

ZDRAVLJENJE REFRAKTARNE, REZISTENTNE IN TEŽKO POTEKAJOČE MIKOPLAZEMSKE PLJUČNICE PRI OTROCIH

Tina Plankar Srovin

Anna Gorbunova, Tatjana Mrvič, Jasna Rodman Berlot, Marina Praprotnik,

MIKOPLAZEMSKA PLJUČNICA

- *Mycoplasma pneumoniae*
- Prenos: kapljičen
- Inkubacija: 1- 3 tedne
- Največ okužb: 5 -20 let
- Epidemije: 3-7 let
- Okužbe: običajno blage in samoomejujoče / ATIPičNA PLJUČNICA/ huda pljučnica z zapleti, ekstrapulmonalne okužbe in zaplete
- Brez celične stene → odpornost na več AB razredov
 - Učinkoviti: makrolidi, florokinoloni, tetraciklini



✓ S-AST	1.26 ▲	μkat/L	< 0.61
✓ S-ALT	1.24 ▲	μkat/L	< 0.48
✓ S-gama-GT	1.67 ▲	μkat/L	< 0.58
✓ S-CRP	479 ▲	mg/L	pod 5
✓ Hemogram			
K-Lkci	12.6 ▲	10 ⁹ /L	4.2 - 10.8
K-Erci	4.76	10 ¹² /L	3.90 - 5.15
K-Hb	129	g/L	120 - 154
K-Ht	0.393	l	0.355 - 0.450
MCV	82.6	fl	79.0 - 96.0
MCH	27.1	pg	26.5 - 33.0
MCHC	328	g/L	315 - 360
RDW	13.4	%	11.6 - 14.0
K-Trombociti	354	10 ⁹ /L	150 - 410
MPV	9.6	fl	7.8 - 11.0
⚙ Diferencijalna krvna slika			
✓ DKS-Mikroskopska			
Nevtr. segmentirani	9.83 ▲	10 ⁹ /L	1.70-7.90
Limfociti	1.13 ▼	10 ⁹ /L	1.20 - 5.00
Monociti	0.88	10 ⁹ /L	0.10 - 0.90
Eozinofili	0.00 ▼	10 ⁹ /L	0.02 - 0.55
Bazofili	0.00	10 ⁹ /L	0.00 - 0.20
Nevtr. nesegment.	0.76	10 ⁹ /L	
Nevtr. segmentirani %	78.0 ▲	%	36.0-77.0
Limfociti %	9.0 ▼	%	20.0 - 44.0
Monociti %	7.0	%	1.5 - 9.0
Eozinofili %	0.0 ▼	%	0.5 - 5.5
Bazofili %	0.0	%	0.0 - 1.8
Nevtr. nesegment. %	6.0	%	

DIAGNOSTIKA

- **značilna klinična slika +**
- pozitiven PCR iz žrela na *MP*
- ALI serokonverzija IgM
- ALI povečanje titrov protiteles (2x povečanje ravni IgM ali 4x IgG) v intervalu dveh tednov
 - IgM se pojavijo znotraj enega tedna od okužbe in 1-2 t. pred IgG. Pri reinfekcijah lahko vidimo samo zvišanje IgG titra, brez IgM. IgA dokažemo redko, se pojavijo in izginejo hitreje kot IgM
- **POZOR:** pozitiven PCR ali pozitivna IgM protitelesa tudi pri zdravih nosilcih *MP* v zg. dihalih (2-56 %) → pretirana uporaba makrolidov
 - nova metoda: IgM ASC (se izločajo samo pri bolnih, ne pa pri prenašalcih)

ZDRAVLJENJE Z ANTIBIOTIKI

- Verjetno do 1/3 MPP blagih in samoomejujočih
- Pretirana uporaba makrolidov → globalni pojav odpornih sevov *S. pneumoniae* + proti makrolidom odporna *MP*

UČINKOVITOST ANTIBIOTIKOV PRI MP

- Vključene RCT: primerjava AB vs. placebo/drugi AB
- Rezultati:
 - 7 RCT (1991-2005), 1912 otrok < 18 let
 - 3 raziskave: niso ločile med pljučnico in okužbo zg. dihal
 - nezadostni dokazi o učinkovitosti antibiotikov
 - slabe zasnove raziskav, nezadostna diagnostika, slaba primerljivost raziskav
 - ena RCT makrolidi vs placebo, PCR diagnostika → 100 % vs 77 % ozdravitev



Cochrane Database of Systematic Reviews

Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children (Review)

Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB

ZDRAVLJENJE Z ANTIBIOTIKI

Trials



► Trials. 2024 Oct 3;25:655. doi: [10.1186/s13063-024-08438-6](https://doi.org/10.1186/s13063-024-08438-6)

A randomized controlled non-inferiority trial of placebo versus macrolide antibiotics for *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia: trial protocol for the MYTHIC Study

[Patrick M Meyer Sauter](#)^{1,✉}, [Michelle Seiler](#)², [Romy Tilen](#)¹, [Ester Osuna](#)¹, [Margarete von Wantoch](#)³, [Semjon Sidorov](#)¹, [Christoph Aebi](#)⁴, [Philipp Agyeman](#)⁴, [Florence Barbey](#)⁵, [Julia A Bielicki](#)⁶, [Ludivine Coulon](#)⁷, [Beate Deubzer](#)⁸, [Alex Donas](#)⁹, [Ulrich Heininger](#)⁶, [Kristina Keitel](#)¹⁰, [Henrik Köhler](#)⁵, [Lisa Kottanattu](#)¹¹, [Roger Lauener](#)¹², [Anita Niederer-Loher](#)¹², [Klara M Posfay-Barbe](#)¹³, [Maren Tomaske](#)¹⁴, [Noémie Wagner](#)¹³, [Petra Zimmermann](#)¹⁵, [Franziska Zucol](#)¹⁶, [Stefanie von Felten](#)^{17,#}, [Christoph Berger](#)^{1,#}

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information

PMCID: PMC11450998 PMID: [39363201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39363201/)

- Dvojno slepa s placebom kontrolirana multicentrična raziskava v 13-ih švicarskih pediatričnih centrih, pri otrocih od 3-17 let.

TEŽJE OBLIKE MPP

- → na makrolide odporna MPP (MRMP)
- → refraktarna MPP (RMPP)
- → težka MPP (SMPP)
- Odpornost proti makrolidom: PCR metoda za določanje točkovne mutacije v predelu V gena 23S rRNA *MP* in je ne določamo rutinsko
- Odpornost (verjetno) ni povezana s težjim potekom, lahko pa privede do težje pljučnice zaradi zakasnitve ustreznega zdravljenja
- Ni (prepričljivih) dokazov, da je RMPP povezana odpornostjo na makrolide

NA MAKROLIDE ODPORNA MPP

- Incidenca v svetu narašča zaradi široke uporabe makrolidnih antibiotikov:
 - nekateri predeli Azije > 90%, Evropa: 1-30 %, ZDA: 10 -13 %
 - SLOVENIJA 1% - dr. Keše, 2018

2024 –IMI

Bolniki testirani na: <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (PCR)	Število vseh bolnikov	Število testiranih otrok	Testiranje na <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Število vseh testiranih bolnikov	3618		
Št. vseh pozitivnih bolnikov	875		
Št. odpornih na makrolide	6		
Inf: Št. testiranih bolnikov (vsi)	1771	1018 otrok (starost od 0-18 let)	1771 (1018 otrok)
Inf.: Št. pozitivnih bolnikov	586	446 otrok	23/15 otrok
Inf.: Št. odpornih na makrolide	4	2	

NA MAKROLIDE ODPORNA MPP

- **Kdaj pomislimo na MRMP?**

- če vročina vztraja > 72 ur po uvedbi makrolida in ni kliničnega izboljšanja

Ukrepi:

- izključimo druge vzroke pljučnice ali druge/dodatne okužbe
- uvedemo antibiotike drugega reda (doksiciklin, fluorokinoloni)

TEŽJE OBLIKE MPP

- Patogeneza še ni povsem raziskana, verjetno posledica prekomernega imunskega odziva gostitelja na okužbo (prekomerna aktivacija APC, limfocitov T pomagalk, proizvodnja citokinov: IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8 in IL-18).
- pri SMPP in RMPP lahko imunske reakcije povzročijo okvaro pljučnega tkiva, v pljučih pa ni dokazane bakterije
- imunosupresivno zdravljenje (makrolidi s steroidi in +/- IVIG):
 - hitrejše RTG, laboratorijsko in klinično izboljšanje (skrajša čas potrebe po kisiku in trajanje hospitalizacije)

HUDA PLJUČNICA, POVZROČENA Z MP - SMPP

- Slabo splošno stanje
- Tahipneja (dojenček > 70 vdihov/min, starejši otroci > 50 vdihov/min)
- Dispneja
- Potreba po kisiku
- Multilobulna prizadetost ali $\geq 2/3$ prizadetost pljuč, nekrotizirajoča pljučnica
- Plevralni izliv

SMPP - ZDRAVLJENJE

- → razmisliti o zdravljenju s sistemskimi steroidi

REFRAKTARNA MPP

- Vztrajajoča vročina IN/ALI
- poslabšanje kliničnega ALI radiološkega stanja **7 ali več dni** po začetku zdravljenja z ustreznim antibiotikom
- Lab.: visok LDH (6,3-8 μ kat/l), CRP, SR, IL-10, IL-6
- Primarni mehanizem: hiperaktivni imunsko posredovani vnetni odgovor:
- → Pljučni zapleti: plevralni izliv, nekroza pljuč, pljučna embolija, obliteratni bronhiolitis
- → + več izvenpljučnih zapletov: encefalitis, miokarditis, hepatitis, Kawasakijska bolezen, Stevens-Johnsonov sindrom
- Terapija: imunomodulatorna (KS in/ali IVIG)

ZDRAVLJENJE RMPP S SYSTEMSKIMI STEROIDI- PRIMERJAVA RAZISKAV

Table 1 Immunosuppressant therapy regimens and outcome for children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

Study	Study year	Study site	Criteria for immunosuppressant therapy	Case numbers	Antimicrobials	Immunosuppressant regimens	Outcome
Oishi et al. ⁴⁷	August 2006 to February 2008	Japan	High level of IL-18 (>1000 pg/ml)	2 (age: 5 and 8 years old)	Azithromycin or minocycline	Methylprednisolone (1 mg/kg/dose, tid)	Clinical conditions improved
Liu et al. ¹⁰	October 2015 to March 2017	Taiwan	Refractory MPP	16 (age: 2–18 years old)	Azithromycin	Methylprednisolone (1 mg/kg/dose, tid for 3 days)	Clinical conditions improved
Shan et al. ⁴¹	May 2013 to May 2015	China	Refractory MPP	151 (age: 2–14 years old)	Azithromycin	Methylprednisolone (2 mg/kg/day, for 3 days), or IVIG (400 mg/kg/day, for 3 days)	Clinical condition improved faster with immunosuppressant therapy
Yan et al. ⁵⁰	January 2012 to December 2014	China	Refractory MPP	183 (mean age: 6.20 ± 2.59 years old)	Azithromycin	Methylprednisolone (2 mg/kg/day)	Clinical conditions improved, and 80.3% cases defervesced within 72 h after steroid therapy
Inamura et al. ³⁷	April 2010 to November 2012	Japan	Refractory MPP	5 (age: 1–14 years old)	Minocycline or tosufloxacin	Methylprednisolone (1 mg/kg/day, for 5–8 days), or methylprednisolone (30 mg/kg/day, for 3 days)	Clinical conditions improved
Tamura et al. ⁴³	January 1998 to December 2006	Japan	Refractory MPP	6 (age: 3–9 years old)	Erythromycin, clindamycin, or azithromycin with or without minocycline	Methylprednisolone (30 mg/kg, qd for 3 days)	Clinical conditions improved, and all cases defervesced within 14 h after steroid therapy
You et al. ⁴²	January 2011 to December 2011	Korea	Refractory MPP	12 (age: 3–13 years old)	Clarithromycin or roxithromycin	Methylprednisolone (30 mg/kg, qd for 3 days)	Clinical conditions improved, and all cases defervesced within 2 h after steroid therapy
Sun et al. ⁴⁸	Published year 2015–2019	China	Severe pneumonia with poor general or respiratory conditions, or radiological findings	1049 (age: 9 month–12 years old)	(not mentioned)	Methylprednisolone (1–2 mg/kg, qd), or methylprednisolone (10–30 mg/kg, qd)	High-dose methylprednisolone is safe and more effective
Luo et al. ³⁸	May 2007 to May 2010	China	Refractory MPP	58 (mean age: 7.6 ± 4.5 years old)	Azithromycin	Oral prednisolone (1 mg/kg/dose, bid for 5 days)	Clinical condition improved faster with steroid therapy, and all cases defervesced within 48 h after steroid therapy

PRIMERJAVA MED NIZKIMI IN VISOKIMI ODMERKI SISTEMSKIH GLUKOKORTIKOIDOV PRI ZDRAVLJENJU SMPP/RMPP

- 13 kitajskih RCT raziskav
- Vključenih 1049 otrok

Visoki odmerki:
524 otrok

Visoki odmerki
metilprednizolona:
10-30 mg/kg TT 3-5 dni

Nizki odmerki:
525 otrok.

Nizki odmerki
metilprednizolona:
1-2 mg/kg TT 3-5 dni

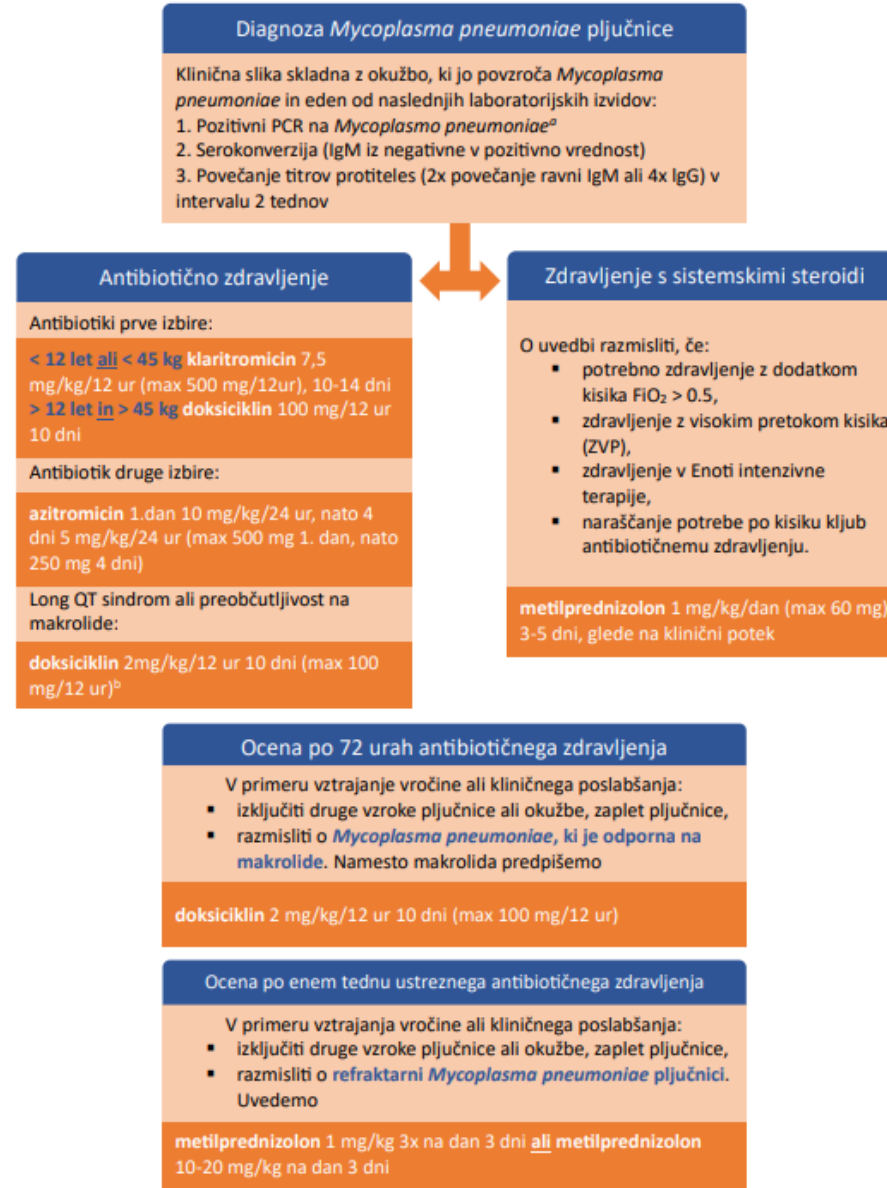
Zaključek: visoki odmerki so bili bolj učinkoviti kot nizki (klinična ocena, krajša hospitalizacija, zdravljenje z antipiretiki, patološki izivid nad pljuči, skrajšanje kašlja in izboljšanje RTG pc)

Ni bilo razlike v stranskih učinkih med obema shemama.

REFRAKTARNA MPP – ODPORNA NA KORTIKOSTEROIDE

- večina otrok z RMPP se izboljša v 48h po uvedbi nizkih (standardnih) odmerkov metilprednizolona
- pri $\approx 20\%$ otrok vročina vztraja/se ponovno pojavi po 48 urah = RMPP ODPORNA NA KS
- → metilprednizolon 4-6 mg/kg/dan $\pm$ IVIG 2g/kg v 1- 4 dneh ALI
- → pulzi metilprednizolona 30 mg/kg/dan 3 dni + menjava antibiotika
- nadaljnje raziskave: optimalni omerki ks, kombinacija imunomodulatornih zdravil z antibiotiki, optimalni čas pulzne th

Slika 1. Priporočila za obravnavo pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma pneumoniae*



^aV času epidemije okužb z *Mycoplasma pneumoniae* zadošča tesen stik z bolnikom, ki prebleva okužbo z *Mycoplasma pneumoniae*.

^bLahko se uporablja pri < 12 let, če je trajanje zdravljenja < 21 dni. (Vir: American Academy of Pediatrics. Tetracyclines. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. p.1005)

HVALA