van *Mycoplasma genitalium* dit beleid te

rechtvaardigen, maar omdat de kans op klinische gevolgen als verminderde vruchtbaarheid voornamelijk nog kleiner lijkt dan die bij *Chlamydia* en gonorrhoe, is er ook wat voor te zeggen om huisartsen samen met de patiënt vrij te laten in de keuze welke soa's bepaald worden.

Het is nuttig om wel aan bron- en contactopsporing te doen, om zo betrokken patiënten te testen op de aanwezigheid van *Mycoplasma genitalium*.

Een infectie met *Mycoplasma genitalium* kan de kans op spontane abortus en vroeggeboorte verhogen

Mycoplasma genitalium kan worden aangetoond door middel van PCR. Zekerheid over testeigenschappen ontbreekt omdat er geen gouden standaard is. PCR blijkt bij andere soa's een zeer betrouwbare techniek met een sensitiviteit en specificiteit van meer dan 95%.

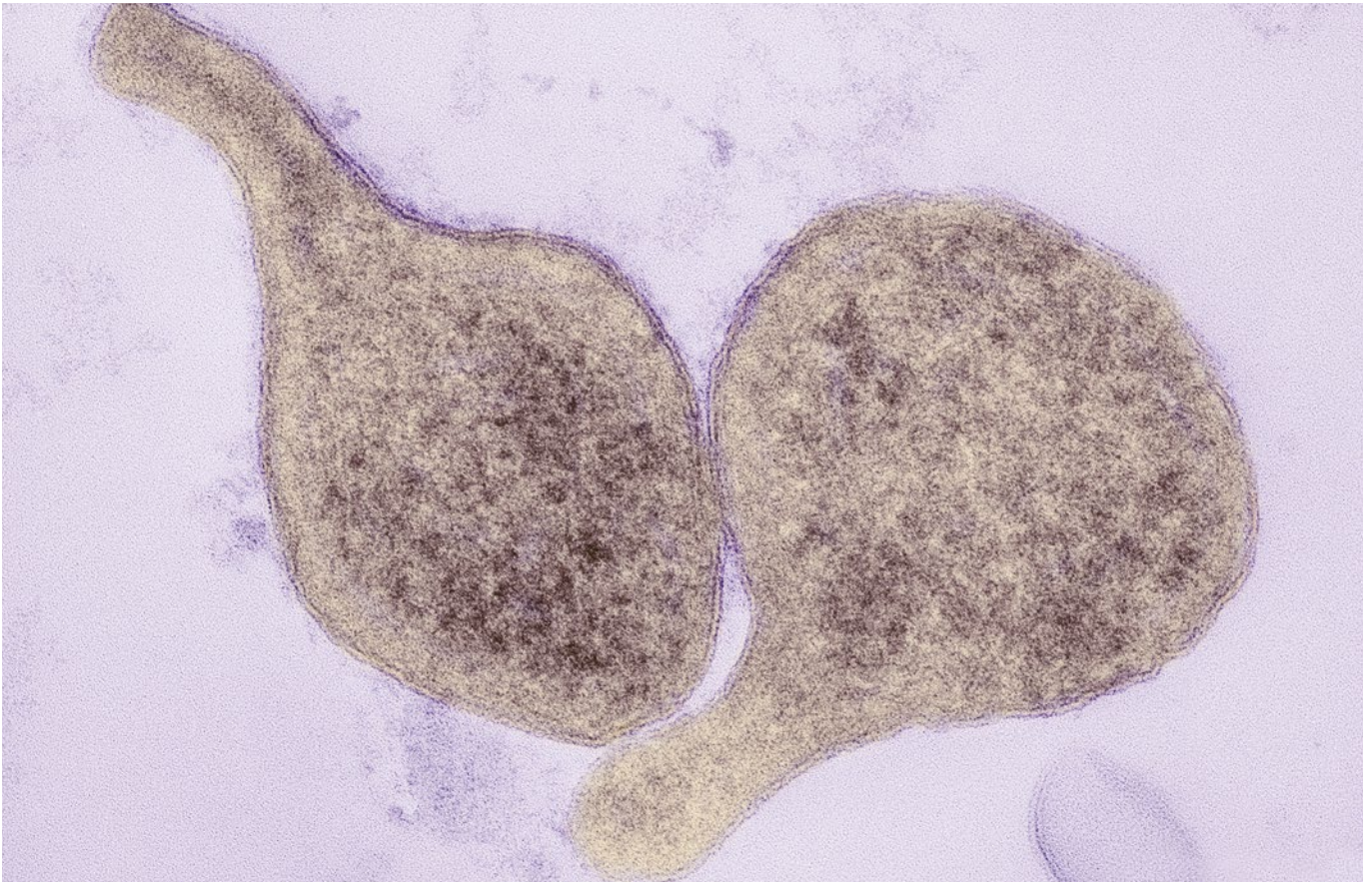
Net als voor andere soa kan diagnostiek plaatsvinden op zowel (e)swabs van urethra, vagina/cervix, rectum en farynx, als urine. Ook bij *Mycoplasma genitalium* is goed uitvragen van de seksuele handelingen en het risico op soa bepalend voor de keuze van de locaties van afname. Voor mannen is eersteraalsurine net als bij diagnostiek op *Chlamydia* geschikt en (mogelijk) beter dan urethrale swabs.²¹ Voor vrouwen wordt een vulvovaginale swab aangeraden, gezien de hogere load vulvovaginaal en een daarbij passende bijna driemaal grotere kans om *Mycoplasma* aan te kunnen tonen.⁸

BEPERKTE BEHANDELMOGELIJKHEDEN

De behandelopties voor *Mycoplasma genitalium*-infecties zijn beperkt. Aangezien mycoplasma's geen celwand hebben zijn bètalactamantibiotica niet werkzaam. Met een werkzaamheid tussen 30 en 40% is ook doxycycline geen goede keuze.¹⁶ De

DE KERN

- Een infectie met *Mycoplasma genitalium* is een soa. Behandeling – ook van de seksuele partner[s] – is in ieder geval nodig bij patiënten met symptomen en uitingen van infectie.
- Azithromycine gedurende 5 dagen [eerste dag 500 mg, gevolgd door 4 dagen 250 mg per dag] is de behandeling van eerste keus.
- Resistentie van *Mycoplasma genitalium* voor met name azithromycine en in mindere mate moxifloxacin vormt wereldwijd een toenemend probleem.
- Aangezien microbiologische laboratoria nog niet routinematig resistentiebepaling verrichten moet diagnostiek na 3 tot 4 weken herhaald worden om te zien of de behandeling succesvol is geweest [*test of cure*].



Mycoplasma genitalium-behandeling vereist een test-of-cure.

Foto: anpfoto

eerste keuze is azithromycine gedurende 5 dagen (eerste dag 500 mg, gevolgd door 4 dagen 250 mg per dag).

Mycoplasma genitalium blijkt echter in toenemende mate resistent tegen azithromycine.²² Een Australisch onderzoek toonde aan dat ongeveer de helft van de gevallen van therapiefalen werd veroorzaakt door resistentie die was ontstaan onder therapie met 1 gram azithromycine.²³ Nederlands onderzoek uit 2015 in de regio Arnhem-Nijmegen liet een resistentie zien die varieerde van 14 tot 33% (persoonlijke communicatie). Het voorschrijven van eenmalig 1 gram azithromycine aan patiënten bij wie *Chlamydia trachomatis* is aangetoond, maar bij wie niet gekeken is naar een eventueel daarnaast bestaande *Mycoplasma genitalium*-infectie, heeft waarschijnlijk bijgedragen aan de recente snelle toename van resistentie.^{22,24,25}

Vanwege het relatief hoge resistentiepercentage luidt het advies om drie tot vier weken na de behandeling, ook als de klachten verdwenen zijn, een zogenaamde *test of cure* te doen, ofwel opnieuw testen op *Mycoplasma genitalium*.¹⁶ Tot die uitslag bekend is, moet u de patiënt adviseren om aan veilige seks te doen.

De gevolgen voor de dagelijkse praktijk zijn aanzienlijk. Niet eerder was in het soabeleid controle van de werking van therapie noodzakelijk. Dit vraagt wat van de praktijkorganisatie. Wie is primair verantwoordelijk voor de eradicatiecontrole: de huisarts, de patiënt of beiden? En kan gewaarborgd worden dat die controle ook daadwerkelijk plaatsvindt? Daarnaast

zal het voor de minder welgestelde patiënten ook een tweede aanslag op hun eigen risico/financiële middelen zijn. Wanneer deze therapie aantoonbaar heeft gefaald (dus bij een positieve uitslag van een controlemonster) wordt als tweede keus moxifloxacin 1 x 400 mg gedurende 10 dagen geadviseerd. In Nederland lijkt nog geen resistentie tegen dit antibioticum te bestaan, maar gedegen informatie hierover ontbreekt. Er wordt niet geadviseerd om na deze kuur opnieuw een test of cure te doen.

Net als bij de diagnostiek rijst ook nu de vraag: wanneer wel en wanneer niet behandelen? Behandeling is duidelijk nodig als er sprake is van klachten en een daarbij aangetoonde infectie. Niet duidelijk is of behandeling nodig, zinvol en kosteneffectief is bij asymptomatische dragers. Daarnaast is het vooralsnog niet helder of een partner van een patiënt met bewezen *Mycoplasma genitalium*-infectie standaard en blind moet worden mee behandeld. Het lijkt met de huidige kennis zinvoller om niet blind te behandelen, maar eerst de aanwezigheid van *Mycoplasma genitalium* te bevestigen.

Vervolgens kunt u overwegen om asymptomatische patiënten te laten kiezen om zich te laten behandelen of niet. Een overmaat aan behandelingen, met daarbij absoluut gezien een grotere kans op onvolledig gebruikte kuren, kan bijdragen aan verdere toename van resistentie. Daarom lijkt terughoudendheid bij asymptomatisch dragerschap de voorkeur te verdienen. Hierbij nemen we dan wel het risico op overdracht

en mogelijke klinische gevolgen op de koop toe. Meer kennis over de klinische gevolgen van asymptomatisch dragerschap van *Mycoplasma genitalium* is dringend nodig.

CONCLUSIE

Mycoplasma genitalium is een soa, die weliswaar niet nieuw is, maar waarover een deel van de huisartsen waarschijnlijk nog weinig weet. Dankzij betere diagnostische tests is deze soa gemakkelijker en betrouwbaarder vinden. De prevalentie lijkt tussen die van gonorrhoe en *Chlamydia* in te liggen. De overdrachtskans lijkt vergelijkbaar met die van *Chlamydia*. Er zijn meer gegevens over de klinische gevolgen nodig. Vooral nog lijken er geen nadelige gevolgen te zijn voor de vruchtbaarheid en daarmee lijkt (asymptomatisch) dragerschap minder nadelig dan bij gonorrhoe en *Chlamydia*. *Mycoplasma genitalium* kan klinische beelden als urethritis, cervicitis en PID veroorzaken. Denk bij een niet-gonokokken urethritis altijd aan *Mycoplasma genitalium* als oorzaak. Bij patiënten met klachten is het in elk geval nodig *Mycoplasma genitalium*-infecties adequaat te behandelen en de partner te waarschuwen. Voer na behandeling een eradicaatiecontrole uit. ■

LITERATUUR

1. Taylor-Robinson D. The Harrison Lecture. The history and role of *M. genitalium* in sexually transmitted diseases. *Genitourin Med* 1995;71:1-8.
2. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981;1:1288-91.
3. Taylor-Robinson D, Horner PJ. The role of *M. genitalium* in non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect* 2001;77:229-31.
4. Van Bergen JEAM, Dekker JH, Boeke AJP, Kronenberg EHA, Van der Spruit R, Burgers JS, et al. NHG-Standaard Het soa-consult (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:450-63.
5. De Vries HJC, Van Doornum GJJ, Bax CJ, Van Bergen JEAM, De Bes J, Van Dam AP, et al. Multidisciplinaire Richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen voor de 2^e Lijn. Utrecht: NVDV, 2012.
6. Anagrus C, Lore B, Jensen JS. Treatment of *M. genitalium*. Observations from a Swedish STD clinic. *PLoS One* 2013;8:e61481.
7. De Jong AS, Rahamat-Langendoen JC, Van Alphen P, Hilt N, Van Herk C, Pont S, et al. Large two-centre study into the prevalence of *M. genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in the Netherlands. *Int J STD AIDS* 2016;27:856-60.
8. Svenstrup HF, Dave SS, Carder C, Grant P, Morris-Jones S, Kidd M, et al. A cross-sectional study of *Mycoplasma genitalium* infection and correlates in women undergoing population-based screening or clinic-based testing for *Chlamydia* infection in London. *BMJ Open* 2014;4:e003947.
9. Manhart LE, Holes KK, Hughes JP, Houston LS, Totten PA. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007;97:1118-25.
10. Andersen B, Sokolowski I, Østergaard L, Kjølseth Møller J, Olesen F, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 2007;83:237-41.
11. Smeets LC, Maljers D, Merks J, Bakker C, Middelburg J, Bruisten S. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* in the Netherlands. Posterpresentatie. Barcelona: ECCMID, 2008.
12. Clarivet B, Picot E, Marchandin H, Tribout V, Rachedi N, Schwartzentruber E, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic patients under 30 years of age screened in a French sexually transmitted infections clinic. *Eur J Dermatol* 2014;24:611-6.
13. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, Field N, Tanton C, Soldan K, 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.
14. Hay B, Dubbink JH, Ouburg S, Le Roy C, Pereyre S, Van der Eem L, et al. Prevalence and macrolide resistance of *Mycoplasma genitalium* in South African women. *Sex Transm Dis* 2015;42:140-2.
15. 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;80:289-93.
16. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650-56.
17. Centers of Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Recommendations and Reports 2015;64(3).
18. Manhart LE, Broad JM, Golden MR. *Mycoplasma genitalium*: should we treat and how? *Clin Inf Dis* 2011;53:S129-42.
19. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease. *Clin Inf Dis* 2015;61:S418-26.
20. Haggerty CL, Taylor BD. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:959816.
21. 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.
22. Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Hamasuna R. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47:1546-53.
23. Twin J, Jensen JS, Bradshaw CS, Garland SM, Fairley CK, Min LY, et al. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS One* 2012;7:e35593.
24. Chrismont D, Charron A, Cazanave C, Pereyre S, Bébéar C. Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* in France. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2598-601.
25. Björnelius E, Magnusson C, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* macrolide resistance in Stockholm, Sweden. *Sex Transm Infect* 2017;93:167-8.

Berkhout M, Van der Wel MC. *M. genitalium*, een nieuwe soa? *Huisarts Wet* 2018;61:DOI:10.1007/s-12445-018-0242-9. Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen: Berkhout, H., arts-microbioloog. Wijk-gezondheidscentrum Lindenholt, Nijmegen: M.C. van der Wel, huisarts. Radboudumc, Afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: M.C. van der Wel, onderzoeker, mark.vanderwel@radboudumc.nl. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.