

# Antibiotische behandeling van *Mycoplasma genitalium* bij urethritis

**BRON:** Romano SS, Jensen JS, Lowens MS, et al. Long duration of asymptomatic *Mycoplasma genitalium* infection after syndromic treatment for nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2018;doi: 10.1093/cid/ciy843.

**DOOR:** dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, en GGD Streeklaboratorium, Amsterdam

(TIJDSCHR INFECT 2018;13(6):214-5)

## ONDERZOEK

Romano et al. beschrijven een casuserie van 13 mannelijke, heteroseksuele patiënten met (n=10) of zonder (n=3) 'non-gonococcal' urethritis (NGU).<sup>1</sup> Bij al deze patiënten was minimaal eenmaal *Mycoplasma genitalium* aangetoond. NGU was gedefinieerd als 5 of meer leukocyten per veld bij microscopie, in combinatie met urethrale afscheiding of klinische symptomen van urethritis (dysurie, jeuk, tintelingen). *M. genitalium* werd gedetecteerd met een commerciële nucleïnezuur-amplificatietest en 'loads' werden bepaald met een kwantitatieve PCR. Daarnaast werd met moleculaire testen bepaald of mutaties in het 23S rRNA-gen en het *parC*-gen aanwezig waren. De aanwezigheid van deze mutaties is geassocieerd met resistentie tegen respectievelijk azitromycine en quinolonen.

Alle patiënten ondergingen symptoombehandeling met azitromycine. Bij persistentie van NGU werd behandeld met moxifloxacin. Daarnaast werden de patiënten gedurende maximaal 6 maanden klinisch en microbiologisch gevolgd.

Van de 13 patiënten waren 12 bij aanvang van de studie geïnfecteerd. Bij 1 patiënt was bij aanvang geen *M. genitalium* aantoonbaar, maar wel (asymptotisch) na 6 maanden. Van de 13 patiënten hadden 8 patiënten (62%) mutaties in het 23S-gen, wat leidde tot resistentie tegen azitromycine. Van de patiënten waren er 5 (waaronder de patiënt bij wie *M. genitalium* slechts eenmalig werd aangetoond) die een infectie hadden met een 'wild-type' (WT): een azitromycinegevoelige stam. Relevante mutaties in *parC*, leidend tot quinolonenresistentie, werden niet gevonden.

Van de 12 patiënten waren 10 patiënten initieel geïnfecteerd en hadden klinische NGU. Bij 7 van deze 10 patiënten verdween de NGU na behandeling met azitromycine. Van deze

7 patiënten hadden 6 patiënten een azitromycineresistente stam en slechts 1 patiënt een WT. Vanwege persisterende NGU werden 3 patiënten alsnog behandeld met moxifloxacin. Van hen was 1 patiënt geïnfecteerd met een azitromycineresistente stam, 1 was oorspronkelijk geïnfecteerd met WT stam, maar had na 1 maand een resistente stam, en 1 patiënt werd weliswaar herbehandeld, maar was negatief voor *M. genitalium* na 1 maand.

Op microbiologisch vlak waren de resultaten veel duidelijker. Een infectie met een azitromycineresistente stam was aanwezig bij 7 patiënten en 6 van de 7 bleven persisterend positief na behandeling met azitromycine. Wel was het signaal in de kwantitatieve PCR steeds gedaald. Er was een duidelijk contrast met de 4 patiënten met een azitromycinegevoelige stam: 3 patiënten waren na behandeling negatief en 1 nog steeds positief, maar nu met een resistente stam (zie boven). Behandeling met moxifloxacin leidde tot microbiologische genezing bij 5 van de 5 patiënten van wie een follow-up-monster aanwezig was.

## COMMENTAAR

*M. genitalium* is een actueel onderwerp in de soa-wereld. Over een aantal zaken bestaat overeenstemming: *M. genitalium* komt zowel bij mannen als bij vrouwen veel voor, zeker in risicopopulaties (4-38%). Ook in rectale monsters is de bacterie frequent aangetoond. Een fors deel van *M. genitalium*-stammen is resistent voor azitromycine en de 62% die hier genoemd wordt is niet extreem hoog. Resistentie tegen quinolonen is ook beschreven, maar veel minder frequent. Daarnaast is de bacterie seksueel overdraagbaar.

## CORRELATIES

Als het dan om correlaties met klinische beelden gaat, wordt het geheel wat minder duidelijk. *M. genitalium* komt frequen-

ter voor bij mannen met urethritis dan bij mannen zonder klachten. Een meta-analyse resulteerde in een 'odds ratio' (OR) van 5,5 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 4,5 tot 7,0).<sup>2</sup> Bij vrouwen is de bacterie geassocieerd met PID: 'pelvic inflammatory disease' (OR 2,10; 95%-BI 1,31 tot 3,49), partus prematurus (OR 1,90; 95%-BI 1,25 tot 2,85) en mogelijk ook met infertiliteit (OR 2,40; 95%-BI 0,93 tot 6,34).<sup>3</sup> Deze OR's bij vrouwen zijn aanzienlijk lager en daaruit blijkt dat de infectie bij vrouwen zonder klachten ook relatief vaak voorkomt. Veel onderzoekers en klinici zijn van mening dat nu wel voldoende is aangetoond dat *M. genitalium* een pathogeen is en dat testen en behandelen in principe zou moeten. In diverse onderzoeken, waaronder het hier beschreven onderzoek, wordt nu ook gekeken naar de microbiologische genezing. In overeenstemming met andere studies is de bevinding dat azitromycineresistente stammen aanwezig blijven na behandeling met azitromycine. Het falen van behandeling met moxifloxacin door resistentiemutaties is overigens ook al beschreven. Deze situatie leidt tot 'editorials' als "*Mycoplasma genitalium*: a potential new superbug."<sup>4</sup>

Opvallend in de boven beschreven studie is het gebrek aan correlatie tussen klinische respons op azitromycinebehandeling en persistentie van *M. genitalium*. Bij 6 van de 7 patiënten met een infectie met een azitromycineresistente stam verdwijnen de klachten na behandeling met azitromycine. Hiervoor zijn 3 voor de hand liggende verklaringen: (1) het natuurlijk beloop van de infectie is het verdwijnen van de klachten door de immuunrespons, antibiotica spelen daarbij geen rol, (2) de klachten worden veroorzaakt door een andere onbekende, wel voor azitromycine gevoelige bacterie, of (3) de met de moleculaire test gemeten resistentie is geen afspiegeling van de effectiviteit van het antibioticum in vivo, de bacteriële 'load' neemt immers sterk af. Bij andere bacteriële genera (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) leiden mutaties op dezelfde plaats van het 23S rRNA-gen overigens ook tot resistentie voor macroliden. Al deze verklaringen zouden minder of geen aanleiding geven tot paniek om verspreiding van azitromycineresistente *M. genitalium*. De auteurs van het artikel slaan echter een heel andere toon aan. Zij benadrukken het persisteren van de bacterie en daarmee het risico van verdere transmissie.

## TESTEN

De auteurs melden bij de 'potential conflicts of interest' dat meerdere auteurs honoraria en testen hebben ontvangen van firma's die testen op *M. genitalium* ontwikkelen, en dus baat hebben bij een ruim testbeleid op deze bacterie.<sup>1</sup>

Voor een vergelijkbaar pathogeen, *Chlamydia trachomatis*, bestaan intussen uitgebreide screenings- en behandelingsprogramma's. Hoewel deze bacterie niet resistent wordt tegen de gangbare therapie, hebben al deze programma's nergens geleid tot een daling van de incidentie van deze infectie. Het lijkt dan ook bijzonder onaannemelijk dat uitgebreide screening op en behandeling van *M. genitalium*, een bacterie die wel gemakkelijk resistentie ontwikkelt tegen meerdere antibiotica, gaat leiden tot een daling van de incidentie. Er bestaan dan ook grote twijfels aan het nut van opsporing en behandeling van deze infectie bij asymptomatische dragers. Wat zijn dan de klinische consequenties van het vaststellen van persisterend dragerschap na het doormaken van een NGU? Wat vooral nodig is om goede aanbevelingen te geven voor een verdere aanpak van deze infectie, is een beter beeld over de betekenis van *M. genitalium* bij vrouwen met PID en het risico bij deze infectie op zwangerschapscomplicaties en infertiliteit.

## CONCLUSIE

Na behandeling met azitromycine bij een NGU met *M. genitalium* verdwijnen doorgaans de klachten, ook als de bacterie resistent is voor azitromycine. In dat laatste geval persisteert de bacterie vaak in lage aantallen. De epidemiologische en klinische consequentie van deze persistentie van *M. genitalium* is op dit moment echter allerminst duidelijk.

## REFERENTIES

1. Romano SS, Jensen JS, Lowens MS, et al. Long duration of asymptomatic *Mycoplasma genitalium* infection after syndromic treatment for nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2018;doi: 10.1093/cid/ciy843.
2. Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* infection in men. *J Infect Dis* 2017;216:S396-S405.
3. Wiesenfeld HC, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J Infect Dis* 2017;216:S389-95.
4. Kirby T. *Mycoplasma genitalium*: a potential new superbug. *Lancet Infect Dis* 2018;18:951-2.