

Ein verzögerter Therapiebeginn nach Erhalt des Resistenztestergebnisses ohne vorherige Initialtherapie mit Doxycyclin kann in den Fällen durchgeführt werden, die keines sofortigen Therapiebeginns bedürfen. Hier ist jedoch eine geringere Heilungsrate im Vergleich zur einer Sequentialtherapie mit initialer Doxycyclin-Therapie möglich.

Sind Resistenzbestimmungen nicht verfügbar, kann das in der Abbildung angegebene Vorgehen gewählt und eine Therapie in Abhängigkeit einer ggf. vorangegangenen Therapie durchgeführt werden, wobei in Unkenntnis der Makrolid-Resistenz das Risiko für ein Therapieversagen und Triggerung einer Resistenz signifikant erhöht ist.

Zu berücksichtigen ist, dass *M. genitalium*-Resistenzbestimmungen für Makrolide und Moxifloxacin in Deutschland keine Kassenleistung sind und nur in Speziallaboratorien wie beispielsweise im MVZ Limbach Labor, Heidelberg, oder am Nationalen Referenzzentrum für Mykoplasmen, Dresden, verfügbar sind.

Therapie der komplizierten *M. genitalium*-Infektion
Die komplizierte *M. genitalium*-Infektion, d. h. bei PID (Endometritis, Salpingitis) und Epididymitis, wird mit Moxifloxacin, 1 x 400 mg p. o., für 14 Tage behandelt.

Autoren:
Fachbereich Infektiologie, Dr. med. S. Swidsinski, Dr. med. M. Müller

Literaturverzeichnis

- Baumann L et al.: Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018; 94 (4): 255-262.
- Centers of Disease Control. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://ndc.services.cdc.gov/wp-content/uploads/Antibiotic-Resistance-Threats-in-the-United-States-2019.pdf>.
- Dumke R et al.: Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. *J Global Antimicrobial Resistance.* 2019; 18: 118-121.
- Jensen JS et al.: 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36 (5): 641-650.
- Latimer RL et al.: Extragenital *Mycoplasma genitalium* infections among men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2020; 96: 10-18.
- Manhart LE et al.: Characteristics of *Mycoplasma genitalium* Urogenital Infections in a Diverse Patient Sample from the United States: Results from the Aptima *Mycoplasma genitalium* Evaluation Study (AMES). *J Clin Microbiol.* 2020; 24; 58 (7): e00165-20.
- Manhart LE et al.: Weighing potential benefits and harms of *Mycoplasma genitalium* testing and treatment approaches. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28 (8): e220094.
- Read TRH et al.: Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2019 Feb 1; 68 (4): 554-560.
- Ring A et al.: High Rates of Asymptomatic *Mycoplasma genitalium* Infections with high proportion of genotypic resistance to first-line macrolide treatment among men who have sex with men enrolled in the Zurich Primary HIV Infection Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Apr 27; 9 (6): ofac217.

Partnertherapie

Aktuelle Studien berichten über eine hohe Übereinstimmung des *M. genitalium*-Nachweises bei Indexpatienten und deren aktuellen bzw. permanenten Sexualpartnern. Diese sollten daher ebenfalls getestet und bei positivem Nachweis behandelt werden, um das Risiko für Reinfektionen zu verringern.

Therapie während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kann eine Therapie mit Azithromycin (1. Tag: 1 x 500 mg, Tag 2-5: 1 x 250 mg p. o.) durchgeführt werden – bei Nachweis einer Makrolidresistenz ggf. nach Entbindung.

Therapieerfolgskontrolle

Therapieerfolgskontrollen sollten später als drei Wochen nach Therapieende im Falle von fortbestehender Symptomatik, Re-Infektionsrisiko oder Folgeerscheinungen erfolgen. Sie sollten – insbesondere bei Re-Infektionsrisiko – eine Resistenzbestimmung enthalten. Abweichend davon wird in einer der aktuellen Behandlungsrichtlinien eine Therapieerfolgskontrolle ausschließlich empfohlen, wenn keine Resistenztests verfügbar sind und Moxifloxacin nicht eingesetzt werden kann.

- Seña AC et al.: A Silent Epidemic: The Prevalence, Incidence and Persistence of *Mycoplasma genitalium* Among Young, Asymptomatic High-Risk Women in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018; 18; 67 (1): 73-79.
- Sweeney EL et al.: *Mycoplasma genitalium*: Enhanced management using expanded resistance guided treatment strategies *Sexual Health.* 2022; 19(4): 248-254.
- Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24: 498-514.
- The Australasian Sexual and Reproductive Health Alliance (ASRHA) and Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM). Australian STI management guidelines for use in primary care. <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium/>, Stand: 17.07.2023.
- Tully JG et al.: A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet.* 1981; 1: 1288-1291.
- Workowski KA et al.: Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021; 70: 1-187. Stand: 09/2023

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Ana-Gabriela Sitaru
Fachbereich Mikrobiologie
E-Mail: g.sitaru@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-303

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 09/2023_V4

Mycoplasma genitalium

Gezielte Therapie gemäß Resistenztestung empfohlen

Einleitung

1981 gelang die Erstbeschreibung von *Mycoplasma genitalium* bei Urethritis-Patienten und 2019 erfolgte seine Aufnahme in die US-amerikanische Center-of-Disease-Control (CDC)-Liste der überwachungsbedürftigen Erreger mit bedrohlicher antimikrobieller Resistenzentwicklung.

M. genitalium ist ein zellwandloses Bakterium, das zur Klasse der Mollicutes gehört und eine sehr geringe Genomgröße von 580 kbp (< 500 Gene) aufweist. Der Erreger verfügt über eine hohe Anpassung an humane Epithelzellen des Urogenitaltraktes und Rektums, an Spermata und Erythrozyten und wird durch direkte genitale Schleimhautkontakte übertragen. In Risikogruppen wie Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), beträgt die *M. genitalium*-Prävalenz bis zu 40 %, bei Sexarbeiterinnen 16 % und bei sonstigen sexuell aktiven gesunden Probandinnen 1-4 %.

Klinische Symptomatik

M. genitalium wird bei 10-35 % der akuten und ca. 40 % der chronisch rezidivierenden nicht gonorrhöischen Urethritis (NGU) des Mannes als Ursache identifiziert. Bei Vorliegen typischer Symptome wie urethrale Sekretion, Dysurie, Juckreiz und Brennen im Genitalbereich sind daher, vor allem nach Ausschluss von *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis*, eine Untersuchung auf *M. genitalium* und bei positivem Nachweis eine gezielte Therapie indiziert. Für einen Zusammenhang zwischen *M. genitalium*-Infektionen und urologischen Komplikationen (Epididymitis, Prostatitis) sowie Infertilität des Mannes gibt es bisher keine zuverlässigen Daten. *M. genitalium* lässt sich nach genitallanalen Sexualkontakten auch aus anorektalen Untersuchungsproben nachweisen. Eine aktuelle Metaanalyse zur Proktitis zeigt, dass *M. genitalium* bei MSM/HIV-Patienten mit rektalen Symptomen häufiger nachweisbar ist als bei Männern ohne rektale Symptome (16,1 % vs. 7,5 %; p = 0,039).

Für Frauen ist ein positiver *M. genitalium*-Nachweis im Genitaltrakt mit einem 2-fach erhöhten Risiko für Zervizitis, Endometritis, Adnexitis (PID, engl. pelvic inflammatory disease) sowie Schwangerschaftskomplikationen wie Frühgeburt oder Spontanabort assoziiert. Indikationen für eine Untersuchung auf *M. genitalium* sind daher Symptome wie: mukopurulenten Vaginalse-

Key Facts

- Innerhalb von weniger als 40 Jahren nach seiner Erstbeschreibung wurde *M. genitalium* als überwachungsbedürftiger Erreger mit bedrohlicher antimikrobieller Resistenzentwicklung klassifiziert.
- *M. genitalium* wird durch genitales Schleimhautkontakt übertragen.
- Nach aktueller Datenlage besteht kein Zusammenhang zwischen *M. genitalium*-Infektion und urologischen Komplikationen des Mannes, wohl aber mit gynäkologischen und geburts-hilfflichen Komplikationen der Frau inklusive Infertilität und Spontanabort.
- Die Mehrzahl der *M. genitalium*-Infektionen verläuft asymptomatisch.
- *M. genitalium* lässt sich ausschließlich mittels PCR nachweisen.
- Eine PCR auf *M. genitalium* sollte bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf Urethritis, Zervizitis oder PID insbesondere bei persistierenden oder rezidivierenden Beschwerden durchgeführt werden.
- *M. genitalium*-positive Proben sollen molekulargenetisch auf Makrolid- und Moxifloxacin-Resistenz getestet werden. Diese PCR ist in Deutschland keine Kassenleistung und nur in Speziallaboratorien verfügbar.
- Nach der kalkulierten Initialtherapie der unkomplizierten *M. genitalium*-Infektion mit Doxycyclin (2 x 100 mg p. o. für 7 Tage) wird gemäß dem Ergebnis der Resistenztestung eine Sequenzialtherapie durchgeführt.

kret und Dysurie, aber auch postkoitale Blutungen oder Zwischenblutungen. *M. genitalium* ist auch im Respirationstrakt von Neugeborenen und Konjunktiven von Kindern auffindbar.

Die Mehrzahl der *M. genitalium*-Infektionen verläuft jedoch asymptomatisch. Screening-Untersuchungen weisen bei 40-75 % der untersuchten Frauen und bei bis zu 93 % MSM/HIV-Patienten symptomlose Verläufe nach. In prospektiven Studien wurde zudem ein hoher Anteil von Spontanheilungen beobachtet. Demnach kommt es bei 41-55 % der Frauen und ca. 30 % MSM zu einer spontanen Clearance.

Diagnostik

M. genitalium ist ein extrem langsam wachsendes Bakterium, das ausschließlich mittels PCR-Untersuchungen – auch als Multiplex-PCR zum gleichzeitigen Nachweis mehrerer Erreger sexuell übertragbarer Infektionen (engl.: sexuell transmitted infections, STI) – nachgewiesen werden kann. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Abstriche von Expositionsstellen, d. h. Urethral-, Vaginal-/Zervix- und Analabstriche sowie ausschließlich beim Mann Erststrahlurin. Rektalabstriche sind nur bei symptomatischer Proktitis, vor allem nach Ausschluss von *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* als ursächliche Erreger, angezeigt. Die Untersuchung von oropharyngealen Abstrichen wird nicht empfohlen.

Resistenzentwicklung / Therapie

Da *M. genitalium* über eine intrinsische Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika verfügt, steht für die Therapie nur ein schmales Spektrum an Antibiotika zur Verfügung.

- Als Mittel der ersten Wahl wird Azithromycin, ein Makrolid mit langer Halbwertszeit, empfohlen, welches auch für die kalkulierte Therapie von urogenitalen STI-Erregern breite Anwendung findet. 2006 wurde über erste Azithromycin-resistente *M. genitalium*-Stämme berichtet, die Mutationen (SNP, single nukleotid polymorphismus) in den Genen der 23S-rRNA aufweisen, welche zu erhöhten MHK-Werten und Therapieversagen führen. In den letzten Jahren ist eine alarmierende Resistenzentwicklung zu beobachten. Im Zeitraum vor 2010 bis 2016/2017 kam es zu einem Anstieg der Makrolidresistenz von 10 % auf 51,4 %. In Risikopopulationen wie MSM einschließlich derjenigen, die eine HIV-Präexpositionsprophylaxe erhalten, betragen die Resistenzraten gegenüber Makroliden inzwischen bis zu 90 %.
- Auch das Mittel der zweiten Wahl, das Fluorchinolon Moxifloxacin, weist in den letzten Jahren eine Resistenzentwicklung auf, die regional sehr unterschiedlich ausgeprägt ist und Resistenzraten zwischen 8 und 70 % aufweist. Als Ursache wurden Mutationen in den parC- bzw. gyrA-Genen identifiziert. Bei Einsatz von Moxifloxacin ist wegen möglicher schwerer Nebenwirkungen eine sorgfältige Überprüfung seines Einsatzes, ggf. vorab eine Resistenzbestimmung mittels PCR, notwendig.
- Diese Resistenzentwicklung trifft auch für *M. genitalium*-Isolate in Deutschland zu: in zwei Berliner Schwerpunktpraxen sind 2017 bis 2018 Resistenzraten gegen Azithromycin von 79,9 % und gegen Moxifloxacin von 13 % ermittelt worden. Eine Multi-resistenz lag in 11,7 % der Fälle vor.
- Zur primären Therapiemöglichkeit stehen aktuell lediglich das Tetrazyklin Doxycyclin, mit einer Eradikationsrate von 30–40 %, und Minocyclin sowie das Streptogramin Pristinamycin, das nur über die Auslandsapotheke zu beziehen ist, zur Verfügung.

Aktuelle Leitlinien

Die schwierige Resistenzlage und offene Fragen beim Verständnis der Infektionsverläufe waren in den letzten Jahren Anlass für Studien und Überarbeitungen einer europäischen und internationaler *M. genitalium*-Leitlinien. Sie empfehlen ein Management, das vom Vorgehen bei anderen STI abweicht, um eine effektive Behandlung im Erkrankungsfall bei gleichzeitiger Vermeidung von Übertherapie bzw. weiterer Resistenzentwicklung zu gewährleisten. Zudem muss bei der *M. genitalium*-Therapie der potenzielle Nutzen der Antibiotika-Anwendung gegen einen möglichen Schaden durch Nebenwirkungen abgewogen werden. Eine Empfehlung zur Therapie von Mykoplasmen-Infektionen der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG) befindet sich in Erarbeitung.

So wird in den aktualisierten Empfehlungen ein Screening asymptomatischer Personen, wie es z. B. bei Frauen im Alter von 18 bis 25 Jahren für *C. trachomatis* üblich ist, nicht empfohlen. Eine gezielte molekulargenetische Diagnostik auf *M. genitalium* sollte bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf Urethritis, Zervizitis oder PID insbesondere bei persistierenden oder rezidivierenden Beschwerden durchgeführt werden. *M. genitalium*-positive Proben sollen molekulargenetisch auf Makrolid- und Moxifloxacin-Resistenz getestet werden, um somit eine gezielte Therapie zu ermöglichen, die das Risiko für Folgeerkrankungen verringert und eine mögliche Übertragung auf Partner reduziert.

Therapie der unkomplizierten *M. genitalium*-Infektion

Bei Notwendigkeit eines sofortigen Therapiebeginns steht für die Primärtherapie der unkomplizierten *M. genitalium*-Infektion, d. h. Urethritis und Zervizitis, gemäß neuer Empfehlungen und Leitlinien nach einer Initialtherapie mit Doxycyclin (2 x 100 mg p. o. für 7 Tage) eine individualisierte Sequentialtherapie gemäß dem Ergebnis einer Resistenztestung zur Verfügung. Die Initialtherapie reduziert die Erregerlast, bewirkt gemäß den europäischen Empfehlungen eine bessere Clearance und erlaubt eine anschließende gezielte Therapie gemäß molekulargenetischer Resistenztestung auf Makrolide und Moxifloxacin ohne signifikante Risikoerhöhung einer Resistenz gegenüber Tetrazyklinen. Eine Sequentialtherapie mit Azithromycin bei Ausschluss einer Azithromycin-Resistenz kann nach bisherigem Kenntnisstand die Heilungsrate im Vergleich zur Azithromycin-Monotherapie von 50 auf 96 % erhöhen (95 % CI = 92–98) und die Selektion von Makrolidresistenzen von 12 % auf weniger als 4 % reduzieren. Sie kann je nach Literaturquelle mit Azithromycin in einer Dosierung von 500 mg an Tag 1, gefolgt von 250 mg an den Tagen 2–5 p. o., oder von 1 g an Tag 1, gefolgt von 500 mg p. o. an den Tagen 2–4, durchgeführt werden. Liegt eine Makrolidresistenz vor, wird als Sequentialtherapie Moxifloxacin in einer Dosierung von 1 x 400 mg p. o. für 7–10 Tage angewendet. Diese Regime eliminieren auch eine gleichzeitige urogenitale *C. trachomatis*-Infektion.

Empfehlungen zur kalkulierten Therapie der unkomplizierten Urethritis und Zervizitis und zur gezielten Therapie der unkomplizierten *M. genitalium*-Urethritis-/Zervizitis

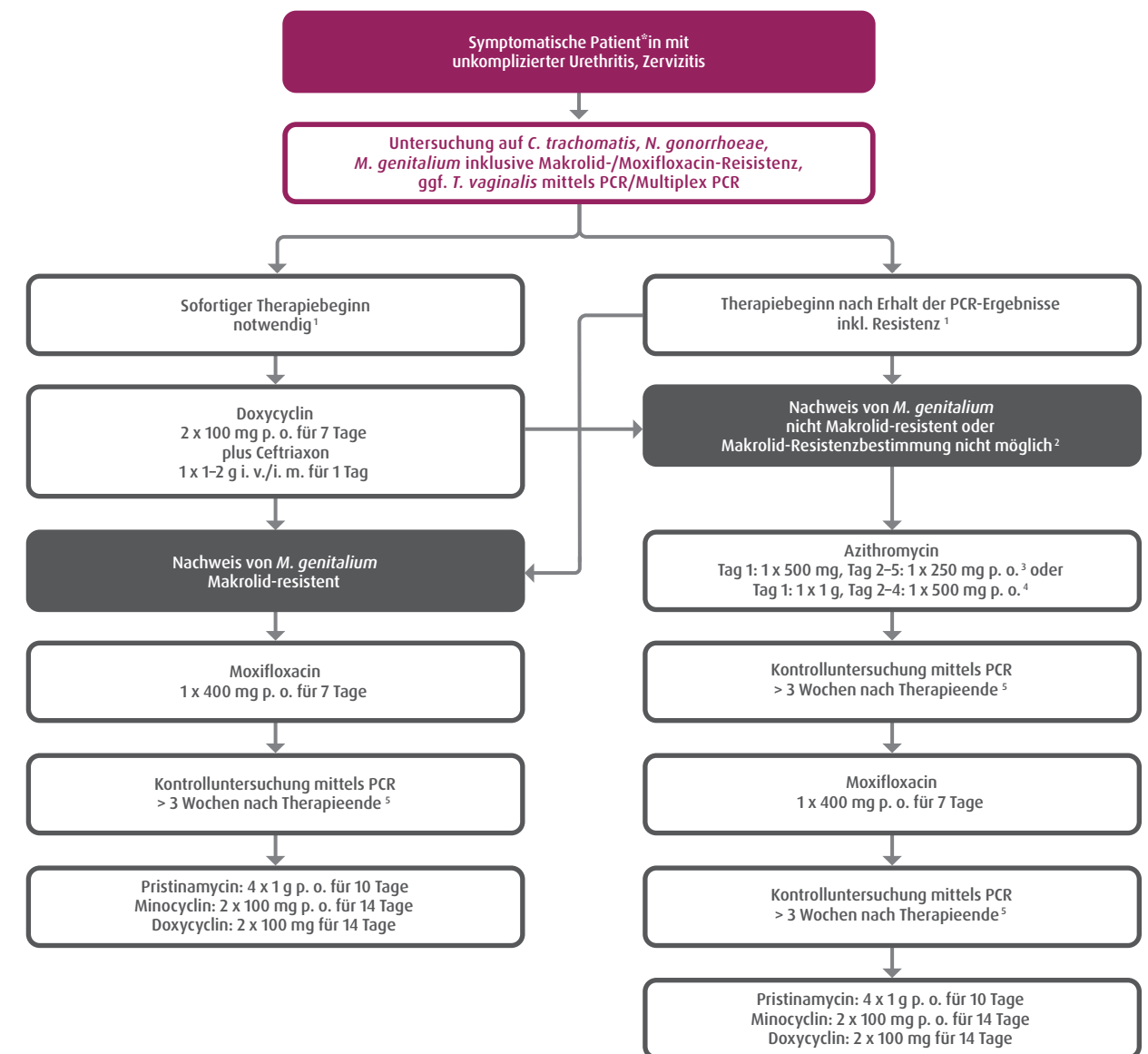


Abbildung: Zusammenfassung der aktuellen europäischen und internationalen Diagnostik- und Therapieempfehlungen der unkomplizierten *M. genitalium*-Urethritis und -Zervizitis; ¹ eine Initialtherapie mit Doxycyclin und anschließender Sequentialtherapie mit Azithromycin bei Ausschluss einer Azithromycin-Resistenz von *M. genitalium* kann nach bisherigem Kenntnisstand die Heilungsrate im Vergleich zur Azithromycin-Monotherapie signifikant erhöhen und die Selektion von Makrolidresistenzen reduzieren; ² aufgrund des signifikant erhöhten Risikos eines Therapieversagens und einer Resistenzbildung nicht empfohlen, Resistenzbestimmung ist anzustreben; ³ gemäß Jensen et al. (2022); ⁴ gemäß Workowski et al. (2021), ASHRA, ASHM (2023); ⁵ Kontrolluntersuchung inkl. Resistenzbestimmung bei weiterbestehender Symptomatik, Re-Infektionsrisiko oder Folgeerscheinungen.