

Makrolidresistens hos *Mycoplasma pneumoniae* ved recidiv og langvarigt sygeforløb

Søren Anker Uldum¹, Paul Amberg² & Jørgen Skov Jensen¹

KASUISTIK

1) Afdeling for Mikrobiologisk Diagnostik og Forskning, Statens Serum Institut, og
2) Lægepraksis, København

Mycoplasma pneumoniae (MP) er en almindelig årsag til øvre og nedre luftvejs-infektioner, med trakeo-bronkitis som den hyppigste manifestation. De fleste tilfælde ses hos skolebørn, hvor infektionen er den hyppigste årsag til pneumoni. Der ses dog også en del tilfælde hos 25-45-årige, som er forældre til smittede børn. Infektioner med MP forekommer i Danmark hyppigst om efteråret med tilbagevendende epidemier hvert 4.-6. år. I Danmark sås en mindre epidemi i 2010 [1] (Figur 1). Makrolider er førstevalg til behandling af MP-infektion. I Asien er der, specielt hos børn, set en hastigt stigende forekomst af makrolidresistens (ML^r) [2, 3]. I flere vestlige lande er der de seneste år også rapporteret om ML^r hos MP [2, 4].

SYGEHISTORIE

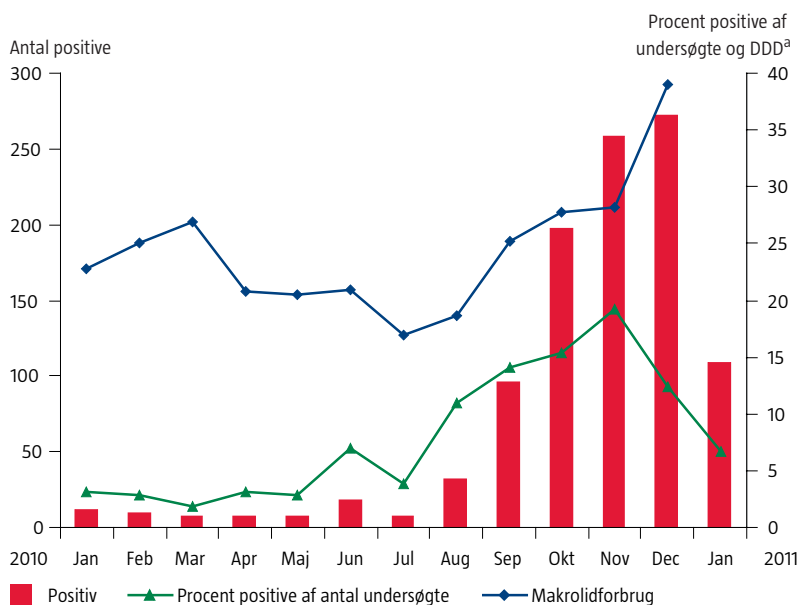
En 36-årig kvinde, hvis niårige søn sidst i december 2010 havde MP-infektion påvist ved polymerasekædereaktion (PCR), søgte egen læge den 17. januar 2011 med febrilia 38,3°C, tør hoste uden dyspnø, let catarrhalia uden halssmerter og brændende fornemmelse i brystet samt hovedpine. Hun var alment påvirket og træt. Ved lungestetoskopi hørtes ingen bilde. C-reaktivt protein (CRP) blev målt til at ligge i intervallet 10-25 mg/l og O₂-saturationen blev målt til 98%. På mistanke om MP-infektion blev der ordineret azithromycin 500 mg × 1 i tre dage.

Et døgn efter behandlingens påbegyndelse følte hun sig generelt bedre tilpas, og feberen forsvandt. Bedringen var dog kortvarig, og efter få dage fik hun igen tiltagende sygdomsfølelse, træthed, svimmelhed, appetitløshed og tør hoste. På niendedagen efter første lægebesøg blev der af egen læge foranstaltet røntgen af thorax, og der blev påvist et infiltrat i højre mellemlap. Fundet blev drøftet med en lungemediciner og blev vurderet til at være foreneligt med færdigbehandlet MP-infektion. Der blev forsøgt med inhalationssteroid og dextromethorphan peroralt i de følgende dage, dog uden effekt. På tolvtedagen op-søgte patienten på ny egen læge, idet hun havde smertefuld tør hoste, en brændende fornemmelse i brystet og havde haft et vægttab på 6 kg fra sygdomsperiodens begyndelse. Hun var alment påvirket, træt og afkræftet. CRP var steget til 50 mg/l. Ved en efterfølgende akut medicinsk vurdering konkluderede man, at der var tale om »insufficient behandlet bakteriel eller atypisk pneumoni«. Efter svælgpodning til PCR for »atypisk pneumoni« og kighostebakterier blev der påbegyndt behandling med clarithromycin 500 mg × 2 i ti dage. Prøven var positiv for MP og negativ for kighostebakterier.

Patientens egen læge kontaktede Statens Serum Institut (SSI) for at drøfte forløb og fund, hvorpå den MP-positive prøve blev undersøgt for kendte makrolidresistensrelaterede mutationer. Undersøgelsen viste forekomst af den hyppigste mutation, og man foreslog behandling med doxycylin i ni dage (200 mg første dag, derefter 100 mg dagligt). Denne behandling blev dog ikke iværksat, da patienten meldte om positiv udvikling. Seksten dage

FIGUR 1

Antal prøver, der er fundet positive for *Mycoplasma pneumoniae* ved polymerasekædereaktion på Statens Serum Institut (SSI) opgivet pr. måned for 2010 og januar 2011 (makrolidforbrug kun for 2010). SSI påviste godt 35% af alle polymerasekædepositive prøver under epidemien. Makrolidforbruget i december måned 2010 var det højeste i en enkelt måned i de seneste ti år (Lægemiddelstyrelsen).



Defineret døgndosis (DDD) er her opgivet pr. 10.000 mod normalt pr. 1.000 indbyggere).

efter første lægekonsultation var patienten på arbejde igen.

Efter yderligere knap tre uger opsøgte patienten igen egen læge pga. fornyet brændende fornemmelse i brystet og catarrhalia. Der blev foretaget PCR på nasopharynxsekret og påvist MP, men ikke influenza A eller influenza B. Symptomerne svandt spontant i de følgende dage uden behandling

DISKUSSION

Makrolidresistens i MP er associeret til mutationer i genet for 23S rRNA (domæne V) hos MP [3]. PCR-prøver, der er positive for MP, kan undersøges for disse mutationer ved en sekventeringsmetode på SSI. Under en MP-epidemi stiger makrolidforbruget markant [5] (Figur 1); dette kunne give anledning til højere forekomst af ML^r hos MP [4]. Forekomsten af ML^r er undersøgt på udvalgte prøver, og resultaterne tyder på fortsat lav forekomst (ca. 2%) både før og efter epidemier i Danmark. Det her beskrevne tilfælde, som blev påvist ved afslutningen af epidemien, viser, at ML^r hos MP forekommer i Danmark, og at det kan have konsekvenser for patientens sygdomsforløb. Det beskrevne tilfælde var langtrukket med flere tilbagefald og lægebesøg. Det vides dog ikke, om et tidligt skift til andet antibiotikum ville have afkortet og mildnet sygdomsforløbet. Selvom MP-infektioner generelt er milde og i mange tilfælde ikke er behandlingskrævende, er der dog hvert år et antal relativt svære tilfælde, hvor behandling er nødvendig. Ved svigt af behandling med makrolid, ved recidiv efter endt makrolidbehandling eller hos patienter i familier, hvor der er påvist ML^r, er det relevant at undersøge for ML^r. Som alternativ til makrolider kan der anvendes tetracykliner eller quinoloner.

SUMMARY

Søren Anker Uldum, Paul Amberg & Jørgen Skov Jensen:
Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by recurrence and extended illness
Ugeskr Læger 2011 August 1 [Epub ahead of print]

A 36 year-old female with a *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection was treated with azithromycin. She recovered transitory, but experienced a relapse a few days later. After ten days she visited her general practitioner again; she was tired and weakened, had a debilitating dry cough and a weight loss of 6 kg. A throat swab was positive for MP by a polymerase chain reaction (PCR). It was investigated by sequencing and a mutation corresponding to a A2063G transition in domain V of the 23S rRNA known to be associated with macrolide resistance was detected. Twenty-two days later, MP could still be detected by PCR on a nasopharyngeal secretion.

KORRESPONDANCE: Søren Anker Uldum, Afdeling for Mikrobiologisk Diagnostik og Forskning, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S.
E-mail: su@ssi.dk

ANTAGET: 21. juni 2011

FØRST PÅ NETTET: 1. august 2001

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Tak til Christian Schønning, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, for indsendelse af prøvemateriale fra patienten til dyrkning og resistensbestemmelse.

LITTERATUR

1. Rasmussen JN, Voldstedlund M, Andersen RL et al. Increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* infections detected by laboratory-based surveillance in Denmark in 2010. *Euro Surveill* 2010;15pii:19708.
2. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010;16:78-86.
3. Liu Y, Ye X, Zhang H et al. Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67:355-8.
4. Chironna M, Sallustio A, Esposito S et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:734-7.
5. DANMAP 2005. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark, side 30-31. http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2005.pdf (3. jun 2011).