

Harriet Mellenius, projektledare, smittskyddsenheten, Umeå hame6444@student.uu.se

Jens Boman, smittskyddsläkare, smittskyddsenheten, Umeå

Elisabet Nylander Lundqvist, överläkare, hud- och STD-kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Jørgen Skov Jensen, överläkare, Statens Serum Institut, Köpenhamn, Danmark

Mycoplasma genitalium bör misstänkas vid ospecifik uretrit och cervicit

Studie från Västerbotten bekräftar den höga prevalensen av bakterien

■ Av de patienter som kommer till hud- och STD-kliniken vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå med symtom har många sveda och trängning vid vattenkastning och flytningar. Uretrit är ett vanligt symtom vid infektion med klamydia (*Chlamydia trachomatis*) eller gonorré (*Neisseria gonorrhoeae*), men många fall av uretrit och andra genitala infektioner kan inte härledas till någon av dessa bakterier. En annan bakterie som fått ökad uppmärksamhet de senaste åren är *Mycoplasma genitalium*, då den framställs som en tänkbar orsak i vissa fall av ospecifik uretrit.

Mycoplasma genitalium upptäcktes år 1980 hos två män med icke-gonorroisk uretrit (NGU) [1]. I senare försök har mikroben endast undantagsvis kunnat odlas, vilket länge försvårade kliniska studier. Polymeraskedjereaktions(PCR)-tekniken innebär därför ett genombrott i forskningen kring mykoplasma (*Mycoplasma genitalium*), och man har kunnat fastställa ett starkt samband mellan bakterien och uretrit hos män [2]. Det finns även studier som knyter mykoplasma till kronisk NGU [3, 4].

Mykoplasma är sexuellt överförbar [5, 6], och hos kvinnor har man i serologiska studier kunnat koppla mykoplasma till djup genital infektion (PID) [7], ofrivillig barnlöshet [8] och i djurförsök även till salpingit [9-11]. Med PCR har man också kunnat se samband mellan mykoplasma och cervicit [12, 13], endometrit [14] och allmänt djup genital infektion [15], men inget samband mellan bakterien och uretrit hos kvinnor har kunnat påvisas.

I de flesta studier har prevalensen legat på 50–90 procent av prevalensen för klamydia, så även i Sverige [6, 16, 17]. Mykoplasma verkar dessutom vara ungefär lika symtomgivande som klamydia, vilket innebär att ca 30 procent av alla fall av ospecifik uretrit i Sverige skulle kunna härledas till mykoplasma.

Syftet med studien var att undersöka om prevalensen av mykoplasma var lika stor i Västerbotten som i södra och mellersta Sverige. Studien godkändes av forskningsetikkommittén vid Norrlands Universitetssjukhus.

Det finns flera studier som ger olika fingervisningar om vilken som är den optimala behandlingen vid mykoplasmainfektion. De flesta är dock överens om att doxycyklin inte alltid räcker för att bota en mykoplasmainfektion [18, 19] och att i stället azitromycin är att föredra. Detta kan bidra till ökad spridning av mykoplasma, då doxycyklin är det antibiotikum som oftast används vid klamydiainfektion och ospecifik

Sammanfattat



Mycoplasma genitalium tros spela en stor roll i många fall av uretrit och andra genitala infektioner och jämförs med klamydia i fråga om prevalens och patogenes.

För att undersöka förekomsten av mykoplasma i Västerbotten tillfrågades alla klamydiaprovtagna vid STD-mottagningen vid Norrlands Universitetssjukhus om de även ville testa sig för mykoplasma.

Sammanlagt deltog 823 patienter, varav 340 kvinnor och 483 män. 33 patienter (4,0 procent), 13 (3,8 procent) kvinnor och 20 (4,1 procent) män, bar på bakterien. Motsvarande siffror för klamydia var 60 patienter (7,3 procent), varav 16 (4,7 procent) kvinnor och 44 (9,1 procent) män.

Vid återbesök, efter behandling med azitromycin, lämnade ingen patient positivt mykoplasmaprov.

uretrit. I enlighet med majoriteten av studierna behandlades dock alla mykoplasmapositiva patienter med azitromycin.

Metod

Provtagningen utfördes vid hud- och STD-kliniken vid Norrlands Universitetssjukhus. Från oktober 2002 till juni 2003 tillfrågades alla som provtogs för klamydia vid besök vid mottagningen om de ville delta i mykoplasmastudien. Vanliga orsaker till att patienterna uppsökte mottagningen var att de blivit funna vid smittspårning, att de ville kontrollera sig eller att de hade symtom på en sexuellt överförd sjukdom. Majoriteten av de tillfrågade samtyckte till att medverka i studien. Vid provtagningen antecknades eventuella symtom, och ofta utfördes direktmikroskopi av uretra- eller cervixutstryk.

Mikroskopisk uretrit definieras som >4 polymorfkärniga neutrofiler/synfält × 1 000 i >4 synfält, och mikroskopisk

cervicit som ≥ 30 polymorfkärniga neutrofiler/synfält $\times 1\ 000$ i >4 synfält. Liksom vid klamydiaanalys användes urinprov. Proven testades först för klamydia och skickades sedan vidare för mykoplasmaanalys [20]. De positiva mykoplasmaproven konfirmerades med en alternativ PCR-metod [21]. I de fall där direktmikroskopin och/eller symtomen talade för uretrit respektive cervicit behandlades patienten med doxycyklin, vilket normalt ges vid klamydiainfektion. Alla patienter med positiva mykoplasmaprovsvar behandlades med Azitromax, 500 mg första dagen och därefter 250 mg per dag i fyra dagar, även de som fått doxycyklin ett par dagar innan.

De båda PCR-analyser som användes i vår mykoplasma-diagnostik har utvecklats av Jørgen Skov Jensen vid Statens Serum Institut (SSI) i Köpenhamn [20, 21]. PCR-analyserna utfördes på DNA-extrakt som preparerats med en provtagningssats från Roche avsedd för klamydiadiagnostik, men en jämförelse med den »in house«-metod som användes av J S Jensen gav god överensstämmelse.

II Resultat

Sammanlagt utfördes 908 mykoplasmaanalyser på 823 patienter (340 kvinnor och 483 män). Mykoplasma påvisades hos 33 personer (4,0 procent), varav 13 kvinnor (3,8 procent) och 20 män (4,1 procent). I samma grupp hittades klamydia hos 60 patienter (7,3 procent): 16 kvinnor (4,7 procent) och 44 män (9,1 procent). Fyra patienter, en kvinna och tre män, bar på både klamydia och mykoplasma.

Bland de 29 patienter, 12 kvinnor och 17 män, som var infekterade med mykoplasma men inte med klamydia hade 17 patienter (59 procent) symtom, varav 5 (42 procent) kvinnor och 12 (71 procent) män. Vanliga symtom hos kvinnorna var klåda, flytningar och blödningsrubbingar och hos männen flytningar och sveda.

Direktmikroskopi hade utförts på 19 av dessa 29 patienter (6 kvinnor och 13 män). Av dem hade 4 (67 procent) av kvinnorna mikroskopiska tecken på cervicit och 11 (85 procent) av männen mikroskopiska tecken på uretrit; totalt 15 patienter (79 procent). Alla patienter med mikroskopisk uretrit/cervicit hade vita blodkroppar långt över gränsvärdena. Ingen av männen men 2 (33 procent) av kvinnorna, totalt 11 procent, hade varken subjektiva eller mikroskopiska tecken på uretrit/cervicit. Åldern hos de mykoplasmainfekterade kvinnorna varierade mellan 20 och 39 år, med en medianålder på 23 år. De infekterade männen var mellan 20 och 42 år, med en medianålder på 26 år.

Endast 22 (67 procent) patienter kom på återbesök efter avslutad behandling. Ingen av dem var vid återbesöket positiv för mykoplasma. Däremot var en man, som aldrig kommit på återbesök, positiv när han efter åtta månader återvände med nyuppkomna symtom. Mannen kom på återbesök och lämnade ett negativt mykoplasmaprov efter att ha avslutat sin andra behandling med azitromycin.

Fem patienter hade tidigare behandlats med doxycyklin för ospecifik uretrit/cervicit utan effekt. Två av dem blev friska efter Azitromaxbehandling, medan en kvinna och två män fortfarande hade ospecifik uretrit/cervicit. Förutom dessa tre har ingen patient rapporterat om återkommande eller kvarstående besvär som kan härledas till en mykoplasmainfektion.

Två patienter hade en samtidig Candidainfektion och en patient samtidig herpes simplex-smitta. Dessa infektioner var dock vid provtagningstillfället så diskreta att det bedömdes som högst osannolikt att de kan ha orsakat symtom eller en markant ökning av vita blodkroppar.

II Diskussion

Våra resultat överensstämmer huvudsakligen med dem från tidigare svenska undersökningar. Detta var inte oväntat, ef-

tersom mykoplasma rapporterats ha en relativt likartad prevalens i olika geografiska områden. Att en så stor andel av männen i studien var klamydiapositiva kan förklaras med att män i högre grad uppsöker STD-mottagningen på grund av symtom eller med att de blivit funna vid klamydiasmittspårning. Andelen kvinnor respektive män med symtom motsvarar också resultat från tidigare studier.

Stöd för behandling med azitromycin

Studien stöder också tesen att azitromycin är det antibiotikum som bör användas vid mykoplasmainfektion. Värt att notera är att en av personerna som fått doxycyklin för ospecifik uretrit först fått en vanlig behandling om 9 dagar och därefter en 19 dagars behandling, vilket ändå inte haft effekt på mykoplasmainfektionen.

Totalt var mykoplasmaprevalensen 55 procent av den för klamydia; 81 procent bland kvinnorna och 45 procent bland männen. I denna studie noterades inte andelen klamydiainfekterade med symtom, men den har i en tidigare studie visat sig ligga på 46 procent bland kvinnor och på 53 procent bland män [22]. Dessa siffror kommer från samma STD-mottagning, och studien inkluderar 296 klamydiapositiva från 1999 till 2001 [22]. Vår och andra studier visar att *Mycoplasma genitalium* är ett viktigt bakteriellt agens vid akuta uretrit och cerviciter.

II Slutsats

Det finns numera flera studier som talar för att mykoplasma, oberoende av både klamydia och gonorré, orsakar uretrit och cervicit [2, 12, 13, 18]. Det finns också övertygande data som visar att mykoplasma är sexuellt överförbar [5, 6]. Trots detta behövs ytterligare studier för att fastställa effekterna av en långvarig mykoplasmainfektion och för att kartlägga sambanden mellan mykoplasma och djup genital infektion innan man kan anse det vara befogat att rutinmässigt testa alla patienter vid STD- och ungdomsmottagningar.

Med tanke på bevisen för mykoplasmas patogenes [18, 23] och den höga prevalensen av mykoplasma i Sverige [6, 16, 17] är det dock att rekommendera att testa patienter med ospecifik uretrit där doxycyklin inte hjälper. Detta sker redan på flera platser i Sverige och hjälper förhoppningsvis fler patienter till rätt diagnos och behandling.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet*. 1981;1:1288-91.
2. Taylor-Robinson D, Horner PJ. The role of *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect*. 2001;77:229-31.
3. Horner P, Thomas B, Gilroy C, Egger M, McClure M, Taylor-Robinson D. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* heat-shock protein 60 kDa and detection of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* are associated independently with chronic nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. 2003;30:129-33.
4. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. 2001;32:995-1003. Epub 2001 Mar 15.
5. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners. *Int J STD AIDS*. 2000;11:435-9.
6. Anagnos C, Loré B. Klamydialiknande symtom kan ha en annan bakgrund. *Mycoplasma genitalium* – en viktig och vanlig sexuellt överförd sjukdom. *Läkartidningen*. 2002;99:4854-5, 4858-9.
7. Møller BR, Taylor-Robinson D, Furr PM. Serological evidence implicating *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Lancet*. 1984;1:1102-3.
8. Clausen HF, Fedder J, Drasbek M, Nielsen PK, Toft B, Ingerslev HJ, Birkelund S, Christiansen G. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women. *Hum Reprod*. 2001;16:1866-74.
9. Taylor-Robinson D, Furr PM, Tully JG, Barile MF, Møller BR. Animal models of *Mycoplasma genitalium* urogenital infection. *Isr J Med Sci*. 1987;23:561-4.
10. Lind K, Kristensen GB. Significance of antibodies to *Mycoplasma genitalium* in salpingitis. *Eur J Clin Microbiol*. 1987;6:205-7.

11. Møller BR, Taylor-Robinson D, Furr PM, Freundt EA. Acute upper genital-tract disease in female monkeys provoked experimentally by *Mycoplasma genitalium*. *Br J Exp Pathol*. 1985;66:417-26.
12. Uno M, Deguchi T, Komeda H, Hayasaki M, Iida M, Nagatani M, Kawada Y. *Mycoplasma genitalium* in the cervixes of Japanese women. *Sex Transm Dis*. 1997;24:284-6.
13. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis*. 2003;187:650-7. Epub 2003 Jan 29.
14. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, Astete S, Brunham RC, Holmes KK, et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet*. 2002;359:765-6.
15. Simms I, Eastick K, Mallinson H, Thomas K, Gokhale R, Hay P, et al. Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and pelvic inflammatory disease. *J Clin Pathol*. 2003;56:616-8.
16. Björnelius E, Lidbrink P, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis – a study in Swedish male STD patients. *Int J STD AIDS*. 2000;11:292-6.
17. Johannisson G, Enström Y, Löwhagen GB, Nagy V, Ryberg K, Seeberg S, et al. Occurrence and treatment of *Mycoplasma genitalium* in patients visiting STD clinics in Sweden. *Int J STD AIDS*. 2000;11:324-6.
18. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:1-11.
19. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect*. 2003;79:318-9.
20. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Use of TaqMan 5' nuclease real-time PCR for quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol*. 2004;42:683-92.
21. Jensen JS, Uldum SA, Sondergard-Andersen J, Vuust J, Lind K. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 1991;29:46-50.
22. Lindgren T, Boman J, Mellenius H, Nylander-Lundqvist E. Klamydiainfektion – hur många får symptom? [poster]. Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 2002;111(1):145.
23. Taylor-Robinson, D. *Mycoplasma genitalium* – an up-date. *Int J STD AIDS*. 2002;13:145-51.



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

The microbe *Mycoplasma genitalium* has in several studies been proposed as an individual cause of non-gonococcal urethritis (NGU) in men, and has been associated with pelvic inflammatory disease (PID) and salpingitis. The prevalence of *M genitalium* has generally been 50–90% of the prevalence of *C trachomatis*, and this seems to be the case in Sweden as well. This is the first study of the pathogenesis and prevalence of *M genitalium* in northern Sweden. In total 823 samples, 340 from women and 483 from men, were screened for *M genitalium* by using a PCR method. Thirtythree (4.0%) patients, 13 (3.8%) women and 20 (4.1%) men, were infected by *M genitalium*. In the same group 60 (7.3%) patients, 16 (4.7%) women and 44 (9.1%) men, were infected by *Chlamydia trachomatis*. None of the 22 patients that were tested after treatment with azitromycin was still infected.

Harriet Mellenius, Jens Boman, Elisabet Nylander Lundqvist, Jørgen Skov Jensen

Correspondence: Harriet Mellenius, Djäknegatan 51, SE-754 25 Uppsala, Sweden hame6444@student.uu.se