

HEINRICH RASOKAT, KÖLN, ANJA POTTHOFF, BRITTA KÖHLER UND NORBERT BROCKMEYER, BOCHUM

Mykoplasmen – testen und therapieren?

Mykoplasmen und Ureaplasmen können heute im Rahmen der Multiplex-PCR einfach nachgewiesen werden. Welche Bedeutung haben diese Keime bei sexuell übertragbaren Infektionen (STI)? Müssen sie behandelt werden? Wie kann man sie behandeln?

Vier Kleinstbakterien der Klasse Mollicutes wurden bisher als zumindest fakultativ pathogen beim Menschen nachgewiesen: die Mykoplasmen *M. genitalium* und *M. hominis* und die Ureaplasmen *U. urealyticum* und *U. parvum*. Dabei verdient *M. genitalium* (MG) besondere Aufmerksamkeit, weil seine Pathogenität als STI-Erreger von Urethritiden, Cervicitiden und Proktitiden wie auch des *pelvic inflammatory disease* (PID) bzw. von Adnexitiden beider Geschlechter inklusive der Folgekomplikationen wie Fehl- und Frühgeburtlichkeit oder Infertilität unbestritten ist. Dank der modernen NAAT-Nachweisverfahren wird eine in jüngster Zeit immer weiter ausgreifende Verbreitung von MG als STI-Erreger in allen sexuellen Milieus deutlich. Vor allem aber zeigt sich, dass MG in der Effektivität seines Antibiotikum-Resistenzpotentials *N. gonorrhoeae* (NG) in nichts nachsteht. Im Gegenteil bedeutet das Fehlen einer Bakterienzellwand (konstituierende Gemeinsamkeit aller Mollicutes^{*}), dass sämtliche von ihrem Wirkmechanismus her an der Zellwand angreifenden Antibiotikaklassen von vornherein als Therapeutika ausscheiden.

KLINISCHE BEDEUTUNG

Bei Männern tritt MG vor allem als Erreger nichtgonorrhöischer Urethritiden (NGU) in Erscheinung, während der Keim bei Frauen außer im Kontext sexuell übertragener Cervitiden vor allem auch als relevantes Pathogen beim *pelvic*

inflammatory disease gesehen wird.^{1,2,3} Während bei diesen Manifestationen die pathogenetische Bedeutung des Erregers zweifelsfrei feststeht, gilt das für Fälle von Balanoposthitis, STI-Proktitis und Adnexitiden als zumindest wahrscheinlich und begründet im Falle des Erregernachweises unstrittig eine gezielte therapeutische Intervention.⁴ Bei Frauen können MG-Infektionen sehr wahrscheinlich für Tubeninfertilität und Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht, Fehl- und Totgeburten zumindest mitverantwortlich sein³, bei Männern möglicherweise für Einschränkungen der Spermienqualität.^{5,6} Damit ist die pathogenetische Relevanz von MG mit derjenigen von *Chla-*

mydia trachomatis (CT) durchaus vergleichbar, so dass jeder Erregernachweis die gezielte Therapie rechtfertigt und fordert. Schon wegen des epidemiologisch hohen pathogenetischen Potentials gilt es auch bei asymptomatischen Trägern von MG die Eradikation anzustreben.

KONTROVERSE DISKUSSION

Demgegenüber wird kontrovers diskutiert, welche pathogenetische Bedeutung der Nachweis anderer Mollicuten – *M. hominis* (MH), *U. parvum* (UP) und *U. urealyticum* (UU) – haben kann. Eine aktuelle europäische, 2018 unter Federführung von Magnus Unemo erstellte Leitlinie⁷ erkennt zwar an, dass in Einzelfällen nicht Chlamydien-bedingter, nichtgonorrhöischer Urethritiden (NCNGU) hohe Erregerlasten von UU bzw. UP nachweisbar sind, die Therapieversuche grundsätzlich rechtfertigen können. Es wird jedoch stark in Zweifel gezogen, dass diese Keime tatsächlich die Rolle des Schlüsselpathogens spielen. Nach Darstellung dieser Autoren könnte es sich eher um das zufällig beobachtete Trittbrettfahren der Keime im Milieu eines pathologisch aus dem Gleichgewicht geratenen Mikrobiomkollektivs handeln. Bezogen auf Erkrankungen des weiblichen Genitaltrakts, auf Infertilität oder Schwangerschaftskomplikationen werden offensichtlich weitaus mehr und vor allem aus belastbaren Studien gewonnene Daten benötigt, um die pathogenetische



Bedeutung dieser Erreger endgültig einschätzen zu können.⁸ Darüber hinaus ist das Ziel einer gegebenenfalls anzustrebenden Eradikation dieser Keime mit den derzeit verfügbaren Antibiotikaregimen nicht regelhaft erreichbar. Die Mehrzahl der Autoren argumentieren, dass vorhersehbar frustrane Therapieversuche bei, angesichts der Datenlage zur Pathogenität dieser Mollicuten, höchst fragwürdiger Indikation als unkritischer Antibiotikagebrauch zu werten seien und das Risiko bergen, unkontrollierbare Resistenzen zu induzieren.⁷

PRÄVALENZ

Zur weltweiten Prävalenz von MG finden Baumann et al.⁹ in einer aktuellen Metaanalyse in der Allgemeinbevölkerung Häufigkeiten zwischen 1,3% und 3,9%, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer.¹⁰ Im Kontext spezialisierter STI-Zentren werden durchweg deutlich höhere Prävalenzen festgestellt.⁹ Auch im WIR in Bochum durchgeführte Testungen ergaben in den vergangenen Jahren im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt höhere und vor allen Dingen ansteigende Prävalenzen (Jahr/Anzahl getesteter Pat./% positiv getesteter Pat.): 2015 (308/5,2%); 2016 (709/8,2%); 2017 (892/10,7%); (trendgleich verliefen die NG- und CT-Infektionen). MG tritt auffällig häufig als Koinfektion bei gleichzeitigem Vorliegen einer anderen STI auf (vor allem CT und/oder NG). Zudem weisen einige Arbeiten darauf hin, dass MG-Infektionen HIV oder andere STI begünstigen können.¹⁰

DIAGNOSE

Die Diagnostik erfolgt durch NAAT vom Abstrich (pharyngeal, vaginal, anal) oder im Erststrahlurin. Laut aktuellen Erkenntnissen liefert bei Männern Erststrahlurin die präzisesten Ergebnisse,

Diagnostik: Probenentnahme und Transport

Serologische Blut-Untersuchungen auf Mykoplasmen und Ureaplasmen sind nicht sinnvoll. Als schnelle und billige Standardmethode zum Nachweis hat sich die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) etabliert. Da Mykoplasmen und Ureaplasmen an Zellen haften, sind Epithelzell-reiche Probenmaterialien (Abstriche, Schaben an der Schleimhaut) sowie Morgenurin am besten geeignet. Die Keime sind aufgrund der fehlenden bakteriellen Zellwand in Proben und Untersuchungsmaterialien sehr empfindlich gegen Austrocknung. Proben an Tupfern müssen daher schnell weiterverarbeitet werden oder in ein Transportmedium eingebracht werden.

ABSTRICHGEWINNUNG

Materialgewinnung bei Urethritis. Mindestens 3 Stunden nach der letzten Miktion, Bereich um das Harnröhrenostium mit einem feuchten Tupfer reinigen und mit einem zweiten sterilen Tupfer abtrocknen. Abstrichtupfer beim Mann ca. 2 cm in die Urethra einführen und durch Drehen Material gewinnen. Abstrichtupfer in PCR-Transportflüssigkeit. Für bakteriologische Kultur und Resistenztest Tupfer im Transportmedium („UMMt“) auswaschen und entfernen. Transport/Lagerung bis 24 h bei Raumtemperatur, Transportmedium („UMMt“) bis 48 h kühl.

PROBLEME

Der Nachweis bzw. die Beurteilbarkeit von *Mykoplasma hominis* und *Ureaplasma* spp. kann in seltenen Fällen durch das übermäßige Wachstum von Urease-positiven Bakterien beeinträchtigt sein. Bei niedrigen Keimzahlen (10^3 CCU/ml) kann es zu falsch empfindlichen Testergebnissen im Antibiogramm kommen.

rp

während bei Frauen Vaginal- und Zervikalabstriche, vorzugsweise in Kombination, am aussagekräftigsten sind.¹⁰ Der Nachweis per Kultur ist in vielen Fällen schwierig. Die Multiplex-PCR bietet ein weitaus umfassenderes diagnostisches Spektrum: CT, NG, TV (*Trichomonas vaginalis*), MG, MH, UP, UU etc. und teilweise auch Herpes simplex-Viren. Sie etabliert sich in der STI-Medizin zunehmend als Diagnostikstandard. Nicht zuletzt bietet die Multiplex-PCR den Vorteil genotypischer Resistenzbestimmungen. Allerdings sind die Validierungsprozesse noch nicht vollständig abgeschlossen.

THERAPIE

Bei Nachweis von *M. genitalium* erfolgt die Medikation (inkl. Mitbehandlung von Partner*innen auch bei Symptombefreiheit zwecks Vermeidung von Reinfektion) in der Regel mit Azithromycin.

Primärtherapie nach IUSTI (2016): Azithromycin (AZM) (500 mg Tag 1, 250 mg Tag 2-5).¹¹

BASHH (2018) empfiehlt Doxycyclin 2x 100 mg p.o. für 7 Tage; gefolgt von AZM 1,0 g p.o. an Tag 8 sowie 500 mg 1x tgl. p.o. an den Tagen 9 und 10.¹⁰ Diese Empfehlung ist an die australischen Erfahrungen adaptiert, wobei Read et al. Doxycyclin 2x 100 mg p.o. für 7 Tage einsetzte, gefolgt von AZM 1,0 g p.o. an Tag 8 sowie 500 mg 1x tgl. p.o. an den Tagen 9 bis 11. Allerdings waren die Heilungsraten trotz dieser Eskalation begrenzt. Als Sekundärtherapie wird weiterhin Moxifloxacin 400 mg pro Tag für bis zu 10 Tage empfohlen. Als Tertiärtherapie gilt Pristinamycin 1,0 g p.o. 4x tgl. für 10 Tage (über die Internationale Apotheke erhältlich), wobei für beide Regimen mit nicht unerheblichen Versagerquoten zu rechnen ist.¹² Die künftige Rolle neuer

Antibiotika wie Zoliflodacin¹³, Lefamulin¹⁴ oder Gepotidacin¹⁵ bleibt abzuwarten.

NEUE REGIME GESUCHT

Ausgehend von den vorliegenden Erfahrungswerten und zunehmenden Resistenzen müssen andere Therapieoptionen entwickelt und die gegebenen Therapiemöglichkeiten weiter moduliert werden, die noch stärker die pharmakokinetischen Spezifika des Medikamentes berücksichtigen. Die Pharmakokinetik von Azithromycin zeigt, abhängig vom Zellsystem (z.B. „dendritische Zellen“, Plasmazellen, interzelluläre Flüssigkeit) sowohl erhebliche Unterschiede der Halbwertszeit (HWZ) – bis mehr als eine Doppelung der HWZ – als auch exponentielle Unterschiede der Zell- und regionsspezifischen AUC (Area under the curve). Diese Konzentrationsunterschiede führen gerade bei einer „gestreckten“ Therapie zu einer Verlängerung des selektiven Fensters, also der subinhibitorischen Wirkstoffkonzentration im Organismus, wodurch Resistenzen begünstigt werden. Eine höhere einmalige Dosierung erhöht die AUC in allen Zellkompartimenten, dies dürfte für die Therapie eines Erregers mit relativ kurzer Regenerationszeit von Vorteil sein. Zudem wird das selektive Fenster verkürzt, wodurch die Resistenzentwicklung verringert werden dürfte.¹⁶

Im WIR in Bochum wird die Therapie primär mit einer einmaligen Dosis von 2 g Azithromycin durchgeführt, mit bisher sehr hohen Ansprechraten. Im WIR-Kollektiv zeigen vor Therapie ca. 30% der Patienten MG Resistenzen.

RESISTENZ TESTEN

Aufgrund der hohen Resistenzrate sollte idealerweise bei der initialen Multiplex-Diagnostik, zwecks Feststellung etwaiger vorliegender de novo-Resistenzen, die *M. genitalium* Resistenztestung durchge-

Gründe für die zu beobachtende Resistenzproblematik bei Mykoplasmen

1. Unter allgemeiner antibiotischer Therapie mit oder ohne STI Bezug und ohne Abklärung einer Mykoplasmeninfektion, Dosierung nicht MG eliminerend
→ Resistenzentwicklung der Mykoplasmen
2. Unspezifische STI-Therapie ohne Berücksichtigung von Mykoplasmen (bei nicht erfolgter Testung auf Mykoplasmen), Dosierung nicht MG eliminerend
→ Resistenzentwicklung der Mykoplasmen
3. Spezifische Medikation von Mykoplasmen in Unterdosierung
→ Resistenzentwicklung der Mykoplasmen

führt werden, um die Medikation entsprechend zu adaptieren. In allen Fällen ist außerdem indiziert, frühestens 3-4 Wochen nach Therapieende eine PCR-basierte Therapieerfolgskontrolle (Test of Cure, TOC) vorzunehmen. Ein früherer TOC führt bei MG teilweise zu falsch positiven Befunden.

In der Folge lassen sich bei Populationen, die häufig antibiotisch (allgemein oder mit Bezug zu STI, jedoch ohne Berücksichtigung von Mykoplasmen) behandelt wurden, hohe Resistenzraten von bis zu 80% beobachten. Bei Populationen, die nicht oder nur selten antibiotisch behandelt wurden, liegt die Resistenzrate hingegen lediglich bei etwa 10%.

EMPFEHLUNGEN

Es ist unstrittig, dass MG als eigenständiger, obligat pathogener STI-Erreger anzusehen ist, der bei entsprechender Symptomatik aktiv diagnostiziert und auch bei asymptomatischem Nachweis möglichst gezielt behandelt werden muss.

Partnerbenachrichtigung, -mitbehandlung und -mituntersuchung sind klar indiziert. Demgegenüber steht der Umgang mit den anderen Mollicuten derzeit in der Diskussion. Die neuen Multiplexverfahren weisen diese Keime vor allem bei sexuell hochaktiven Menschen relativ häufig nach, bieten jedoch derzeit nicht die Möglichkeit, zwischen einfacher Besiedlung und pathogenetischer Relevanz zu unterscheiden. Dabei ist eine zuverlässige Eradikation aller Erfahrung nach nicht möglich.

Ein nahezu analoges Problem stellt sich bei Nachweis von *Candida albicans* im Gastrointestinal- oder Genitaltrakt: In der Regel geht man von einer kommensalen Besiedlung aus, wobei neueste Daten zeigen, dass der „Erreger“ gleichzeitig ein wichtiger „Symbiont“ ist, u. a. für die Regulation des Immunsystems.¹⁷ Andererseits jedoch zeigt *C. albicans* alle Qualitäten eines opportunistischen Keims, der bei Einschränkungen der zellulären Immunität Mund- und Genitalsoor bzw. bei Neutropenien sogar septische Blutstrominfektionen verursacht. Im Kontext unserer Mollicutendiskussi-

Besondere Labor-Fragestellungen

Die meisten Labore können Mykoplasmen und Ureaplasmen nachweisen bzw. einen Resistenztest durchführten. Bei besonderen, weitergehenden Fragestellungen (z.B. molekularbiologische Subtypisierung von Stämmen) hilft das Konsiliarlabor für Mykoplasmen weiter.

Einsendung von Material nur nach vorheriger telefonischer Absprache mit dem Labor.

Ansprechpartner: Herr Dr. rer. nat. R. Dumke, Herr Dr. med. P.C. Lück
<https://tu-dresden.de/med/mf/mib/diagnostik/konsiliarlabore/Mykoplasmen>

rp

on sei auch daran erinnert, dass ein durch Antibiotikagabe in Schiefelage geratenes Schleimhaut-Mikrobiom die ideale Voraussetzung für ein unkontrolliertes Überwuchern durch *C. albicans* bietet.

PLÄDOYER FÜR MULTIPLEX

Dennoch kann es nicht richtig sein, die Möglichkeiten der Multiplextechnologie freiwillig zu beschneiden, erlaubt sie es doch im Idealfall, das ganze Spektrum häufig gleichzeitig vorhandener STI-Erreger nachzuweisen, deren jeweilige Antibiotika-Empfindlichkeit zu bestimmen, und so auch in hochkomplexen Situationen für alle in der gegebenen Situation relevant beteiligten Keime eine maßgeschneidert gezielte (Kombinations-) Therapie zu konzipieren.¹⁸⁻²⁰ Gerade im derzeit so rasch beweglichen Feld der STI-Medizin kommt es darauf an, Leitlinien in stetiger interdisziplinär-wissenschaftlicher Diskussion aktuell zu halten und diese strikt zu beachten. Die Multiplextechnologie eignet sich in hervorragender Weise für eine detaillierte Erregerdiagnostik und -charakterisierung inklusive des Erfassens von Resistenzmustern.

Nur ihre breite Anwendung wird uns die Informationen liefern, die wir brauchen, um neue epidemiologische Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und in Form von Leitlinien stets aktuelle und individuellen Situationen angemessene Handlungsmaximen formulieren zu können.



Mykoplasma genitalium

Nur auf Basis ausreichend umfangreichen empirischen Datenmaterials werden wir in der Lage sein, einerseits guten Gewissens zu sagen, dass z.B. *U. urealyticum* im Regelfall nicht therapiert werden sollte, und andererseits die Kriterien zu benennen, anhand derer Sondersituationen, die eine Therapie rechtfertigen oder geradezu fordern, eindeutig identifiziert werden

können. Das vielleicht stärkste Argument für den bewussten weiteren Ausbau der Multiplextechnologie mag sophistisch anmuten, entspricht aber aller Lebenserfahrung: Die Technologie wird ohnehin eine rasante Weiterverbreitung erfahren. Es kann dann doch nur folgerichtig sein, wenn ihre Weiterentwicklung in der Hand wissenschaftlich seriös handelnder Kliniker und Mikrobiologen liegt.

Dr. Heinrich Rasokat

Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Kerpener Straße 62 · 50931 Köln

Dr. Anja Potthoff, Britta Köhler und Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer

Interdisziplinäre Immunologische Ambulanz, Walk In Ruhr; WIR – Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum

Für die Autoren

Prof. Dr. Norbert H. Brockmeyer
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum
Sprecher KompNet HIV/AIDS
Präsident der Deutschen STI-Gesellschaft
WIR „Walk In Ruhr“ im St. Elisabeth-Hospital
Bleichstraße 15 · 44787 Bochum
E-Mail: n.brockmeyer@derma.de

* Mollicutes aus lateinisch mollis = weich und cutis = Haut.

¹ CLatimer RL, Read TRH, Vodstrcil LA et al. Clinical Features and Therapeutic Response in Women Meeting Criteria for Presumptive Treatment for Pelvic Inflammatory Disease Associated With *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Dis.* 2019;46:73-79.

² Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018;29:108-114.

³ Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61:418-426.

⁴ Couldwell DL, Jalocon D, Power M, Jeoffreys NJ, Chen SC, Lewis DA. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sex Transm Infect.* 2018;94:406-410.

⁵ Qing L, Song QX, Feng JL, Li HY, Liu G, Jiang HH. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16:45.

⁶ Ahmadi MH, Mirsalehian A, Gilani MAS, Bahador A, Talebi M. Improvement of semen parameters after antibiotic therapy in asymptomatic infertile men infected with *Mycoplasma genitalium*. *Infection.* 2018;46:31-38.

⁷ Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen

JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018.

⁸ Foschi C, Salvo M, D'Antuono A et al. Distribution of genital Mollicutes in the vaginal ecosystem of women with different clinical conditions. *New Microbiol.* 2018;41:225-229.

⁹ Baumann L, Cina M, Egli-Gany D et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018;94:255-262.

¹⁰ Soni S, Horner P, Rayment M et al. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. 2018; 1-27.

¹¹ Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2016;30:1650-1656.

¹² Read TRH, Fairley CK, Murray GL et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation. *Clin Infect Dis.* 2018.

¹³ Damiao Gouveia AC, Unemo M, Jensen JS. In vitro activity of zoliflodacin (ETX0914) against macrolide-resistant, fluoroquinolone-resistant and antimicrobial-susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *J Antimicrob Chemother.* 2018.

¹⁴ Veve MP, Wagner JL. Lefamulin: Review of a Promising Novel Pleuromutilin Antibiotic. *Pharmacotherapy.* 2018;38:935-946.

¹⁵ Waites KB, Crabb DM, Xiao L, Duffy LB. In Vitro Activities of Gepotidacin (GSK2140944) and Other Antimicrobial Agents against Human Mycoplasmas and Ureaplasmas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61.

¹⁶ Kong FYS, Horner P, Unemo M, Hocking JS. Pharmacokinetic considerations regarding the treatment of bacterial sexually transmitted infections with azithromycin: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019.

¹⁷ Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E et al. Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against *Candida albicans*. *Cell.* 2019;176:1340-1355.e15.

¹⁸ Gaydos CA. *Mycoplasma genitalium*: Accurate Diagnosis Is Necessary for Adequate Treatment. *J Infect Dis.* 2017;216:S406-S411.

¹⁹ Tabrizi SN, Su J, Bradshaw CS et al. Prospective Evaluation of ResistancePlus MG, a New Multiplex Quantitative PCR Assay for Detection of *Mycoplasma genitalium* and Macrolide Resistance. *Journal of Clinical Microbiology.* 2017;55:1915-1919.

²⁰ Brosh-Nissimov T, Kedem R, Ophir N, Shental O, Keller N, Amit S. Management of sexually transmissible infections in the era of multiplexed molecular diagnostics: a primary care survey. *Sex Health.* 2018.