


Lav forekomst av *M genitalium* blant pasienter undersøkt for *C trachomatis*

 Engelsk oversettelse av hele artikkelen på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. *Mycoplasma genitalium* får økende oppmerksomhet som seksuelt overførbart patogen. Sykdomsbildet likner det ved en *Chlamydia trachomatis*-infeksjon, men det naturlige forløp er ikke godt kartlagt. Det foreligger ingen nasjonale retningslinjer for hvem som bør undersøkes for *M genitalium*. Prevalensstudier er i hovedsak gjort blant pasienter ved klinikker for seksuelt overførbare sykdommer. Vi har undersøkt prevalensen i prøver fra allmennpraksis der det var rekvirert diagnostikk på *C trachomatis*.

Materiale og metode. Det ble i perioden 1. oktober til 31. desember 2010 undersøkt for *M genitalium* i alle prøver ved sykehuset i Molde hvor det var rekvirert *C trachomatis*. Begge agenser ble undersøkt ved hjelp av sanntids-PCR. PCR-undersøkelsene for *C trachomatis* ble utført med en CE-merket og IVD-godkjent metode fra Roche, tilsvarende for *M genitalium* ble gjort med en intern metode (in-house) der målgenet er *gap*.

Resultater. I alt 950 pasienter ble undersøkt (225 menn og 725 kvinner). Prevalens av *M genitalium* og *C trachomatis* var henholdsvis 2,0 % og 10,0 % (menn 4,0 % og 15,1 %, kvinner 1,4 % og 8,4 %).

Fortolkning. Grunnet lav prevalens anbefaler vi en seleksjon av pasientene som undersøkes for *M genitalium*. Forskjellen i prevalens mellom kjønnene kan reflektere forskjell i indikasjon for prøvetaking.

Einar Nilsen

einar.nilsen@unn.no

Laboratorium for medisinsk mikrobiologi
Molde sjukehus

og

Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Universitetssykehuset Nord-Norge

Einar Vik

Marie Aslaksen Røed

Laboratorium for medisinsk mikrobiologi
Molde sjukehus

Mycoplasma genitalium får økende oppmerksomhet som agens for seksuelt overførbart sykdom. Prevalensstudier er i hovedsak gjort ved klinikker for seksuelt overførbare sykdommer, der pasientene utgjør en høyrisikogruppe. Ved å kartlegge prevalensen av *M genitalium* i prøver fra allmennpraksis ønsket vi å få svar på om man bør undersøke for denne mikroben på samme indikasjon som man undersøker for *Chlamydia trachomatis*.

Mycoplasmaspesies er blant de minste bakteriene man kjenner til. De mangler cellevegg og påvirkes dermed ikke av betalaktamer eller andre celleveggsantibiotika. *M genitalium* er en ekstracellulær bakterie som utnytter epitelcellenes biosynteseapparat (1). Flere partnerstudier bekrefter at mikroben er seksuelt overførbart (2). Prevalensen varierer mellom studiene som har vært gjort – fra 0,7 % i en engelsk studie med gravide til 38 % i en fransk studie med kvinner med unormal utflod (3, 4).

Sykdomsbildet likner infeksjon med genital *Chlamydia*. Uretritt hos menn er godt dokumentert (2). *M genitalium* er funnet i prostatavev og sæd hos pasienter med prostatitt, men relevansen av dette er dårlig undersøkt (2, 5, 6). Det er også en mulig sammenheng med epidydemitt (2). Man vet ikke om menn kan få sekveler av ubehandlet infeksjon.

Undersøkelser for sammenhengen mellom *M genitalium* og cervisitt/uretritt hos kvinner har ikke gitt entydige resultater. Det er en svakhet at man i de forskjellige studiene bruker ulike definisjoner av uretritt/cervisitt (2, 7). Det finnes et begrenset antall studier der man har undersøkt sammenheng med øvre genitalinfeksjon (2). Det ser ut til å være en sammenheng, men assosiasjonen er sannsynligvis svakere enn for *C trachomatis* (8, 9). En svensk studie viser at det er økt risiko for salpingitt etter kirurgisk abort ved funn av *M genitalium* i nedre genitalia (8). Sammenhengen med tubar infertilitet er dårlig kartlagt, og det er motstridene funn i de to studiene som har undersøkt dette (10,

11). I to av åtte studier er det vist sammenheng mellom *M genitalium* i nedre genitalia og spontanabort/prematur fødsel (2).

Materiale og metode

I perioden 1.10.–31.12. 2010 utførte vårt laboratorium analyse for *M genitalium* på alle prøver hvor det var rekvirert diagnostikk for *C trachomatis*. Prøvene var fra symptomatiske og asymptomatiske pasienter i et bredt aldersspekter. Rekvireringene innholdt sparsomme eller ingen kliniske opplysninger. Gravide ble ekskludert, fordi det ikke foreligger god nok dokumentasjon for rådgivning ved positive funn. Rekvireringene ble informert på forhånd gjennom brev. Publisering av materialet er godkjent av regional etisk komité i Midt-Norge og meldt til personvernombudet i Helse Nordmøre og Romsdal.

Urinprøver ble tatt på sterile polypropylen plastrør. Cervix- og uretraprøver ble tatt med STD Swab Collection and Transport Set (Roche Molecular Systems Inc.). Urinprøvene ble ekstrahert på MagNA Pure LC, kit Total Nucleic Acid (Roche). Penselprøvene ble ekstrahert ved å tilsette Diluent (A CT/NG Spec Prep, cat.no 20 759 414 122 Roche). Analysene for begge agenser er sanntids-PCR-metoder, med TaqMan prober.

PCR-undersøkelsene for *C trachomatis* ble utført på COBAS TaqMan 48 med en CE-merket og IVD-godkjent metode fra Roche. For *M genitalium* ble PCR-undersøkelsene utført på LightCycler 480 med en intern metode validert ved vårt laboratorium høsten 2010. Målgenet for metoden er *gap*, glyseraldehyd-3-fosfatdehydrogenase. Andre har vist at deteksjonsgrensen for metoden er under fem kopier, og man har ikke funnet noen kryssreaktivitet for andre arter av *Mycoplasma* (12). Valideringsrapport kan frembringes på forespørsel.

Hovedbudskap

- Det er lav prevalens av *M genitalium* hos pasienter som undersøkes for *C trachomatis*
- Mangel på gullstandard ved *M genitalium*-diagnostikk gir usikkerhet rundt testenes sensitivitet og spesifisitet
- *M genitalium*-diagnostikk bør forbeholdes pasienter med symptomer, funn eller påvist infeksjon hos partner

497 urinprøver, 35 uretrapensler og 462 cervixpensler fra totalt 950 pasienter ble undersøkt (725 kvinner, gjennomsnittsalder 26 år, SD 9,5 år/225 menn, gjennomsnittsalder 29 år, SD 11,2 år). Sju pasienter ble ekskludert pga. inkonklusivt svar ved PCR-undersøkelse.

Resultatene ble hentet fra laboratoriets datasystem og bearbeidet i SPSS v.17.0. Forskjell i prevalens mellom kjønnene er beregnet med khikvadrattest. Aldersforskjellen mellom M genitalium-infiserte og C trachomatis-infiserte er beregnet ved hjelp av Mann-Whitneys test.

Resultater

Totalprevalensen hos de 950 pasientene var 2,0% (n = 19) for M genitalium og 10,0% (n = 95) for C trachomatis. For menn var prevalensen henholdsvis 4,0% og 15,1%, for kvinner 1,4% og 8,4%. To kvinner (0,3%) og to menn (0,9%) hadde koinfeksjon. Forskjellen i prevalens mellom kjønnene var signifikant – med $p = 0,025$ for M genitalium og $p = 0,005$ for C trachomatis. Gjennomsnittsalder for M genitalium-positive pasienter var 28,3 år (SD 2,2 år), sammenliknet med 23,0 år (SD 0,6 år) for C trachomatis. Aldersforskjellen var signifikant – $p = 0,001$ (tab 1).

Diskusjon

Styrken i vårt materiale er at det utgjør det faktiske utvalget som ville blitt undersøkt dersom allmennpraktikere rekvirerte diagnostikk for M genitalium etter samme kriterier som for C trachomatis. Prevalensen i dette utvalget, sett i sammenheng med sykdommens alvorlighetsgrad, gir en indikasjon for om man bør innføre denne praksisen. Man må ta høyde for mulige geografiske forskjeller i prevalens.

Diagnostikk av M genitalium er basert på genteknologiske metoder. Det finnes så langt ingen kommersiell test på markedet, men det er publisert flere interne metoder (in-house) (13). Deteksjonsgrensen for vår metode er under fem kopier, og man har ikke klart å vise kryssreaktivitet med andre mycoplasmaarter (14).

Valideringen av metoden tyder på en spesifisitet på 100% eller tett opp mot dette. Dessverre mangler man en gullstandard og kjenner derfor ikke definitivt sensitivitet og spesifisitet. Med den lave prevalensen av M genitalium i vårt utvalg risikerer man en høy andel falskt positive prøvesvar selv ved et lite avvik fra 100% spesifisitet. En spesifisitet på 98% ville være nok til at alle positive prøver i vårt totale utvalg kunne anses som falskt positive. Å øke pretestsansynligheten i utvalget er derfor viktig for potensielt å øke den positive prediktive verdien.

Ved å sammenlikne urinprøver, penselprøver fra urethra, cervix og vaginalveggen fra samme pasient har man vist at undersøkelse for M genitalium har lavere relativ sensitivitet for de enkelte prøvematerialene enn hva man finner for C trachomatis (14, 15). Lillis og medarbeidere angir relativ sensitivitet for

Tabell 1 Forekomst av M genitalium og C trachomatis i testpopulasjonen. Antall positive prøver (prosentandel i parentes) er angitt separat for hvert kjønn. Aldersfordelingen blant pasienter med positive prøver er angitt med gjennomsnittsalder og standardavvik (SD)

	Kvinner (n = 725)	Menn (n = 225)	Totalt (n = 950)
Chlamydia trachomatis – antall (%)	61 (8,4)	34 (15,1)	95 (10,0)
Mycoplasma genitalium – antall (%)	10 (1,4)	9 (4,0)	19 (2,0)
Gjennomsnittsalder – år (SD)	26,0 (9,5)	28,8 (11,2)	26,8 (10,0)
Gjennomsnittsalder positiv C trachomatis – år (SD)	21,8 (5,9)	25,0 (5,3)	23,0 (0,6)
Gjennomsnittsalder positiv M genitalium – år (SD)	24,6 (4,8)	32,4 (12,4)	28,3 (2,2)

M genitalium hos kvinner til 61,4% for urin, 74,3% for cervixpensel og 85,7% for vaginalpensel. En kombinasjon av cervixpensel og vaginalpensel ga en sensitivitet på 95,7% (16). De anbefaler at man tar prøve fra cervix og stryker samme pensel langs vaginalveggen. Urinprøvene i den nevnte studien hadde vært fryst før testing/retesting. Andre har vist at sensitiviteten faller ved frysing av urin og at urin er mer sensitivt en cervixpensel, henholdsvis 88% og 71% (15, 17).

Når det gjelder menn, er det i en studie en relativ sensitivitet på 97,6% for urin og 82,5% for uretraprøve (15). Vår studie innholdt ingen vaginalpensler, og bare 44 av pasientene hadde prøver fra mer enn én lokalitet. Gitt en spesifisitet for vår test på 100%, blir prevalensen av M genitalium underestimert i våre funn. Et overslag der man bruker den relative sensitiviteten beskrevet av Lillis og medarbeidere for kvinner og en sensitivitet på 95% og 80% for urin og uretrapensler fra menn, vil gi en totalprevalens på 2,5% i vårt utvalg. For kvinner blir prevalensen 1,9%, for menn 4,4%. (De 44 der det var tatt prøver fra to lokaliteter, er ikke tatt med i estimatet.)

Forskjellen i prevalens mellom kjønnene kan skyldes ulike indikasjoner for prøvetaking. Trolig screenes asymptomatiske kvinner ofte i forbindelse med gynekologisk undersøkelse gjort av andre årsaker. Menn oppsøker sannsynligvis lege på grunn av symptomer, egenerkjent risikoatferd eller som ledd i smitteoppsporing. Det er imidlertid kjent at symptomer forenlig med uretritt er mer spesifikke for infeksjon hos menn enn for infeksjon hos kvinner (18, 19). Man forventer derfor forskjell i prevalens mellom kjønnene også om man selekterer etter symptomer før prøvetaking.

Ved å la være å screene for M genitalium risikerer man et vedvarende asymptomatisk reservoar. Dette reservoaret er lite i vårt utvalg, der det ikke er drevet målrettet diagnostikk og behandling. Dette kan skyldes at man i de fleste tilfeller vil eradikere M genitalium ved behandling av mistenkt infeksøs uretritt, forutsatt at man behandler med azitromycin og ikke doksycyklin (20). At reservoaret er mindre enn for C trachomatis, kan ha flere forklaringer. En studie viser at M genitalium oftere gir symptomer enn C trachomatis (21). Dette indikerer at en større andel av M geni-

tium-infiserte oppsøker lege og får behandling. Hyppighet og tidsaspekt av spontan kurasjon av M genitalium-infeksjon er ikke kartlagt. Raskere spontanhelbredelse ville også kunne bidra til et mindre reservoar.

Langtidskonsekvensen av ubehandlet M genitalium-infeksjon er dårlig kartlagt, men våre data tyder på at prevalensen er lav. Diagnostikk av M genitalium er basert på en kostbar genteknologisk analyse, derfor bør man etter vår oppfatning begrense diagnostikken til pasienter med symptomer eller funn forenlig med infeksjon – og til asymptomatiske når partneren har fått påvist infeksjon. Dette vil også øke pretestsansynligheten og muligens testens positive prediktive verdi. Undersøkelse av asymptomatiske bør også vurderes forut for kirurgisk abort (2, 8).

Ifølge nye retningslinjer anbefales overgang fra aztromylin til doksycyklin som førstevalg ved behandling av uretritt. Man kan ikke forvente effekt av doksycyklin ved M genitalium-infeksjon. Dette gjør det problematisk at diagnostikk av M genitalium kun er tilgjengelig ved enkelte laboratorier.

Vi takker Øyvind Salvesen ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet for bistand med statistiske analyser.

Einar Nilsen (f. 1979)

er lege i spesialisering ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Han er i utdanningspermisjon fra stilling ved Laboratorium for medisinsk mikrobiologi ved Molde sjukehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Einar Vik (f. 1947)

er spesialist i medisinsk mikrobiologi. Han er overlege ved Laboratorium for medisinsk mikrobiologi og medisinsk faglig ansvarlig siden 2004.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Marie Aslaksen Røed (f. 1979)

har mastergrad i bioteknologi fra Universitetet for miljø- og biovitenskap. Hun er seksjonskoordinator genteknologi ved Laboratorium for medisinsk mikrobiologi ved Molde sjukehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

>>>

Litteratur

1. Baum SG. Introduction to Mycoplasma and Ureaplasma. I: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7. utg. New York: Churchill Livingstone, 2009.
2. Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 498–514.
3. Casin I, Vexiau-Robert D, De La Salmonière P et al. High prevalence of Mycoplasma genitalium in the lower genitourinary tract of women attending a sexually transmitted disease clinic in Paris, France. Sex Transm Dis 2002; 29: 353–9.
4. Oakeshott P, Hay P, Taylor-Robinson D et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium in early pregnancy and relationship between its presence and pregnancy outcome. BJOG 2004; 111: 1464–7.
5. Krieger JN, Riley DE. Prostatitis: what is the role of infection. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 475–9.
6. Mändar R, Raukas E, Türk S et al. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. Scand J Urol Nephrol 2005; 39: 479–82.
7. Manhart LE. Has the time come to systematically test for Mycoplasma genitalium? Sex Transm Dis 2009; 36: 607–8.
8. Bjartling C, Persson K. Klamydia and genital mykoplasma: epidemiologi och risker. Läkartidningen 2010; 107: 341–5.
9. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG et al. Detection of Mycoplasma genitalium in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Sex Transm Infect 2005; 81: 463–6.
10. Jurstrand M, Jensen JS, Magnuson A et al. A serological study of the role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. Sex Transm Infect 2007; 83: 319–23.
11. Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE et al. Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility – a prospective study. Fertil Steril 2008; 90: 513–20.
12. Svenstrup HF, Jensen JS, Björnelius E et al. Development of a quantitative real-time PCR assay for detection of Mycoplasma genitalium. J Clin Microbiol 2005; 43: 3121–8.
13. Edberg A, Jurstrand M, Johansson E et al. A comparative study of three different PCR assays for detection of Mycoplasma genitalium in urogenital specimens from men and women. J Med Microbiol 2008; 57 (Pt 3): 304–9.
14. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B et al. 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.
15. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B et al. 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.
16. Lillis RA, Nsuami MJ, Myers L et al. Utility of urine, vaginal, cervical, and rectal specimens for detection of Mycoplasma genitalium in women. J Clin Microbiol 2011; 49: 1990–2.
17. Carlsen KH, Jensen JS. Mycoplasma genitalium PCR: does freezing of specimens affect sensitivity? J Clin Microbiol 2010; 48: 3624–7.
18. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. Mycoplasma genitalium is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. Sex Transm Infect 2009; 85: 15–8.
19. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. Mycoplasma genitalium in women with lower genital tract inflammation. Sex Transm Infect 2009; 85: 10–4.
20. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium-positive urethritis in men. Clin Infect Dis 2009; 48: 1649–54.
21. 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.

Mottatt 7.2. 2011, første revisjon innsendt 21.3. 2011, godkjent 11.8. 2011. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte.