Rezistence Mycoplasma pneumoniae k makrolidům - detekce mutací A2063G/ A2064G pomocí PCR

P. Hošek

Mycoplasma pneumoniae jako etiologické agens respiračních infekcí

Mycoplasma pneumoniae je výhradně lidský patogen, který se významně podílí na etiologii komunitně získaných respiračních infekcí, zejména u dětí, adolescentů a mladých dospělých, ačkoli se infekce mohou vyskytnout napříč všemi věkovými skupinami. Nejčastěji způsobuje faryngitidy, laryngotracheitidy, bronchitidy a atypické pneumonie, přičemž klinický obraz bývá většinou mírný až středně závažný, často s nespecifickými projevy a bez výrazné leukocytózy.. V posledních letech jsou však stále častěji hlášeny i případy těžkých pneumonií vyvolaných právě tímto patogenem [1]. K závažnějším mimoplicním komplikacím mykoplazmové infekce patří mimo jiné kožní projevy vč. Stevens-Johnsonova syndromu, pleuritida, meningoencefalitida, perikarditida, endokarditida, trombocytopenie nebo hemolytická anemie..

Mycoplasma pneumoniae je patogen, který není schopen syntetizovat peptidoglykan, díky čemuž postrádá klasickou buněčnou stěnu. Tato skutečnost má zásadní důsledky jak pro biologické vlastnosti tohoto patogenu, tak především pro terapeutické možnosti infekcí jím vyvolaných. Absence peptidoglykanové struktury totiž přispívá k jeho plastickému tvaru a schopnosti adherovat na epitel dýchacích cest a zároveň činí tento mikroorganismus přirozeně rezistentním vůči β-laktamovým a glykopeptidovým antibiotikům. Po aspiraci do dýchacích cest prochází M. pneumoniae mukociliární vrstvou sliznice a následně adheruje k povrchu epitelových buněk dýchacího traktu. Tato adheze je zprostředkována specializovanou strukturou ve tvaru terčíku, tzv. apikální adhezivní destičkou, prostřednictvím níž bakterie navazuje těsný kontakt s hostitelskými buňkami a získává z nich esenciální živiny (zejm. aminokyseliny a cholesterol). Klíčovou roli v procesu cytoadherence a virulence hrají membránové proteiny, především adhezní protein P1, který zároveň představuje nejvýznamnější antigen této bakterie [2].

Terapie respiračních infekcí mykoplazmové etiologie

Vzhledem k přirozené rezistenci na β-laktamová antibiotika se v terapii mykoplazmových infekcí využívají antibiotika, která inhibují syntézu proteinů nebo zasahují do replikace nukleové kyseliny - tetracykliny (doxycyklin), makrolidy a azalidy (azithromycin, klarithromycin) a některé fluorochinolony (moxifloxacin, levofloxacin).

Přestože se respirační infekce mykoplazmové etiologie rutinně léčí antibiotiky, objevila se v posledních letech řada přesvědčivých důkazů o tom, že podávání antibiotik u většiny komunitně získaných respiračních infekcí horních cest dýchacích nevede ke zkrácení délky onemocnění, nezlepšuje klinický obraz pacientů a nebrání vzniku komplikací. U imunokompetentních jedinců, kteří nemají závažné komorbidity, by léčba těchto infekcí měla být omezena na symptomatickou terapii [3].

Rezistence M. pneumoniae k makrolidům

Nadměrné a často empirické používání makrolidových antibiotik (zejména azithromycinu) při léčbě respiračních infekcí vytvořilo v posledních dvaceti letech silný selekční tlak na bakterie, který vedl k selekci rezistentních kmenů. Mechanismus rezistence Mycoplasma pneumoniae k makrolidovým antibiotikům spočívá ve spontánních bodových mutacích v genu pro 23S ribozomální RNA, konkrétně v doméně V, která tvoří součást vazebného místa pro makrolidy v 50S podjednotce ribozomu. Nejčastější jsou mutace A2063G a A2064G - substituce adenosinu v pozici 2063 nebo 2064 na guanin. Touto substitucí dojde k narušení struktury vazebného místa, což má za následek neúčinnost antibiotika i přes jeho dostatečnou koncentraci. Kromě těchto dvou nejčastějších mutací byly však u rezistentních kmenů popsány i další, méně frekventované substituce (napři. A2067G, C2617G), jejichž dopad na úroveň rezistence a klinický význam zatím nejsou přesně charakterizovány [4].

Rezistentní kmen má v prostředí s antibiotikem selektivní výhodu. Zatímco kmeny citlivé k antibiotiku postupně hynou, rezistentní kmeny přežívají a nerušeně se množí. Výsledkem je klonální expanze rezistentního kmene, neboť v prostředí s častým užíváním makrolidů dochází k rychlé fixaci těchto mutací. V případě M. pneumoniae to může vést k rychlé dominanci jednoho rezistentního klonu v celé komunitě (např. ve školce, nemocnici, městě), čímž se běžné infekce (např. pneumonie u dětí) stávají hůře léčitelné, protože makrolidová antibiotika selhávají. Obecně lze tedy tvrdit, že rezistence M. pneumoniae je výsledkem evoluce – ne proto, že by makrolidy bakterie mutovaly, ale proto že makrolidy dávají výhodu těm, které už mutované jsou.

Míra výskytu rezistentních kmenů M. pneumoniae se značně liší i geograficky. Nejvyšší prevalence byla zaznamenána v Asii, kde např. v Číně byla rezistence detekována u více jak 90 % kmenů. Vysokou prevalenci rezistentních kmenů udávalo i Japonsko nebo Jižní Korea. V Japonsku byl v roce 2012 podíl kmenů M. pneumoniae rezistentních k makrolidům 81,6 %, což vedlo k zavedení národních doporučení, která výrazně omezila užívání makrolidů u dětí a zavedla alternativní léčbu, zejména

fluorochinolonem – tosufloxacinem. V následujících letech se výskyt rezistentních kmenů v Japonsku skutečně snížil. V roce 2014 na 59,3 % a dále na 43,6 % v roce 2015. Tento pokles byl připisován přísnějšímu přístupu k preskripci makrolidových antibiotik, díky čemuž došlo ke snížení selekčního tlaku na bakterie. Recentní data z Osaky ovšem ukazují opětovný nárůst (ze 17,6 % v roce 2018 na 60,2 % v roce 2024), což poukazuje na dynamickou a potenciálně vratkou situaci rezistence [5, 6]. V kontrastu s vysokou prevalencí rezistentních kmenů M. pneumoniae v Asii zůstává výskyt rezistence v Evropě relativně nízký, ačkoliv i zde byly zaznamenány lokální výkyvy. Evropská data ukazují, že průměrná prevalence rezistence se pohybuje kolem 5 %, přičemž některé země, jako například Itálie, hlásí 20 % [7]. Studie provedená v severovýchodním Německu v období od listopadu 2023 do března 2024 prokázala výskyt rezistentních kmenů v 2,61 % případů, což potvrzuje dosavadní trend stabilně nízké prevalence (3,3 % v letech 2009-2012 a 3,0 % v letech 2016-2018) [8]. Ačkoliv jsou data o makrolidové rezistenci M. pneumoniae na globální úrovni k dispozici, v České republice systematická epidemiologická šetření prozatím chybí.

Výskyt rezistentních kmenů M. pneumoniae ve FNKV

Menší epidemii respiračních infekcí mykoplazmové etiologie, která proběhla na území České republiky v období od podzimu 2024 do března 2025, jsme využili k provedení jednorázové prevalenční studie zaměřené na výskyt kmenů M. pneumoniae rezistentních k makrolidům. Cílem této prevalenční studie bylo zmapovat aktuální stav rezistence v naší nemocnici a přispět k poznání lokální epidemiologické situace. Do studie bylo zařazeno celkem 30 klinických vzorků od pacientů laboratorně potvrzenou infekcí Mycoplasma pneumoniae. Pro detekci mutací A2063G a A2064G jsme použili komerčně dostupnou PCR diagnostickou soupravu Mycoplasma Pneumoniae and Marcolides-Resistant Nucleic Acid Test Kit (Fluorescent Probe-based real-time PCR Assay. Přítomnost mutací spojených s rezistencí na makrolidy byla detekována u 8 ze 30 vzorků (26,7 %), což je vyšší hodnota, než jaká je uváděna v současné evropské literatuře (cca 5 %). S ohledem na omezený počet analyzovaných vzorků je však třeba tyto výsledky interpretovat s určitou rezervou. Avšak i přes tuto limitaci mohou výsledky naší studie naznačovat existenci zvýšené lokální prevalence rezistentních kmenů. Naše výsledky současně podporují význam cíleného mikrobiologického vyšetření, zejména v případech s atypickým nebo protrahovaným průběhem onemocnění. S ohledem na zjištěný podíl rezistentních izolátů by bylo vhodné zvážit potřebu dalšího systematického sledování výskytu rezistentních kmenů Mycoplasma pneumoniae v České republice, a to včetně posílení principů racionální antibiotické terapie – především ve vztahu k makrolidům, které zůstávají v klinické praxi často používány i v případech, kde jejich indikace nemusí být jednoznačná.

Závěr

Výsledky naší jednorázové prevalenční studie naznačují, že výskyt mutací spojených s makrolidovou rezistencí u Mycoplasma pneumoniae v našem souboru není zanedbatelný. Přestože se jedná o omezený vzorek získaný v rámci lokálního šetření, pozorovaný podíl rezistentních kmenů představuje důležitý signál, který by neměl být přehlížen. Vzhledem k absenci systematicky sbíraných epidemiologických dat na celostátní úrovni může naše zjištění představovat podnět k zahájení širšího sledování výskytu této rezistence na našem území. Zkušenosti z jiných zemí, především z Japonska, ukazují, že cílené omezení makrolidové terapie a včasné nasazení alternativních antibiotik u infekcí způsobenými rezistentními kmeny může vést ke snížení selekčního tlaku a postupnému poklesu prevalence rezistence. Tyto přístupy jsou však úspěšné pouze tehdy, pokud jsou podpořeny odpovídající laboratorní diagnostikou. Molekulárně biologické metody představují klíčový nástroj nejen pro spolehlivou identifikaci M. pneumoniae, ale i pro detekci konkrétních mutací (zejména A2063G a A2064G), které jsou spojeny s rezistencí k makrolidům. Z dlouhodobého hlediska je žádoucí podporovat principy racionální antibiotické terapie na všech úrovních zdravotní péče a vytvořit robustní národní dohlížecí systém pro sledování antibiotické rezistence u M. pneumoniae. Takový komplexní přístup by mohl přispět nejen k efektivnější terapii, ale také k ochraně účinnosti makrolidů pro situace, kdy jejich použití zůstává nezastupitelné.

Literatura

1. **Cillóniz, C., Torres, A., Niederman, M., van der Eerden, M., Chalmers, J., Welte, T., et al.** 2016). Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med. 42*, 1374–1386. doi: 10.1007/s00134-016-4394-4

2. **Taylor-Robinson D.** Infectons due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 671–685.

3. **Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA;** American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatrics* 2013; 132:1146–1154.

4. **Wang G, Wu P, Tang R, Zhang W.** Global prevalence of resistance to macrolides in Mycoplasma pneumoniae: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Aug 25;77(9):2353-2363. doi: 10.1093/jac/dkac170. PMID: 35678262.

5. **Tanaka T, Oishi T, Miyata I, Wakabayashi S, Kono M, Ono S, Kato A, Fukuda Y, Saito A, Kondo E, Teranishi H, Tanaka Y, Wakabayashi T, Akaike H, Ogita S, Ohno N, Nakano T, Terada K, Ouchi K.** Macrolide-Re-

sistant Mycoplasma pneumoniae Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis*. 2017 Oct;23(10):1703-1706. doi: 10.3201/eid2310.170106. PMID: 28930026; PMCID: PMC5621555.

6. **Miyashita N, Ogata M, Fukuda N, Yamura A, Ito T.** Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection prevalence increases again in Osaka. *Respir Investig*. 2025 Jul;63(4):517- 520. doi: 10.1016/j.resinv.2025.04.009. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40267525.

7. **PRINCIPI, Nicola a Susanna ESPOSITO.** Macrolide--resistant Mycoplasma pneumoniae: its role in respiratory infection. Journal of Antimicrobial *Chemotherapy,* 2023, roč. 78, č. 5, s. 1190– 1195. DOI: 10.1093/jac/dkad064

8. **WENZEL, J. J. et al.** Prevalence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in Saxony, Germany, 2023–2024. *Infection*, 2024, roč. 52, č. 3, s. 587–592. DOI: 10.1007/s15010-024- 02336-4