

A Systematic Review of Mycoplasma and Ureaplasma in Urogynaecology

Mykoplasmen und Ureaplasmen in der Urogynäkologie – ein systematischer Review

Authors

Nina Combaz(-Söhnchen)¹, Annette Kuhn²

Affiliations

1 Abteilung Frau und Kind, Spital Sitten, Sitten, Schweiz

2 Urogynäkologie Frauenklinik, Inselspital, Bern, Schweiz

Key words

mycoplasma, ureaplasma, hyperactive bladder, bladder pain syndrome, infections in urogynaecology

Schlüsselwörter

Mykoplasma, Ureaplasma, hyperaktive Blase, Bladder Pain Syndrome, Infektionen in der Urogynäkologie

received 1.7.2017

revised 12.9.2017

accepted 13.9.2017

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-119687>

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1299–1303 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Correspondence

Dr. med Nina Combaz(-Söhnchen)

Abteilung Frau und Kind, Spital Sitten

Avenue du Grand-Champsec 80, 1951 Sitten, Schweiz

Dr.Combaz@cabinet-gynecologie.ch



Deutsche Version unter:

<https://doi.org/10.1055/s-0043-119687>

ABSTRACT

Mycoplasma species relevant to the urogenital tract include mycoplasma hominis, mycoplasma genitalia and ureaplasma urealyticum. Their occurrence in the context of urogynaecological disease has been demonstrated in urethritis, cystitis and upper renal tract infections. Their role in hyperactive bladder and interstitial cystitis/painful bladder syndrome is controversial. All the above-mentioned microorganisms can

occur as commensals or as potential pathogens. In most cases their role in any particular pathology cannot be proven, only presumed. The aim of this systematic review was to summarise current knowledge on the influence of mycoplasma and ureaplasma in urogynaecological pathology and to provide clinical guidance on diagnosis (when and how is pathogen detection indicated?) and treatment. 377 relevant articles were analysed. In summary: a urethral swab for PCR analysis of the three bacteria should be performed in the context of symptomatic sterile leukocyturia, chronic urethritis and suspected hyperactive bladder or interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Symptomatic women should be treated strictly according to results of the antibiogram.

ZUSAMMENFASSUNG

Die im Urogenitaltrakt relevanten Mykoplasmen sind Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium und Ureaplasma urealyticum. Ihr Vorkommen wurde bei urogynäkologischen Krankheiten bereits bei der Urethritis, Zystitis und bei oberen Harnwegsinfekten erwiesen. Ihre Beteiligung an der Entstehung der hyperaktiven Blase sowie der interstitiellen Zystitis/ beim Bladder Pain Syndrome wird kontrovers diskutiert. Alle genannten Erreger können sowohl als einfache Kommensalen als auch als potenziell pathogene Keime vorkommen. In den meisten Fällen kann ihre Verantwortlichkeit für die jeweilige Pathologie nur vermutet und nicht bewiesen werden. Ziel dieses systematischen Reviews ist es, den aktuellen Wissensstand zum Einfluss von Mykoplasmen und Ureaplasmen auf urogynäkologische Pathologien bei Frauen zusammenzufassen und dem Kliniker Anhalt zu geben, wann und wie die Erregersuche indiziert ist und wie die Keime behandelt werden sollten. 377 gefundene Artikel wurden zu dieser Fragestellung analysiert. Fazit: Bei steriler symptomatischer Leukozyturie, chronischer Urethritis sowie bei Verdacht auf hyperaktive Blase oder interstitielle Zystitis/Bladder Pain Syndrome sollte ein Urethraabstrich mit PCR-Analyse auf die 3 Keime durchgeführt werden. Die Therapie sollte bei symptomatischen Frauen nur nach Antibiogramm erfolgen.

Introduction

Mycoplasma and ureaplasma species, which are parasitic to humans, are the smallest known cell-wall-free intra- and extracellular bacteria belonging to the class Mollicutes. Their lack of a cell wall, extremely small genome and limited capacity for biosynthesis together explain their parasitic or saprophytic life style, their sensitivity to environmental factors, resistance to lactam antibiotics and high demands on living conditions.

These organisms can cause numerous often chronic conditions in humans. As parasites or commensals they receive essential metabolites such as fatty acids, amino acids, cholesterol and nucleic acid precursors from their host. Ureaplasma are defined and differentiated from mycoplasma species by their characteristic lysis of urea. Sixteen of the over 200 mycoplasma species known in the animal and plant kingdoms occur in the human body, however only six of these appear to be of pathological importance in immunocompetent human beings: mycoplasma pneumoniae, mycoplasma hominis, mycoplasma genitalium, mycoplasma fermentans, ureaplasma parvum und ureaplasma urealyticum [1]. Only mycoplasma hominis, mycoplasma genitalium and ureaplasma urealyticum are important pathogens in the human genital tract.

The prevalence of bacterial colonisation in women has been shown to correlate with number of sexual partners in previous months [2], and prevalence differs according to geographic and socio-economic circumstances. The pathogenic potential of these organisms is however not nearly as high as other sexually transmitted pathogens (especially chlamydia trachomatis).

Because of the close topographical relationship between the female urethra and genital tract it can be assumed that bacterial colonisation of the former from the latter can affect the urinary tract. A lot is already known about mycoplasma-associated genital tract infections, however there is still a lack of clarity on the influence and pathogenic potential of mycoplasma and ureaplasma species in the context of urinary tract infections and other urogynaecological symptoms such as irritable bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome.

The aim of this review is to summarise current knowledge on the prevalence and effects of mycoplasma and ureaplasma infections, the best methods of pathogen detection and best treatment options for the associated urogynaecological conditions (upper and lower urinary tract infections, urethritis, overactive bladder [OAB], interstitial cystitis [IC]/the bladder pain syndrome [BPS] [3]). The results presented are intended to be a practical treatment aid for clinicians.

Review

Literature search

A systematic literature search was performed in the data banks PubMed and MEDLINE for publications between 1970 and 2017. Both “mycoplasma” and “ureaplasma” were used as search terms coupled with the following: “cystitis, bladder infection, urinary tract infection, LUTS, lower urinary tract, urethra, urethritis, pyelonephritis, upper urinary tract infection, immune deficiency, overactive bladder, hyperactive bladder, bladder irritation, inter-

stitial cystitis, chronic pelvic pain, bladder pain, treatment, laboratory analyses, detection and analysis”. For overall information on the topic a further search using the following terms was performed: “sexually transmitted diseases woman, reproductive tract, infertility, pregnancy, neonatal infection and delivery transmission”. Both authors performed the research independently. Since very few publications were found on overactive bladder and interstitial cystitis/the bladder pain syndrome an additional search was conducted in the databases Scopus, Ovid and Science Direct. ► **Table 1** summarises the relevant literature found.

The initial literature analysis yielded 2055 articles. Together with the extended literature search a total of 2269 articles were identified. 54 publications were regarded by both authors as relevant and served as the basis for this review (► **Fig. 1**).

Results

The role of mycoplasma and ureaplasma in urinary tract infections

The persistence of irritable bladder symptoms following a urinary tract infection is a challenging situation for clinicians. Most uropathogenic organisms – especially those originating from faeces – can be demonstrated on standard culture. Mycoplasma and ureaplasma species on the other hand are not. When these organisms are specifically sought they may be found in both asymptomatic [4] and symptomatic patients with sterile leukocyturia [5]. In women pathological significance is differentiated from harmless colonisation by the presence of clinical symptoms. This is complicated in addition by the fact that bacterial count in urine does not necessarily correlate with the amount of bacteria in the bladder wall. A significant number of these intracellular organisms may occur in the bladder wall in the absence of bacteriuria.

Mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum have also been demonstrated in patients with pyelonephritis [6]. The pathogens are thought to have reached the renal pelvis exclusively by ascending infection from the lower urinary tract. The detection of bacteria in catheter urine from the bladder does not therefore prove bacterial colonisation of the upper urinary tract [7].

We agree with the recommendation by Potts et al. that persistent lower urinary tract infection symptoms or pyelonephritis with negative standard cultures and nonresponse to routine antibiotics should prompt an active search for mycoplasma and ureaplasma, with treatment according to antibiogram if findings are positive. Pathogen detection should be undertaken before further expensive or invasive diagnostic measures are resorted to [8].

Urethritis

Urethritis due to mycoplasma and ureaplasma infection, so-called “nonchlamydial nongonococcal urethritis”, is extensively described in men. There is however very little data on the topic in women: Moi et al., Falk et al. and Ross & Jensen have all described urethritis in women caused by or associated with mycoplasma genitalium [9–11].

Although mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum have been found in women with urethritis [12], clear evidence of causative effect is still lacking. Kyndel et al. recently published a case-control study on the incidence of mycoplasma genitalium, ureaplasma urealyticum and ureaplasma parvum in patients with

► **Table 1** Search criteria coupled with the terms “mycoplasma” and “ureaplasma” and articles found. Results are shown for the systematic literature search in Pubmed and Medline using all relevant search criteria, and in Scopus, Ovid and Science Direct using search terms “overactive bladder, hyperactive bladder, bladder irritation, interstitial cystitis, chronic pelvic pain and bladder pain” with specification of subtopics.

Search criteria	No. articles found
Cystitis	17
Bladder infection	22
Urinary tract infection	100
LUTS	7
Lower urinary tract	22
Urethra	106
Urethritis	266
Pyelonephritis	14
Upper urinary tract infection	2
Immune deficiency	52
Overactive bladder	8
Hyperactive bladder	3
Bladder irritation	6
Interstitial cystitis	66
Chronic pelvic pain	116
Bladder pain	25
Treatment	483
Laboratory analysis	8
Detection and analysis	7
Sexually transmitted diseases woman	134
Reproduction tract	91
Infertility	178
Pregnancy	403
Neonate infection	123
Delivery transmission	10

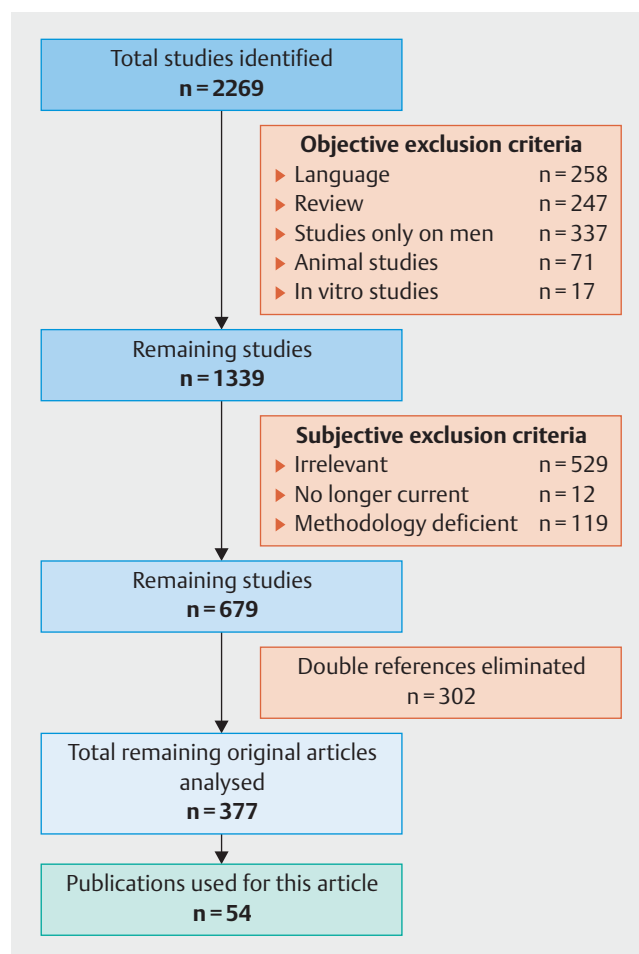
chronic urethral pain. In contrast to Stamm et al. [13], the authors found no difference between affected patients and the control group [14].

In summary, data on this topic in women is sketchy. In the context of chronic urethral symptoms with negative routine cultures we recommend a urethral swab with PCR analysis for the three relevant mollicutes, and in case of positive findings appropriate treatment according to resistogram.

Can mycoplasma and ureaplasma cause overactive bladder or interstitial cystitis?

The International Continence Society (ICS) defines OAB as urinary urgency with or without urgency urinary incontinence in association with urinary frequency and/or nocturia [15]. The symptoms thus match those of simple cystitis.

Interstitial cystitis – recently renamed the Bladder Pain Syndrome [3] – is defined by “chronic lower abdominal pain (continuous for at least six months) with discomfort or pressure related



► **Fig. 1** Literature search flow diagram. The initial 2269 identified articles were analysed. Original publications in German, English and French were included. Using objective and subjective selection criteria all review articles, studies conducted only on men or animals and in vitro studies were excluded from the analysis. Double references and studies regarded as irrelevant were also eliminated. 377 articles remained for final analysis. 54 of these publications were regarded as currently relevant and served as the basis for this article.

to the bladder. In addition at least one further symptom is present such as persistent urinary urgency or frequency” [15].

There is therefore overlap between the symptoms of OAB and BPS. OAB is more common around menopause whereas BPS mostly affects premenopausal women. Both OAB [16] and BPS [17] occur more commonly in women than men. The diagnoses OAB and IC/BPS can only be made after exclusion of possible infectious and other pathologies. The aetiology of OAB is mostly, and that of BPS currently still always fully unexplained [18].

The theory that initial injury to the urothelium through acute or chronic infection, causing persistent irritation of the bladder wall and subsequently OAB and IC/BPS, has not been proven. Neither a particular microorganism nor any specific spectrum of pathogens has been shown to be related to the two conditions.

In the late 1990s, using the laboratory methods of the day various investigators attempted to ascribe an infectious aetiology to

interstitial cystitis – without success [19,20]. Despite controversial results [21] numerous studies however showed positive outcomes with empiric antibiotic treatment (doxycycline) for OAB and IC/BPS [22–25]. The question still remains whether OAB/IC/BPS can in fact be defined as idiopathic. Chronic infection with one or more as yet undetected pathogens seems more likely. Since mycoplasma and ureaplasma species are often eradicated by doxycycline and are better detected with newer diagnostic methods, the question must be asked once again whether the findings from the 1990s are still valid today, and whether there is in fact a link between OAB/BPS and mollicutes.

Numerous recent studies have shown that ureaplasma and mycoplasma species can be detected in the urine of women with OAB [26,27] or IC [25]. Potts et al. showed that symptoms improved in patients with IC following targeted antibiotic treatment [25]. A thorough search through the current available literature however brings us to the conclusion that there is far too little data to provide an evidence-based answer to this question. We therefore agree with the recommendation that all patients with chronic unexplained urinary tract symptoms should be tested for mollicutes (mycoplasma and ureaplasma) before invasive diagnostic measures and long-term treatments. Patients with positive bacterial testing should be treated accordingly.

What are the best detection methods for mycoplasma and ureaplasma?

Mycoplasma genitalium is not detected on routine culture due to extremely slow growth. Real-time polymerase chain reaction (PCR) is the diagnostic method of choice. In contrast, ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis can be identified on culture or PCR [28].

It is important for the clinician to know that correct sampling technique from the appropriate site is at least as important for organism detection as the choice of laboratory method [29]. Humburg et al. found that detection rates of mycoplasma and ureaplasma in women with urinary tract symptoms were higher using urethral swabs than early morning urine cultures or vaginal swabs [30], however in the presence of vaginal itch vaginal swabs provided the best results [31]. Freezing of PCR specimens appears to reduce bacterial detection [32].

Treatment of infections

The most difficult question is left to the clinician, who must decide whether a given bacterium, proven on laboratory tests, is pathogenically significant or not.

Ureaplasma and mycoplasma species do not have a cell wall. Beta-lactam antibiotics and vancomycin are thus ineffective. Cyclines (doxycycline, monocycline), josamycin and the fluoroquinolones are effective against the three species known to be pathogenic in the urogenital tract. Tetracyclines and the fluoroquinolones are the first choice antibiotics. In pregnant women in whom these drugs are contraindicated macrolides such as erythromycin are often used.

In addition to the naturally occurring resistances there is increasing acquired antibiotic resistance so that if possible treatment should only begin once the results of antibiotic resistance testing are available.

Current treatment options include:

- azithromycin 1 g as a single dose
- azithromycin 1,5 g total dose given over 5 days
- or doxycycline 100 mg 2 × daily for 7 days.

Treatment success should be tested three weeks after treatment at the earliest, especially in the case of mycoplasma genitalium. In the presence of bacterial persistence common antibiotic regimes are

- metronidazole 500 mg 2 ×/day for 5–7 days plus azithromycin for 5 days
- or doxycycline for 7 days
- or moxifloxacin 400 mg per os 1 ×/day for 7–14 days [33].

Moxifloxacin should be used with caution and only in the context of treatment failure since it can cause a rare but severe liver reaction. Mycoplasma genitalium infection acquired in Southeast Asia is resistant to macrolides and quinolones in 10% of cases and pristinamycin is the only effective antibiotic in these patients [34].

Treatment of the patient's partner with the same antibiotic shown to be effective in the index patient is generally recommended. Condom use or abstinence from sexual intercourse is recommended until symptoms have resolved.

Outlook for the future

New laboratory methods and gene analyses provide promise for the future: it has recently become possible to determine the female microbiome in catheter urine using culture and 16S RNA sequencing. This has already led to the finding that urine of symptom-free patients contains bacteria and is not sterile as previously assumed [35,36]. Urine appears to constitute its own microbiological niche that is extremely diverse and may include typical uropathogens such as mycoplasma and ureaplasma species [26,36].

Limitations of this review

There is little factual knowledge regarding women in this field. Studies on men, which are far more numerous, were deliberately excluded from this analysis in order to focus and provide clarity on the evidence in women. Preclinical studies would expand on these findings.

The heterogeneity of definitions e.g. interstitial cystitis, the painful bladder syndrome and OAB is a further limitation since they were not used according to the international criteria of the IUGA or ICS in all articles and are thus of limited informative value. Larger, high evidence level, randomised studies of treatment are lacking.

Conclusion

Our knowledge about mycoplasma and ureaplasma species in the urogenital tract is incomplete. There is very little literature on this topic in women. Further studies especially in women are urgently needed. In view of the current data situation these pathogens, which are difficult to culture, should be actively sought by urethral swab for PCR analysis in patients with recurrent infections or when standard microbiological cultures/swabs are negative. Treatment of symptomatic women should always be guided by antibiotic resistance testing. It can be presumed that the role of these pathogens in women with chronic urinary tract symptoms has been

underestimated as they are difficult to detect and their intracellular nature makes conventional antibiotics ineffective.

Acknowledgements

We thank Dr. Etienne Combaz for his all-encompassing support and technical help in the preparation of this review.

Conflict of Interest

N. Combaz and A. Kuhn declare that no competing interests exist. This article does not refer to any studies by the authors on people or animals.

References

- [1] Waites KB, Xiao L, Paralanov V et al. Molecular methods for the detection of mycoplasma and ureaplasma infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14: 437–450
- [2] Jensen AJ, Kleveland CR, Moghaddam A et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum among students in northern Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e91–e96
- [3] van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 60–67
- [4] Jensen JS. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 1–11
- [5] Nassar FA, Abu-Elamreen FH, Shubair ME et al. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. *Adv Med Sci* 2008; 53: 80–86
- [6] Thomsen AC. The occurrence of mycoplasmas in the urinary tract of patients with chronic pyelonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scand B* 1975; 83: 10–16
- [7] Thomsen AC. Occurrence of mycoplasmas in urinary tracts of patients with acute pyelonephritis. *J Clin Microbiol* 1978; 8: 84–88
- [8] Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and Ureaplasma urealyticum. *Urology* 2000; 55: 486–489
- [9] Moi H, Reinton N, Randjelovic I et al. Urethral inflammatory response to ureaplasma is significantly lower than to Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 773–780. doi:10.1177/0956462416666482
- [10] Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without Mycoplasma genitalium or Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 73–78
- [11] Ross JDC, Jensen JS. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 269–271
- [12] Bump RC, Copeland WE. Urethral isolation of the genital mycoplasmas and Chlamydia trachomatis in women with chronic urologic complaints. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 38–41
- [13] Stamm WE, Running K, Hale J et al. Etiologic role of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in women with the acute urethral syndrome. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 318–322
- [14] Kyndel A, Elmer C, Källman O et al. Mycoplasmatocae colonizations in women with urethral pain syndrome: a case-control study. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: 272–274
- [15] Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37–49
- [16] Eapen RS, Radomski SB. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Rep Urol* 2016; 8: 71–76
- [17] Payne CK, Joyce GF, Wise M et al. Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol* 2007; 177: 2042–2049
- [18] Vella M, Robinson D, Cardozo L. Painful bladder syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2012; 22: 44–49
- [19] Keay S, Schwalbe RS, Trifillis AL et al. A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls. *Urology* 1995; 45: 223–229
- [20] Duncan JL, Schaeffer AJ. Do infectious agents cause interstitial cystitis? *Urology* 1997; 49: 48–51
- [21] Warren JW, Horne LM, Hebel JR et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1685–1688
- [22] Dutkiewicz S. Treatment efficacy of chronic urethral syndrome with Doxycycline in females. *Cent Eur J Urol* 2010; 63: 82–83
- [23] Warren JW, Horne LM, Hebel JR et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1685–1688
- [24] Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW et al. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol* 2004; 172: 232–235
- [25] Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and Ureaplasma urealyticum. *Urology* 2000; 55: 486–489
- [26] Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ et al. Pathogens in urine from a female patient with overactive bladder syndrome detected by culture-independent high throughput sequencing: a case report. *Open Microbiol J* 2014; 8: 148–153
- [27] Lee YS, Kim JY, Kim JC et al. Prevalence and treatment efficacy of genitourinary mycoplasmas in women with overactive bladder symptoms. *Korean J Urol* 2010; 51: 625–630
- [28] Garner CM, Hubbard LM, Chakraborti PR. Mycoplasma detection in cell cultures: a comparison of four methods. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 295–301
- [29] Moi H, Reinton N, Moghaddam A. Mycoplasma genitalium in women with lower genital tract inflammation. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 10–14
- [30] Humburg J, Frei R, Wight E et al. Accuracy of urethral swab and urine analysis for the detection of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in women with lower urinary tract symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1049–1053
- [31] 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: 353–359
- [32] Carlsen KH, Jensen JS. Mycoplasma genitalium PCR: does freezing of specimens affect sensitivity? *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3624–3627
- [33] Bébéar CM, de Barbeyrac B, Pereyre S et al. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasmas Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 14: 801–805
- [34] Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015; 60: 1228–1236
- [35] Hilt EE, McKinley K, Pearce MM et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 871–876
- [36] Wolfe AJ, Toh E, Shibata N et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1376–1383

Further literature is available from the corresponding author on request.

Mykoplasmen und Ureaplasmen in der Urogynäkologie – ein systematischer Review

A Systematic Review of Mycoplasma and Ureaplasma in Urogynaecology

Autoren

Nina Combaz(-Söhnchen)¹, Annette Kuhn²

Institute

- 1 Abteilung Frau und Kind, Spital Sitten, Sitten, Schweiz
- 2 Urogynäkologie Frauenklinik, Inselspital, Bern, Schweiz

Schlüsselwörter

Mykoplasma, Ureaplasma, hyperaktive Blase, Bladder Pain Syndrome, Infektionen in der Urogynäkologie

Key words

mycoplasma, ureaplasma, hyperactive bladder, bladder pain syndrome, infections in urogynaecology

eingereicht 1.7.2017

revidiert 12.9.2017

akzeptiert 13.9.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-119687>

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1299–1304 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. med Nina Combaz(-Söhnchen)
Abteilung Frau und Kind, Spital Sitten
Avenue du Grand-Champsec 80, 1951 Sitten, Schweiz
Dr.Combaz@cabinet-gynecologie.ch

ZUSAMMENFASSUNG

Die im Urogenitaltrakt relevanten Mykoplasmen sind *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* und *Ureaplasma urealyticum*. Ihr Vorkommen wurde bei urogynäkologischen Krankheiten bereits bei der Urethritis, Zystitis und bei oberen Harnwegsinfekten erwiesen. Ihre Beteiligung an der Entstehung der hyperaktiven Blase sowie der interstitiellen Zystitis/ beim Bladder Pain Syndrome wird kontrovers diskutiert. Alle genannten Erreger können sowohl als einfache Kommensalen als auch als potenziell pathogene Keime vorkommen. In den

meisten Fällen kann ihre Verantwortlichkeit für die jeweilige Pathologie nur vermutet und nicht bewiesen werden. Ziel dieses systematischen Reviews ist es, den aktuellen Wissensstand zum Einfluss von Mykoplasmen und Ureaplasmen auf urogynäkologische Pathologien bei Frauen zusammenzufassen und dem Kliniker Anhalt zu geben, wann und wie die Erregersuche indiziert ist und wie die Keime behandelt werden sollten. 377 gefundene Artikel wurden zu dieser Fragestellung analysiert. Fazit: Bei steriler symptomatischer Leukozyturie, chronischer Urethritis sowie bei Verdacht auf hyperaktive Blase oder interstitielle Zystitis/Bladder Pain Syndrome sollte ein Urethraabstrich mit PCR-Analyse auf die 3 Keime durchgeführt werden. Die Therapie sollte bei symptomatischen Frauen nur nach Antibiogramm erfolgen.

ABSTRACT

Mycoplasma species relevant to the urogenital tract include *mycoplasma hominis*, *mycoplasma genitalia* and *ureaplasma urealyticum*. Their occurrence in the context of urogynaecological disease has been demonstrated in urethritis, cystitis and upper renal tract infections. Their role in hyperactive bladder and interstitial cystitis/painful bladder syndrome is controversial. All the above-mentioned microorganisms can occur as commensals or as potential pathogens. In most cases their role in any particular pathology cannot be proven, only presumed. The aim of this systematic review was to summarise current knowledge on the influence of mycoplasma and ureaplasma in urogynaecological pathology and to provide clinical guidance on diagnosis (when and how is pathogen detection indicated?) and treatment. 377 relevant articles were analysed. In summary: a urethral swab for PCR analysis of the three bacteria should be performed in the context of symptomatic sterile leukocyturia, chronic urethritis and suspected hyperactive bladder or interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Symptomatic women should be treated strictly according to results of the antibiogram.

Einleitung

Die den Menschen parasitär befallenden Mykoplasmen und Ureaplasmen sind die kleinsten bekannten intra- und extrazellulär lebenden zellwandfreien Bakterien aus der Gruppe der Mollicutes. Die fehlende Zellwand zusammen mit dem extrem kleinen Genom sowie ihrer limitierten Fähigkeit zur Biosynthese erklären ihre parasitäre oder saprophytäre Lebensart, die hohe Empfindlichkeit auf Umweltbedingungen, ihre Resistenz gegenüber Laktam-Antibiotika sowie die hohen Ansprüche an die Lebensbedingungen.

Sie können beim Menschen zu vielzähligen, oftmals chronischen Krankheiten führen. Als Parasiten oder Kommensalen erhalten sie vom Wirtsorganismus essenzielle Stoffwechselkomponenten wie z. B. Fettsäuren, Aminosäuren, Cholesterin und Vorstufen der Nukleinsäuren. Ureaplasmen werden aufgrund ihrer Eigenschaft zur Lyse von Harnstoff (lateinisch urea) charakterisiert und von den Mykoplasmen unterschieden. Von den über 200 bekannten Mykoplasmasorten, die in der Tier- und Pflanzenwelt vorkommen, werden 16 im menschlichen Körper wiedergefunden, doch nur 6 scheinen für den immunkompetenten Menschen von pathogener Bedeutung zu sein: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma parvum* und *Ureaplasma urealyticum* [1]. Im Urogenitaltrakt von immunkompetenten Menschen sind ausschließlich *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* und *Ureaplasma urealyticum* von pathogener Bedeutung.

Bei Frauen konnte eine Korrelation zwischen der Keimbiesiedlungsprävalenz und der Anzahl an sexuellen Partnern innerhalb der letzten Monate gefunden werden [2]. Die Prävalenz ist unterschiedlich je nach geografischer Lage und sozioökonomischen Gegebenheiten. Das pathogene Potenzial dieser Keime ist jedoch längst nicht so hoch wie bei anderen sexuell übertragbaren Erregern (vor allem *Chlamydia trachomatis*).

Aufgrund der engen topografischen Beziehung zwischen der weiblichen Harnröhre und dem Genitaltrakt der Frau kann davon ausgegangen werden, dass eine Keimbiesiedlung von letzterem auch Auswirkungen auf das ableitende Harnwegssystem hat. Einiges ist bereits über die Infektionen des Genitaltraktes mit Mykoplasmen bekannt. Eine große Unklarheit herrscht jedoch bislang in Bezug auf den Einfluss und das pathogene Potenzial von Mykoplasmen und Ureaplasmen in Bezug auf Harnwegsinfekte sowie weitere urogynäkologische Beschwerden wie die Reizblase und die interstitielle Zystitis/das Bladder Pain Syndrome.

Ziel dieses Reviews ist eine Zusammenfassung des derzeitigen Kenntnisstandes über das Vorkommen und die Auswirkungen sowie den besten Erregernachweis und die Behandlungsmöglichkeiten von Mykoplasmen und Ureaplasmen bei urogynäkologischen Problemen (oberen und unteren Harnwegsinfektionen, Urethritiden, sowie bei der hyperaktiven Blase [OAB] und der interstitiellen Zystitis [IC]/dem Bladder Pain Syndrome [BPS] [3]). Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dem Kliniker als praktische Behandlungshilfe dienen.

Review

Durchgeführte Literaturrecherche

Die systematische Literatursuche erfolgte in den Datenbanken PubMed und MEDLINE unter Berücksichtigung der publizierten Arbeiten zwischen 1970 und 2017. Suchbegriffe waren sowohl „Mycoplasma“ als auch „Ureaplasma“ gekoppelt mit den Suchbegriffen: „Cystitis, bladder infection, urinary tract infection, LUTS, lower urinary tract, urethra, urethritis, pyelonephritis, upper urinary tract infection, immune deficiency, overactive bladder, hyperactive bladder, bladder irritation, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, bladder pain, treatment, laboratory analysis, detection and analysis“. Für die Einführung in das Thema wurde ebenfalls nach den Suchbegriffen: „sexual transmitted diseases woman, reproduction tract, infertility, pregnancy, neonate infection und delivery transmission“ gesucht. Gesucht haben beide Autoren unabhängig voneinander. Da die gefundene Literatur zur hyperaktiven Blase und interstitiellen Zystitis/dem Bladder Pain Syndrome extrem spärlich ist, wurde ergänzend in den Literaturdatenbanken Scopus, Ovid und Science direct nach weiteren, bisher nicht gefundenen, Publikationen zu diesen Themen gesucht.

► **Tab. 1** fasst die gefundenen Treffer zusammen.

Bei der initialen Literaturanalyse konnten 2055 Arbeiten identifiziert werden. Zusammen mit der erweiterten Recherche wurden insgesamt 2269 Arbeiten identifiziert. 54 Publikationen wurden letztendlich von beiden Autorinnen als relevant erachtet und dienten der Erstellung dieses Artikels (► **Abb. 1**).

Ergebnisse der Literaturrecherche

Zur Beteiligung von Mykoplasmen und Ureaplasmen an Harnwegsinfektionen

Persistieren die Symptome einer Reizblase nach einem Harnwegsinfekt, so steht der Kliniker oft vor einer großen Herausforderung. In den Standardkulturen werden die meisten uropathogenen Keime – vor allem diejenigen, die dem Stuhl entstammen, nachgewiesen. Mykoplasmen und Ureaplasmen werden hingegen in den Standardkulturen nicht miterfasst. Werden diese Keime bei persistierenden Symptomen spezifisch gesucht, so konnten sie sowohl bei asymptomatischen Frauen [4] als auch bei symptomatischen Patientinnen mit steriler Leukozyturie nachgewiesen werden [5]. Bei Frauen ist der Krankheitswert solch eines Erregernachweises entsprechend den klinischen Symptomen von einer harmlosen Keimbiesiedlung abzugrenzen. Erschwerend kommt hinzu, dass die im Harn gemessene Bakterienanzahl nicht unbedingt mit der Bakterienmenge in der Blasenwand korreliert. Eine signifikante Bakterienanzahl dieser intrazellulär lebenden Organismen kann sich in der Blasenwand befinden, während eine Bakteriurie ausbleibt.

Mycoplasma hominis und *Ureaplasma urealyticum* wurden ebenfalls bei Patienten mit Pyelonephritiden gefunden [6]. Die Keime sollen dabei ausschließlich aufsteigend aus den unteren Harnwegssystemen in die Nierenbecken gelangt sein. Ein positiver Bakteriennachweis im Katheterurin der Blase reicht somit nicht aus, um die Keimbiesiedlung der oberen Harnwegssysteme zu beweisen [7].

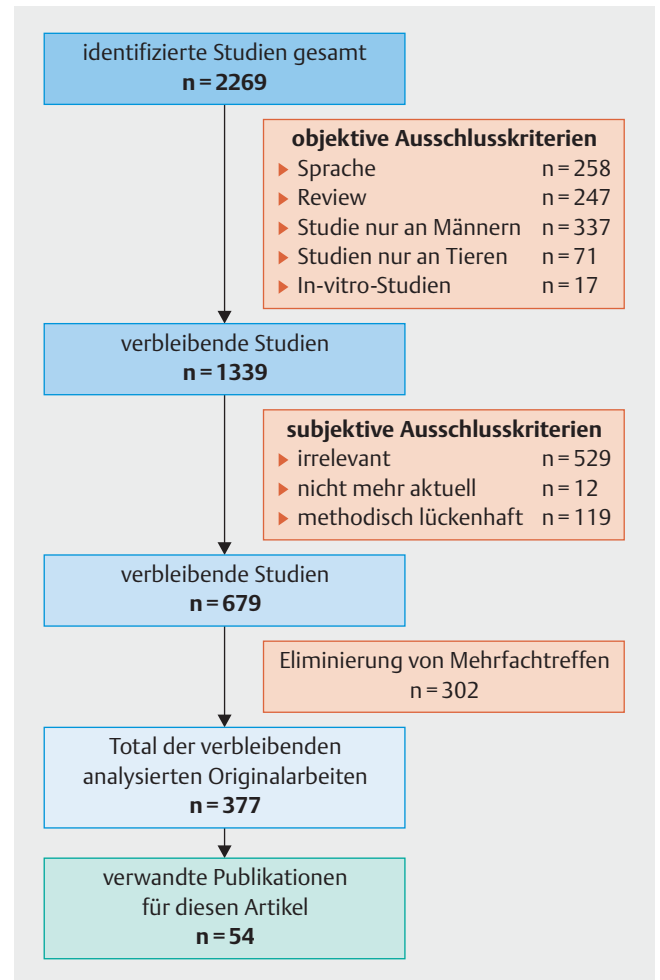
► **Tab. 1** Suchkriterien gekoppelt mit den Begriffen „Mycoplasma“ und „Ureaplasma“ sowie gefundene Artikel. Dargestellt sind die Ergebnisse der systematischen Literatursuche der Datenbanken PubMed und MEDLINE für sämtliche als relevant erachtete Kriterien sowie Scopus, Ovid und Science Direct zu den Suchbegriffen „overactive bladder, hyperactive bladder, bladder irritation, interstitial cystitis, chronic pelvic pain und bladder pain“ mit Spezifizierung der Unterthematiken.

Suchkriterium	Trefferanzahl
Cystitis	17
Bladder infection	22
Urinary tract infection	100
LUTS	7
Lower urinary tract	22
Urethra	106
Urethritis	266
Pyelonephritis	14
Upper urinary tract infection	2
Immune deficiency	52
Overactive bladder	8
Hyperactive bladder	3
Bladder irritation	6
Interstitial cystitis	66
Chronic pelvic pain	116
Bladder pain	25
Treatment	483
Laboratory analysis	8
Detection and analysis	7
Sexually transmitted diseases woman	134
Reproduction tract	91
Infertility	178
Pregnancy	403
Neonate infection	123
Delivery transmission	10

Wir schließen uns der Empfehlung von Potts et al. an, bei persistierenden Symptomen eines unteren Harnwegsinfekts sowie bei negativen Standardurinkulturen im Falle von Pyelonephritiden und ohne Ansprechen auf die routinemäßig verwendeten Antibiotika aktiv nach Mykoplasmen und Ureaplasmen zu suchen und diese im Falle eines Erregernachweises entsprechend dem Antibiogramm zu therapieren. Diese Erregersuche sollte vor invasiven und kostspieligeren Maßnahmen durchgeführt werden [8].

Urethritis

Die durch Mykoplasmen und Ureaplasmen ausgelöste „nicht Chlamydien- nicht Gonokokkenurethritis“ ist bei Männern weitreichend beschrieben, während die Datenlage zu dieser Thematik bei Frauen extrem spärlich ist: Moi et al., Falk et al. sowie Ross



► **Abb. 1** Flussdiagramm der Literaturrecherche. Die initial gefundenen 2269 Arbeiten wurden analysiert. Eingeschlossen wurden Originalarbeiten in deutscher, englischer und französischer Sprache. Ausgeschlossen aus der Literaturanalyse wurden anschließend nach Anwendung von objektiven und subjektiven Selektionskriterien sämtliche Übersichtsarbeiten und Arbeiten, die ausschließlich an Männern oder Tieren durchgeführt wurden, sowie In-vitro-Studien. Doppelte und als irrelevant betrachtete Arbeiten wurden eliminiert. Für die finale Analyse verblieben 377 Arbeiten. 54 dieser Arbeiten wurden als aktuell relevant erachtet und dienten der Erstellung dieses Artikels.

und Jensen beschrieben Urethritiden mit Beteiligung oder Auslösung durch Mycoplasma genitalium bei Frauen [9 – 11].

Zur Mycoplasma-hominis- und Ureaplasma-urealyticum-bedingten Urethritis bei Frauen fehlen bislang hinweisende Ergebnisse, auch wenn beide Bakterien bei Frauen mit Urethritis nachgewiesen werden konnten [12]. Kyndel et al. publizierten kürzlich eine Fallkontrollstudie über die Auftretenshäufigkeit von Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum und Ureaplasma parvum bei Patientinnen mit chronischem Harnröhrenschmerz. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Stamm et al. [13] fanden die Autoren keinen Unterschied zwischen der betroffenen Patientinnenpopulation und der Kontrollgruppe [14].

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Datenlage zu diesem Thema bei Frauen lückenhaft ist. Wir empfehlen, bei chro-

nischen Urethrasymptomen ohne Keimnachweis in den Routinekulturen einen Urethraabstrich mit PCR-Analyse auf die 3 relevanten Mollicutes durchzuführen und diese bei Vorliegen resistenzgerecht zu behandeln.

Können Mykoplasmen und Ureaplasmen zu einer überaktiven Blase oder zu einer interstitiellen Zystitis führen?

Die Internationale Kontinenzgesellschaft (ICS) definiert die OAB als Harndrang mit oder ohne drangbedingten Harnverlust, einhergehend mit einer vermehrten Miktionsfrequenz und/oder Nykturie [15]. Die Symptome entsprechen somit denen einer einfachen Zystitis.

Die interstitielle Zystitis – neu als Bladder Pain Syndrome bezeichnet [3] – ist definiert durch „chronischen, (mindestens 6 Monate anhaltenden) Unterbauchschmerz sowie Unwohlsein oder Druckgefühl, die mit der Harnblase in Verbindung gebracht werden. Dazu kommt mindestens ein anderes Symptom wie persistierender Harndrang oder eine erhöhte Miktionsfrequenz“ [15].

Die Symptome der Krankheitsbilder OAB und BPS überlappen sich somit. Die OAB kommt gehäuft in der Menopause vor, während vornehmlich prämenopausale Frauen vom BPS betroffen sind. Sowohl OAB [16] als auch BPS [17] treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Die Diagnose OAB oder IC/BPS kann erst nach Ausschluss infektiöser Ursachen und anderer Pathologien gestellt werden. Die Ätiologie ist bei der OAB meistens und bei dem BPS momentan noch immer völlig ungeklärt [18].

Bisher gibt es keinen Beweis für die Theorie, dass vorangegangene initiale Urothelverletzungen, die durch akute oder chronische Infektionen bedingt wurden, eine persistierende Reizung der Blasenwand hervorrufen und dadurch sowohl OAB als auch IC/BPS bedingen könnten. Zudem konnte bislang weder ein einzelner Keim noch ein spezifisches Keimspektrum mit den beiden Krankheiten in Zusammenhang gebracht werden.

Ende der 90er-Jahre versuchten mehrere Forscher mit den damaligen Labormethoden, die interstitielle Zystitis auf eine infektiöse Ursache zurückzuführen – damals allerdings ohne Erfolg [19,20]. Trotz kontrovers diskutierter Ergebnisse [21] zeigten mehrere Studien positive Ergebnisse empirischer antibiotischer Behandlungen mit Doxycyclin bei OAB und IC/BPS [22–25]. Die Frage ist nun, ob es sich tatsächlich um definitionsgemäße idiopathische OAB/IC/BPS handelt. Die Vermutung liegt näher, dass chronische Infektionen mit einem oder mehreren bislang nicht detektierten Keimen vorliegen. Da Mykoplasmen und Ureaplasmen häufig durch Doxycyclin ausgelöscht und heute mit neueren diagnostischen Möglichkeiten besser nachgewiesen werden können stellt sich die Frage erneut, ob die Ergebnisse der 90er-Jahre so immer noch aufrechterhalten werden können und ob ein Zusammenhang zwischen OAB und BPS sowie Mollicutes hergestellt werden kann.

Mehrere Studien der letzten Zeit konnten zeigen, dass sowohl bei OAB [26,27] als auch IC [25] Ureaplasmen und Mykoplasmen im Urin betroffener Frauen wiedergefunden werden konnten. Potts et al. zeigten, dass sich die Krankheitssymptome nach gerichteter antibiotischer Therapie bei IC-Patientinnen besserten [25]. Nach ausführlicher Recherche der aktuellen Literatur bleibt jedoch festzustellen, dass die derzeitige Datenlage viel zu spärlich ist, um diese Fragestellung evidenzbasiert zu beantworten. Daher

schließen wir uns der Empfehlung an, dass alle Patientinnen mit chronischen, bislang unerklärten Harnwegssymptomen vor invasiver Diagnostik, Diagnosestellung und Langzeittherapien auf Mollicutes (Mykoplasmen und Ureaplasmen) getestet werden sollten. Patienten, bei denen der Keimnachweis gelingt, sollten dementsprechend behandelt werden.

Wie sollte nach Mykoplasmen und Ureaplasmen gesucht werden?

Mycoplasma genitalium kann aufgrund seiner extrem langen Wachstumszeit in der Routinediagnostik kulturell nicht nachgewiesen werden. Echtzeit-PCR-Methoden (PCR: Polymerase Chain Reaction) sind die Nachweismethode der Wahl. Ureaplasma urealyticum und Mycoplasma hominis werden hingegen per Kultur oder PCR identifiziert [28].

Für den praktizierenden Arzt ist es wichtig zu wissen, dass eine sachgerechte Entnahmetechnik und Entnahmestelle für die Detektion mindestens genauso wichtig ist wie die angewandte Labormethode [29]. Humburg et al. fanden heraus, dass die Detektionsrate von Mykoplasmen und Ureaplasmen bei symptomatischen Frauen mit Harntraktsymptomen bei Anwendung von Urethraabstrichen höher ist als in Morgenurinkulturen oder Vaginalabstrichen [30]. Bei vaginalem Juckreiz liefert hingegen der Vaginalabstrich die besten Ergebnisse [31]. Einfrieren vor PCR scheint den Bakteriennachweis zu vermindern [32].

Die Infektionsbehandlung

Die größte Schwierigkeit bleibt dem Kliniker überlassen: Dieser muss entscheiden, ob ein nachgewiesenes Bakterium auch wirklich Krankheitswert besitzt.

Ureaplasmen und Mykoplasmen besitzen keine Zellwand. Antibiotikatherapien mit Betalaktam-Antibiotika oder Vancomycin sind somit wirkungslos. Cycline (Doxycyclin, Monocyclin), Josamycin und Fluorchinolone wirken auf die 3 für den Urogenitaltrakt pathogenen Keime. Tetracycline und Fluorchinolone stellen die erste Behandlungswahl dar. Bei Schwangeren, bei denen sie kontraindiziert sind, werden häufig Makrolide, wie Erythromycin, angewandt.

Zu den natürlichen Resistenzen kommen immer mehr erworbene Antibiotikaresistenzen, weshalb ein Antibiotogramm, wenn möglich, vor Therapiebeginn vorliegen sollte.

Gängige Therapieoptionen sind:

- Azithromycin 1 g als Einmaldosis,
- Azithromycin 1,5 g über 5 Tage verteilt
- oder Doxycyclin 100 mg 2 × täglich über 7 Tage.

Der Therapieerfolg sollte, besonders, wenn Mycoplasma genitalium behandelt wurde, frühestens 3 Wochen nach der verabreichten Therapie getestet werden. Im Falle einer Keimpersistenz wird häufig

- Metronidazol 500 mg 2 ×/Tag über 5–7 Tage, zusätzlich zu Azithromycin über 5 Tage
- oder Doxycyclin über 7 Tage
- oder aber Moxifloxacin 400 mg per os 1 ×/Tag über 7–14 Tage verabreicht [33].

Moxifloxacin sollte dabei mit Vorsicht und nur bei Therapieversagern eingesetzt werden, da es zu seltenen, aber schweren Leberreaktionen führen kann. Patienten, die eine Mycoplasma-genitalium-Infektion in Südostasien erworben haben, weisen in 10% Resistenzen gegen Makrolide und Chinolone auf und sind in diesem Fall ausschließlich mit Pristinamycin therapierbar [34].

Eine Partnertherapie ist allgemein mit dem gleichen Antibiotikum, das als wirksam getestet wurde, zu empfehlen. Kondomgeschützter Verkehr oder Abstinenz wird bis zum Verschwinden der Symptome empfohlen.

Ausblick

Eventuell können uns in Zukunft neue Labormethoden und Genanalysen weiterhelfen: Seit Neuestem kann das weibliche Mikrobiom im Katheterurin durch Kultur und 16S-RNA-Sequenzierung bestimmt werden. Dies führte bereits zu der Entdeckung, dass Urin symptomfreier Patientinnen nicht, wie bislang angenommen, steril ist, sondern Keime enthält [35,36]. Der Urin scheint dabei eine eigene mikrobiologische Nische zu sein, welche extrem vielfältig ist und auch typische uropathogene Keime, wie Mykoplasmen und Ureaplasmen, enthalten kann [26,36].

Limitationen dieses Reviews

Die bei Frauen erwiesenen Fakten sind sehr spärlich. Um einen klaren Überblick zu den bei Frauen erwiesenen Erkenntnissen zu erlangen wurden Studien an Männern, welche weitaus vielzähliger sind, bewusst aus der hier vorliegenden Analyse ausgeschlossen. Vorklinische Studien können die hier aufgezeigten Ergebnisse ebenfalls ergänzen.

Eine weitere Limitation ist weiterhin die Heterogenität der jeweiligen Definitionen z.B. von interstitieller Zystitis, Bladder Pain Syndrome und OAB, die nicht in allen Artikeln nach internationalen Kriterien der IUGA oder ICS angewandt wurden und somit nur bedingt aussagekräftig sind. Hinsichtlich der Therapie fehlen größere randomisierte Studien mit hohem Evidenzlevel.

Schlussfolgerung

Unsere Kenntnis über die urogenitalen Mykoplasmen und Ureaplasmen ist unvollständig. Die Literatur ist zu diesem Themenbereich bei Frauen spärlich. Weitere Studien gerade bei Frauen werden dringend benötigt. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollten die schwer kultivierbaren Erreger immer dann aktiv durch einen Urethraabstrich mit PCR-Analyse gesucht werden, wenn Patientinnen unter rezidivierenden Infekten leiden oder wenn der mikrobiologische Standardabstrich/die Kultur negativ ist. Die Therapie sollte bei symptomatischen Frauen nur resistenzgerecht erfolgen. Aufgrund der Nachweisschwierigkeiten und der intrazellulären Lebensform, die konventionelle Antibiotika unwirksam lässt, kann angenommen werden, dass diese Erreger bislang bei Frauen mit chronischen Harnwegssymptomen unterschätzt werden.

Danksagung

Wir danken Dr. Etienne Combaz für seine allumfassende Unterstützung und technische Hilfe bei der Erstellung dieser Übersichtsarbeit.

Interessenkonflikt

N. Combaz und A. Kuhn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- [1] Waites KB, Xiao L, Paralanov V et al. Molecular methods for the detection of mycoplasma and ureaplasma infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14: 437–450
- [2] Jensen AJ, Kleveland CR, Moghaddam A et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum among students in northern Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e91–e96
- [3] van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 60–67
- [4] Jensen JS. Mycoplasma genitalium: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 1–11
- [5] Nassar FA, Abu-Elamreen FH, Shubair ME et al. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. *Adv Med Sci* 2008; 53: 80–86
- [6] Thomsen AC. The occurrence of mycoplasmas in the urinary tract of patients with chronic pyelonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scand B* 1975; 83: 10–16
- [7] Thomsen AC. Occurrence of mycoplasmas in urinary tracts of patients with acute pyelonephritis. *J Clin Microbiol* 1978; 8: 84–88
- [8] Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and Ureaplasma urealyticum. *Urology* 2000; 55: 486–489
- [9] Moi H, Reinton N, Randjelovic I et al. Urethral inflammatory response to ureaplasma is significantly lower than to Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 773–780. doi:10.1177/0956462416666482
- [10] Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without Mycoplasma genitalium or Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 73–78
- [11] Ross JDC, Jensen JS. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 269–271
- [12] Bump RC, Copeland WE. Urethral isolation of the genital mycoplasmas and Chlamydia trachomatis in women with chronic urologic complaints. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 38–41
- [13] Stamm WE, Running K, Hale J et al. Etiologic role of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in women with the acute urethral syndrome. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 318–322
- [14] Kyndel A, Elmer C, Källman O et al. Mycoplasmatocae colonizations in women with urethral pain syndrome: a case-control study. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: 272–274
- [15] Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37–49
- [16] Eapen RS, Radomski SB. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Rep Urol* 2016; 8: 71–76
- [17] Payne CK, Joyce GF, Wise M et al. Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol* 2007; 177: 2042–2049
- [18] Vella M, Robinson D, Cardozo L. Painful bladder syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2012; 22: 44–49

- [19] Keay S, Schwalbe RS, Trifillis AL et al. A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls. *Urology* 1995; 45: 223–229
- [20] Duncan JL, Schaeffer AJ. Do infectious agents cause interstitial cystitis? *Urology* 1997; 49: 48–51
- [21] Warren JW, Horne LM, Hebel JR et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1685–1688
- [22] Dutkiewicz S. Treatment efficacy of chronic urethral syndrome with Doxycycline in females. *Cent Eur J Urol* 2010; 63: 82–83
- [23] Warren JW, Horne LM, Hebel JR et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1685–1688
- [24] Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW et al. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol* 2004; 172: 232–235
- [25] Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology* 2000; 55: 486–489
- [26] Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ et al. Pathogens in urine from a female patient with overactive bladder syndrome detected by culture-independent high throughput sequencing: a case report. *Open Microbiol J* 2014; 8: 148–153
- [27] Lee YS, Kim JY, Kim JC et al. Prevalence and treatment efficacy of genitourinary mycoplasmas in women with overactive bladder symptoms. *Korean J Urol* 2010; 51: 625–630
- [28] Garner CM, Hubbard LM, Chakraborti PR. Mycoplasma detection in cell cultures: a comparison of four methods. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 295–301
- [29] Moi H, Reinton N, Moghaddam A. *Mycoplasma genitalium* in women with lower genital tract inflammation. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 10–14
- [30] Humburg J, Frei R, Wight E et al. Accuracy of urethral swab and urine analysis for the detection of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in women with lower urinary tract symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1049–1053
- [31] 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: 353–359
- [32] Carlsen KH, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* PCR: does freezing of specimens affect sensitivity? *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3624–3627
- [33] Bébéar CM, de Barbeyrac B, Pereyre S et al. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasmas *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 14: 801–805
- [34] Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015; 60: 1228–1236
- [35] Hilt EE, McKinley K, Pearce MM et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 871–876
- [36] Wolfe AJ, Toh E, Shibata N et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1376–1383

Weitere Literatur ist auf Anfrage bei der Korrespondenzautorin erhältlich.