

Mycoplasma-infecties bij kinderen: the odd one out

Wendy Unger, Ruben de Groot, Annemarie van Rossum

Samenvatting

De mycoplasma's behoren tot de klasse van zogeheten atypische bacteriën vanwege het ontbreken van een celwand. Dit kenmerk maakt mycoplasma's niet alleen ongevoelig voor onder meer bètalactamantibiotica, maar zorgt er ook voor dat mycoplasma's lastig zijn te diagnosticeren. Daarnaast wordt de diagnose bemoeilijkt doordat de klinische symptomen bij een mycoplasma-infectie vaak aspecifiek zijn en de huidige diagnostische testen een acute infectie bij kinderen niet kunnen onderscheiden van asymptomatisch dragerschap. Onjuist of ontijdig behandelen kan leiden tot ernstige complicaties, die veelal neurologisch van aard zijn. Daarnaast kan onterechte behandeling de ontwikkeling van antibioticaresistente stammen als gevolg hebben, wat langdurige behandeling van infecties compliceert.

In dit overzichtsartikel bespreken wij de mycoplasma's die het meest frequent luchtweginfecties kunnen veroorzaken bij zuigelingen en bij kinderen, namelijk ureaplasma en *Mycoplasma pneumoniae*, met de focus op de diagnostiek en behandeling van deze atypische bacteriën.

Summary

The mycoplasmas belong to the class of so-called atypical bacteria because of the lack of a cell wall. This characteristic makes mycoplasmas not only insensitive to beta-lactam antibiotics but also difficult to diagnose. Diagnosis is further complicated by non-specific clinical symptoms of Mycoplasma infections and by the fact that in children the current diagnostics cannot distinguish an acute infection from asymptomatic carriage. Incorrect or untimely treatment can lead to serious complications, which are often neurological in nature. In addition, unnecessary treatment may result in the development of antibiotic-resistant strains, complicating sustainable treatment of infections.

In this review article we discuss the mycoplasmas that cause the most respiratory infections in infants and in children, namely *Ureaplasma* and *Mycoplasma pneumoniae*, with the focus on the diagnosis and treatment of these atypical bacteria.

Introductie

Mycoplasma pneumoniae is sinds de introductie van de pneumokokkenvaccinatie de meest voorkomende bacteriële verwekker van pneumonie op de kindertijd.¹ *M. pneumoniae* is een van de mycoplasma's die pathogeen zijn voor mensen. Mycoplasma's vallen binnen de groep van Mollicutes ofwel 'zachtvulligen', vernoemd naar hun meest kenmerkende eigenschap, namelijk het ontbreken van een celwand. Hierdoor kunnen zij niet als grampositief of -negatief worden geclassificeerd, hoewel ze op basis van genetische studies het meeste verwantschap vertonen met de grampositieven. Door reductieve evolutie hebben deze organismen een groot deel van hun genoom verloren. Het overgebleven genoom bevat een hoog percentage geconserveerde genen, die voor identificatie van genus en stam kunnen worden gebruikt. Door de reductie van het aantal genen zijn veel metabole processen niet meer aanwezig en zijn mycoplasma's afhankelijk van nutriënten van de gastheer om te kunnen overleven. Mycoplasma's leven als het ware als parasieten en omdat zij afhankelijk zijn van hun

Erasmus University Medical Center, Rotterdam. Laboratory of Pediatrics, division Infection & Immunity. Dr. W.W.J. Unger, drs. R.C.A. de Groot. Erasmus University Medical Center - Sophia Children's Hospital, Rotterdam. Department of Pediatrics, division of Pediatric Infectious Diseases, Immunology and Rheumatology. Prof. dr. A.M.C. van Rossum. Correspondentieadres: dr. W.W.J. Unger (w.unger@erasmusmc.nl), en prof. dr. A.M.C. van Rossum (a.vanrossum@erasmusmc.nl).

gastheer zijn infecties meestal mild en/of chronisch en doden ze hun gastheer zelden. *Mycoplasma*'s behoren met hun genoom van max. 1200 kb en afmetingen tot 0,2 µm tot de kleinste zelf-replicerende organismen.

Naast *Mycoplasma pneumoniae* zijn er van de 17 soorten Mollicutes die bij de mens kunnen voorkomen, nog vier anderen pathogeen en verantwoordelijk voor de meeste klinisch relevante infecties, namelijk *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* en *Ureaplasma parvum*.

In dit artikel bespreken wij de mycoplasma's die infecties veroorzaken bij zuigelingen (*ureaplasma*) en bij kinderen (*M. pneumoniae*), met de focus op de diagnostiek van deze atypische bacteriën om sneller de juiste behandeling te kunnen bieden, verergering van de symptomen te voorkomen en ontwikkeling van antibioticaresistentie te beperken.

Epidemiologie

M. pneumoniae

M. pneumoniae verheft zich in epidemieën die zich eens in de drie tot zeven jaar herhalen. Mogelijk wordt dit patroon veroorzaakt door een wisseling in *M. pneumoniae*-subtype. Er kunnen op moleculaire gronden twee subtypen onderscheiden worden, type 1 en 2, maar hiertussen bestaan geen klinische verschillen. De belangrijkste presentaties van *M. pneumoniae* zijn luchtweginfecties, neurologische en mucocutane manifestaties.

Het belang van *M. pneumoniae* als verwekker van onderste luchtweginfecties verschilt sterk per leeftijdscategorie. *M. pneumoniae* wordt gevonden bij 16 procent van de schoolgaande kinderen opgenomen voor pneumonie, en bij 23 procent van de adolescenten.¹ Ook bij jongvolwassenen zonder medische voorgeschiedenis is *M. pneumoniae* een belangrijke verwekker. Bij kinderen jonger dan vijf jaar oud komt *M. pneumoniae* in absolute aantallen evenveel voor als bij schoolgaande kinderen. Echter, omdat op deze leeftijd virusinfecties zeer vaak voorkomen zijn de relatieve aantallen veel lager: bij twee tot vijf procent van de pneumonieën in deze groep wordt *M. pneumoniae* gevonden. Antistofdeficiënties zoals common variabele immuundeficiëntie (CVID)

verhogen de kans op ernstige luchtweginfecties door *M. pneumoniae*.²

Naast luchtweginfecties zijn diverse neurologische aandoeningen, zoals encefalitis en het guillain-barrésyndroom, geassocieerd met *M. pneumoniae*-infecties. Van de patiënten met een acuut neurologisch beeld met koorts is vijf tot tien procent positief voor *M. pneumoniae*.³ Uit een recente studie naar de rol van *M. pneumoniae* in het guillain-barrésyndroom blijkt dat *M. pneumoniae*-specifieke IgG-antistoffen bij 58 procent van de kinderen met het guillain-barrésyndroom kunnen worden aangetoond en bij slechts 19 procent van de controlepersonen.⁴

Tijdens *M. pneumoniae*-infecties komt aspecifiek exantheem frequent voor. Specifiekere mucocutane uitingen zijn *M. pneumoniae*-geassocieerde mucositis (MPAM) en stevens-johnsonsyndroom (SJS). In ziektebeschrijvingen wordt bij maximaal 58 procent van de kinderen met SJS dit ziektebeeld toegeschreven aan *M. pneumoniae*.⁵

Diverse andere uitingen die beschreven worden bij een *M. pneumoniae*-infectie, zoals pericarditis en artritis, zijn zeldzaam, waardoor er geen betrouwbare incidentiecijfers zijn te geven.⁶

Ureaplasma

Ureaplasma's komen bij 40 tot 80 procent van de vrouwen asymptomatisch voor in de slijmvliezen van het urogenitaal kanaal.⁷ Sinds 2002 worden de bij de mens voorkomende *ureaplasma*'s op basis van significante genetische verschillen onderverdeeld in twee soorten: *U. urealyticum* (serovars 2,4,5,7-13) en *U. parvum* (serovars 1,3,6,14), die met moleculaire technieken van elkaar worden onderscheiden.⁸ In het urogenitaal stelsel van vrouwen worden de *ureaplasma*'s beschouwd als commensalen, waarbij *U. parvum* vaker wordt gevonden dan *U. urealyticum*.⁹ Bij zwangere vrouwen, zuigelingen en immuungecompromiteerden wordt *ureaplasma* nu echter ook als pathogeen beschouwd. *Ureaplasma*'s zijn in hoge aantallen aangetroffen gedurende chorioamnionitis in de placenta en in het vruchtwater.⁹ Verticale transmissie van *ureaplasma* op het kind kan ofwel *in utero* ofwel bij de geboorte

gebeuren. De mate van verticale transmissie varieert van 18 tot 88 procent, is omgekeerd evenredig met de zwangerschapsduur, en leidt tot kolonisatie van de luchtwegen bij de neonat. Met name bij zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht wordt ureaplasma-kolonisatie waargenomen: 20 tot 45 procent is langdurig positief.⁹ Ten opzichte van kortstondige kolonisatie wordt het langdurig aantonen van het organisme in een tracheaal aspiraats bij zuigelingen als infectie beschouwd. De aanwezigheid van ureaplasma in de luchtwegen van neonaten kan leiden tot longontsteking of longschade, en is geassocieerd met het ontwikkelen van bronchopulmonale dysplasie (BPD).^{10,11}

Kleine studies naar de behandeling van ureaplasma-infectie laten echter geen verbetering van BPD zien.¹² Het is niet bekend waarom behandeling van een ureaplasma-infectie van de neonat vaak geen verbetering lijkt te geven. Het uitblijven van effect bij de behandeling van een ureaplasma-infectie zou verklaard kunnen worden doordat andere factoren het ontstaan van BPD hebbenuitgelokt¹³ (waaronder pre-eclampsie, genetische factoren, surfactansdeficiëntie of -disfunctie). Een andere verklaring is dat de interventie te laat komt, omdat de schade en de verstoorde longontwikkeling door inflammatie al intra-uterien of direct postnataal begonnen is. Daarnaast kan de correlatie tussen ureaplasma en BPD ook het gevolg zijn van een omgekeerd causaal verband; kinderen met BPD zouden gevoeliger kunnen zijn voor het oplopen van een ureaplasma-infectie.

Ureaplasma-kolonisatie van de luchtwegen is geassocieerd met invasieve ziekte. De incidentie van ureaplasma in navelstrengbloed van zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht is 17 procent en wordt geassocieerd met markers van ontsteking, zoals IL-1 β .¹⁴ Diverse studies beschrijven ureaplasmapositieve kweken van hersenvocht (CSF).^{15,16} In een grote prospectieve studie op een cohort zuigelingen met een zeer laag geboortegewicht werden ureaplasmasoorten bij 23 procent van deze zuigelingen in serum en/of CSF aangetoond,¹⁷ wat suggereert dat ureaplasma's in de bloedbaan terecht kunnen komen en de onrijpe bloed-hersenbarrière

passeren.

Pathogenese

M. pneumoniae

M. pneumoniae koloniseert de bovenste luchtwegen. Tijdens kolonisatie hecht *M. pneumoniae* zich aan het luchtwegepitheel om aan de mucociliaire klaring te ontsnappen en om toegang tot nutriënten te krijgen. Kolonisatie in de bovenste luchtwegen is asymptomatisch, maar kan aanleiding geven tot bovensteluchtweginfecties. Bovendien vormen de koloniserende *M. pneumoniae*-cellen een reservoir voor aerogene transmissie, wat kan leiden tot ondersteluchtweginfecties. Horizontale transmissie vindt regelmatig plaats in gezinnen, instellingen voor gehandicaptenzorg en onder rekruten op kazernes. Het doorbreken van de basaalmembraan markeert infectie en leidt tot rekrutering van leukocyten, zoals monocyten en neutrofielen. Weefselschade ontstaat door direct cytopathische effecten van *M. pneumoniae* door bijvoorbeeld toxineproductie, maar mogelijk ook door een overreactie van het immuunsysteem.

Ook herinfecties met *M. pneumoniae* kunnen voorkomen. Of dit gebeurt vanwege langdurige mycoplasma-kolonisatie van de luchtwegen, zoals bij individuen met immuundeficiënties, is nog onduidelijk.¹⁸

Neurologische manifestaties *M. pneumoniae*

De neurologische aandoeningen die worden veroorzaakt door *M. pneumoniae* kunnen zich al manifesteren ten tijde van de luchtweginfectie, typisch in de eerste vijf tot zeven dagen. In dit geval is er sprake van een bacteriëmie, met daarna een direct effect op het brein,¹⁹ waarbij encefalitis de meest ernstige complicatie is. Daarnaast kunnen neurologische manifestaties zich ongeveer 14 dagen na de primaire luchtweginfectie presenteren. Deze late manifestaties zijn in het algemeen antistofgemedeerd. Zo is er bijvoorbeeld bij het guillain-barrésyndroom sprake van anti-*M. pneumoniae*-antistoffen die kruisreageren met myeline.²⁰ Dit onderscheid tussen vroege en late manifestaties heeft consequenties voor de diagnostiek en de behandeling. Voor behandeling van vroege manifestaties wordt in het algemeen doxycycline aanbevolen vanwege de goede penetratie van het centraal zenuwstelsel, terwijl voor de late manifestaties, die het gevolg zijn van kruisreagerende antistoffen, intraveneus

gammaglobuline wordt aanbevolen.

Ureaplasma

Net als mycoplasma's hechten ureaplasma's aan cellen van de gastheer. De cytoadherentie van ureaplasma is, in tegenstelling tot die van *M. pneumoniae*, echter niet in detail onderzocht en de betrokken adhesiemoleculen zijn nog onbekend. Ureaplasma's hebben een aantal virulentiefactoren:

- ammonium, vrijgekomen bij de hydrolyse van ureum, kan met water het ammoniumhydroxide vormen, dat schade en inflammatie in de mucosa veroorzaakt;
- het serine/treoninekinase en proteïnefosfatase (STK/STP), dat leidt tot vorming van waterstofperoxide en dat membraanschade bij gastheercellen induceert;
- en het immunogene lipoproteïne multiple banded antigen (MBA).²¹ MBA kan in grootte variëren; data uit proefdierstudies suggereren echter dat niet de grootte van het MBA maar de immuunrespons van de gastheer de pathogeniciteit van ureaplasma bepaalt.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat ureaplasma's op verschillende manieren de afweermechanismen van de gastheercel onderdrukken, zoals via productie van een biofilm of epigenetische modificatie van genen betrokken bij afweer,²² wat kan leiden tot chronische ontsteking.

Hoewel ureaplasma's in het urogenitaalstelsel in het algemeen als commensalen worden beschouwd, is er toenemend bewijs dat deze micro-organismen niet alleen onschadelijk zijn. Deze bacteriën kunnen zich vanuit de cervix opwaarts verplaatsen naar de baarmoeder en eileiders en daar subklinische infecties veroorzaken. Bij een zwangerschap kunnen ureaplasma chorioamnionitis en intra-uterine infecties induceren, die klinisch meestal asymptomatisch verlopen. Om dit vast te stellen is het tijdstip in de zwangerschap waarop vruchtwater- of placentamonsters worden geanalyseerd van belang: 67 procent van de preterme zwangerschappen tonen een polymicrobiële infectie (vaak ureaplasma en een ander micro-organisme). Bij 90 procent van de infecties in laat-preterme en terme placenta's wordt echter slechts één enkel micro-organisme aangetroffen, waarbij ureaplasma, en in het bijzonder *U.*

parvum, het meest wordt aangetroffen. Hierdoor wordt ureaplasma geassocieerd met histologische chorioamnionitis.²³ Additioneel bewijs voor een oorzakelijk verband tussen ureaplasma en chorioamnionitis komt uit proefdierstudies waarbij intra-uteriene injectie van klinische *U. parvum*-isolaten een infiltraat laat zien van leukocyten en een verhoging van ontstekingsmediatoren in het vruchtwater en vroeggeboorte induceerde kenmerken van acute chorioamnionitis.^{24,25} De precieze rol van ureaplasma bij het ontstaan van chorioamnionitis is niet duidelijk, omdat niet alle vrouwen die besmet zijn met ureaplasma, chorioamnionitis ontwikkelen. Verschillen kunnen worden toegeschreven aan de genetische achtergrond van de gastheer.

Uit een aantal studies blijkt dat de aanwezigheid van maternale en/of foetale anti-ureaplasma-antilichamen een hoger risico op zwangerschapscomplicaties en neonatale aandoeningen veroorzaakt. Dit is ongeacht de virulentie van een ureaplasma,²¹ wat suggereert dat de immuunreactie op ureaplasma-infecties de pathogenese van chorioamnionitis beïnvloedt.

Een langdurige infectie van het vruchtwater met ureaplasma kan resulteren in een congenitale luchtweginfectie of pneumonie. Aanwijzingen hiervoor zijn detectie van ureaplasma in 35 procent van de tracheale en nasofaryngeale aspiraten van neonaten en specifiek IgM in serum. Daarnaast komen inflammatie en schade van het longweefsel bij deze ureaplasmapositieve neonaten twee keer vaker voor dan bij ureaplasmanegatieve neonaten.²⁶ Ureaplasma-infectie van de ontwikkelende long is met name bij schapen en primaten bestudeerd. Binnen drie dagen na intra-amniotische injectie van ureaplasma is er ontstekingsinfiltraat in de foetale long detecteerbaar. Deze ontsteking is mild van aard en zou op een röntgenfoto niet waarneembaar zijn.²⁷ Bij deze milde longontsteking worden significante toenames in surfactant en longgasvolumes geobserveerd. Hoewel deze effecten op de longfysiologie overeenkomen met klinische longrijping, vertegenwoordigen ze waarschijnlijk dysmatuuratie, wat blijkt uit de verminderde elastische foci en toename in gladde spieren rond bronchiolen, longslagader en arteriolen.²⁷ De bevindingen in deze dierstudies komen overeen met de

longpathologie beschreven in een beperkt aantal studies bij mensen: ook in autopsie verkregen longweefsel van met ureaplasma geïnfecteerde, te vroeg geboren kinderen werden een verhoogde longfibrose, elastische vezelophoping en gladdespieractine waargenomen. Deze veranderingen in elastine en glad spierweefsel zijn vergelijkbaar met die gemeld voor zuigelingen met BPD.²⁷

Er zijn nauwelijks studies naar de pathogenese van de ureaplasma-geïnduceerde neurologische aandoeningen en deze worden daarom hier niet verder besproken.

Microbiologische diagnostiek

Omdat *M. pneumoniae* en ureaplasma een celwand missen en vatbaar zijn voor uitdroging en warmte, moeten (endo)tracheale of nasofaryngeale (NP) aspiraten of NP-swabs direct in medium worden geplaatst. Een goede afname en bewaring van monsters is essentieel om fout-negatieve resultaten te voorkomen.

M. pneumoniae

De zogeheten gouden standaard om een *M. pneumoniae*-infectie vast te stellen is een viervoudige stijging van het specifieke IgG wanneer titers in sera uit de acute en convalescente fase worden vergeleken. Deze gouden standaard kan daarom alleen retrospectief worden vastgesteld en is dus niet geschikt voor diagnostiek in een klinisch relevant tijdsbestek.

Een bacteriële kweek van *M. pneumoniae* vereist speciale kweekmedia, is arbeidsintensief, tijdrovend en weinig sensitief. Vanwege de trage groei (een verdubbelingstijd van ongeveer 6 uur) duurt het minimaal twee weken voor kolonies zichtbaar worden. Deze methode is dus ongeschikt voor reguliere diagnostiek van *M. pneumoniae*. Gramkleuring is niet zinvol aangezien *M. pneumoniae* geen celwand heeft.

Moleculaire technieken zoals qPCR zijn vele malen gevoeliger, sneller en specifiekere dan kweek. qPCR heeft daarom vaak de voorkeur als diagnostische test. Hiervoor wordt neusswab of keelwat of, in geval van neonaten, tracheaal of nasofaryngeaal aspiraats, gebruikt als uitgangsmateriaal. Voor *M. pneumoniae* differentieert het aantonen van de aanwezigheid van de bacterie in de bovenste luchtwegen van kinderen niet tussen infectie en asymptomatisch dragerschap.

Asymptomatisch *M. pneumoniae*-dragerschap komt voor bij 10 tot 20 procent van de kinderen.²⁸ Een positieve qPCR op een monster uit de bovenste luchtwegen van kinderen bewijst dan ook niet dat *M. pneumoniae* de verwekker van de pneumonie is. Ook biedt de Ct-waarde geen onderscheidend vermogen: uit een recente studie op een gedefinieerd cohort van *Mp*-pneumoniepatiënten en asymptomatische *Mp*-dragers blijkt dat Ct-waarden in monsters van *Mp*-pneumoniepatiënten grotendeels overlappen met die in monsters van asymptomatische dragers. Voor een individuele patiënt is het daardoor niet mogelijk om op basis van de Ct-waarde een diagnose te stellen.

Een negatieve PCR sluit *M. pneumoniae* uiteraard wel uit. Hoewel er geen grote studies zijn die de diagnostische waarde van qPCR op een bronchoalveolair spoelsel evalueren, wordt een positieve PCR op materiaal verkregen door middel van bronchoalveolaire spoelen als suggestief voor *M. pneumoniae*-infectie beschouwd. Vanwege de invasieve procedure die nodig is om een monster uit de lagere luchtwegen van kinderen met een longontsteking te verkrijgen, zijn monsters van de infectiehaard in het algemeen echter niet beschikbaar.²⁹

Voor *M. pneumoniae* kan serologisch onderzoek van toegevoegde waarde zijn. Positieve testen voor specifiek IgM en IgG komen echter ook voor bij respectievelijk 20 en 50 procent van de gezonde kinderen²⁸ en moeten dus met zorg worden geïnterpreteerd. Specifieke IgG-antistoffen zijn nog tot vier jaar na infectie detecteerbaar, dus lage IgG-titers duiden óf op het begin van een acute infectie óf op een eerdere infectie. *M. pneumoniae*-specifieke IgM-titers hoger dan 1 op de 128 zijn wel suggestief voor een acute *M. pneumoniae*-infectie. Als een patiënt al eens eerder een *M. pneumoniae*-infectie heeft doorgemaakt zal het *M. pneumoniae*-specifiek IgM echter minder sterk zijn verhoogd.

Concluderend kan worden gezegd dat er behoefte is aan een minimaal invasieve, snelle diagnostische test die differentieert tussen dragerschap en veroorzaker van een symptomatische infectie.

Ureaplasma

Voor detectie van ureaplasma is kweek de gouden standaard. Ureaplasma's groeien niet alleen

sneller dan *M. pneumoniae* maar onderscheiden zich ook door het bezit van urease. Met dit enzym wordt ureum in het kweekmedium gehydrolyseerd tot ammoniak. In suspensiekweken wordt een kleuromslag van het medium, als gevolg van alkaliseren, geïdentificeerd. Op agar met ureaplasma-selectief medium groeien ureaplasma's als typische goudbruine kolonies. Groei kan al na 24 tot 48 uur incubatie worden gedetecteerd, maar resultaten kunnen tot 7 dagen duren. Er zijn weinig laboratoria met expertise op het gebied van ureaplasma-kweken.

Net als voor *M. pneumoniae* is een gramkleuring niet zinvol aangezien ureaplasma 0,2 micrometer groot zijn en geen celwand hebben.

Serotypering van ureaplasma voor diagnostische doeleinden kan van beperkte waarde zijn, omdat veel isolaten, voornamelijk *U. urealyticum*, meerdere serovars bevatten. Het is niet te onderscheiden of een isolaat uit een mix van meerdere serovars bestaat of uit zogeheten hybriden: een enkel organisme dat markers van meerdere serovars tot expressie brengt na horizontale genoverdracht.

Voor detectie van ureaplasma zijn ook diagnostische kits beschikbaar. Op basis van colorimetrische assays kan de aanwezigheid van ureaplasma worden gedetecteerd en gekwantificeerd en kan de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen worden getest. Deze kits kunnen geen onderscheid tussen de ureaplasmasoorten maken. Hoewel deze assays, net als kweek, levende organismen detecteren is de sensitiviteit lager dan van PCR, maar de detectietijd is korter en er is minder gespecialiseerd personeel nodig dan voor kweek.

De huidige diagnostische methoden hebben dus de nodige beperkingen en de uitkomsten moeten in de context van de patiënt worden geïnterpreteerd. Innovatieve diagnostiek die het onderscheid kan maken tussen dragerschap en infectie is een actief veld van onderzoek. In de huidige situatie kan alleen de waarschijnlijkheidsdiagnose mycoplasma-infectie worden gesteld door alle klinische gegevens, zoals de leeftijd van de patiënt, de symptomen en de testuitslagen (waaronder PCR, infectieparameters in het bloed, thoraxfoto) te combineren.

De klinische presentatie van *M. pneumoniae*-luchtweginfecties lijkt erg op die van virale infecties en kan daardoor meestal niet onderscheiden worden op basis van de klinische karakteristieken (hoesten, al dan niet gepaard gaand met koorts en algehele malaise). Koorts die langer dan drie tot vier dagen duurt, relatief lage infectieparameters en het uitblijven van een reactie op amoxicilline kunnen een reden zijn tot verdenking op *M. pneumoniae* als verwekker van de luchtweginfectie. Het maken van specifieke aanbevelingen voor diagnostiek naar ureaplasma is nog niet mogelijk omdat de klinische presentatie van ureaplasma-infecties bij neonaten nog niet volledig is beschreven.

Therapie

Het ontbreken van een celwand zorgt ervoor dat *M. pneumoniae* en ureaplasma inherent ongevoelig zijn voor bètalactam- en glycopeptideantibiotica, die op de celwand ingrijpen. Daarnaast zijn sulfonamiden ineffectief omdat deze bacteriën geen foliumzuur synthetiseren. Macroliden zijn de eerste keuze bij luchtweginfecties vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel en de zeer lage MIC's. Tetracyclines zijn bij jonge kinderen geassocieerd met tandverkleuring en, net als chinolonen, met kraakbeenafwijkingen. Bij luchtweginfecties bij kinderen onder de 8 jaar zijn deze twee groepen antibiotica daarom gecontra-indiceerd. Boven de 8 jaar is doxycycline ook een goede eerste keuze. Bij encefalitis heeft doxycycline de voorkeur vanwege slechte penetratie in het centraal zenuwstelsel van de meeste macroliden.

Vanwege genoemde bijwerkingen van tetracyclines en chinolonen, alsook het zogeheten 'grey baby syndroom' geassocieerd met chlooramfenicol, zijn macroliden daarom ook eerste keuze voor behandeling van ureaplasma-infecties tijdens zwangerschap. In tegenstelling tot azitromycine passeert erytromycine de placenta slecht. Azitromycine zou voorlopig een eerste keuze voor deze indicatie zijn. Een belangrijke complicerende factor is het feit dat de meeste gevallen van chorioamnionitis klinisch asymptomatisch zijn en pas retrospectief positief worden gediagnosticeerd.

Behandeling van neonatale ureaplasma-infecties wordt bemoeilijkt doordat de dosis en behandelingsduur met macroliden nog beter moet worden

onderzocht. Uit klinische trials blijkt dat erytromycine geen effect heeft op preventie van BPD-ontwikkeling.³⁰ In proefdieren werd een beter effect bereikt met azitromycine, maar een dosisregime voor behandeling van neonaten ontbreekt nog.

Macrolideresistentie bij *M. pneumoniae* komt voor bij 80 tot 90 procent van de isolaten in Oost-Azië.³¹ In andere West-Europese landen gaat het om percentages van 5 tot 15 procent.³¹ Resistentie tegen tetracyclines en quinolonen voor *M. pneumoniae* is nog niet beschreven, maar kan *in vitro* onder antibiotische druk wel worden geïnduceerd. Daarentegen wordt macrolideresistentie bij ureaplasma bij 46 tot 85 procent van de infecties wereldwijd waargenomen, behalve in het Verenigd Koninkrijk (0 tot 2 procent) en Kroatië (0 tot 7 procent).³² Daarnaast zijn tetracyclineon gevoeligheid, met hoogste prevalentie in China (53 tot 88 procent), en fluorochinolone gevoeligheid, met hoogste prevalentie in Zuid-Afrika (73 procent), USA (34 procent) en Cuba (31 procent), beschreven voor ureaplasma. Er zijn geen recente cijfers over macrolideresistentie bij *M. pneumoniae* en ureaplasma in Nederland.

Bij een gedeelte van de patiënten staat de immunopathologie meer op de voorgrond dan de directe cytotoxische effect van *M. pneumoniae*. Er lijkt daarom een rationale voor immuunmodulerende therapie. Bij refractaire *M. pneumoniae*-pneumonie kan een kuur (methyl)prednison en/of intraveneuze immunoglobuline-suppletie worden overwogen. Diverse kleine studies laten hiervan een effect zien, maar grotere studies zijn nog niet gedaan. De duur van dergelijk kuren loopt in de literatuur uiteen van 3 tot 14 dagen.

Conclusie

M. pneumoniae en ureaplasma zijn atypische bacteriën. *M. pneumoniae* leidt meestal tot een milde, zelflimiterende luchtweginfectie, maar kan ook tot ernstige infecties en para-infectieuze problemen leiden op basis van kruisreagerende antistoffen. Ureaplasma is geassocieerd met chorioamnionitis en de ontwikkeling van BPD bij de neonat. De huidige diagnostiek maakt voor beide pathogenen geen onderscheid tussen de aanwezigheid in asymptomatisch dragerschap en in veroorzaker van klinische infectie. Kennis van de pathogenese van de diverse uitingen van een *M.*

pneumoniae- of ureaplasma-infectie is essentieel voor een correcte interpretatie van de diagnostiek en voor het instellen van een adequate therapie.

Dankbetuiging

S.E. Estevão, A.C.J.M. de Bruijn en T. Hoogenboezem. R. de Groot is ondersteund door Stichting Sophia Research Fonds, grant S15-33.

Referenties

1. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372:835-45.
2. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, et al. Increased susceptibility to Mycoplasma infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1986;80:590-4.
3. Lind K, Zoffmann H, Larsen SO, Jessen O. Mycoplasma pneumoniae infection associated with affection of the central nervous system. *Acta Med Scand*. 1979;205:325-32.
4. Meyer Sauter PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, et al. Mycoplasma pneumoniae triggering the Guillain-Barre syndrome: A case-control study. *Ann Neurol*. 2016; 80:566-80.
5. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;83:347-52.
6. de Groot RCA, Meyer Sauter PM, Unger WWJ, van Rossum AMC. Things that could be Mycoplasma pneumoniae. *J Infect*. 2017;74 Suppl 1:S95-S100.
7. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, et al. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:69-87.
8. Kong F, James G, Ma Z, et al. Phylogenetic analysis of Ureaplasma urealyticum—support for the establishment of a new species, Ureaplasma parvum. *Int J Syst Bacteriol*. 1999;49:1879-89.
9. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 2014;99:F87-92.
10. Wang EL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of Ureaplasma urealyticum colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr*. 1995;127:640-4.
11. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1033-9.
12. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L, et al. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 1998;78:F10.
13. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018;16:36.
14. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:43.e1-e5.
15. Waites KB, Crouse DT, Nelson KG, et al. Chronic Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections of central nervous system in preterm infants. *Lancet*. 1988;2:17-21.

16. Heggie AD, Jacobs MR, Butler VT, Baley JE, Boxerbaum B. Frequency and significance of isolation of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* from cerebrospinal fluid and tracheal aspirate specimens from low birth weight infants. *J Pediatr*. 1994;124:956-61.
17. Viscardi RM, Hashmi N, GW Gross, et al. Incidence of invasive *Ureaplasma* in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2008;28:759-65.
18. Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, van der Nat H, et al. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis*. 2001;183:675-78.
19. Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front Microbiol*. 2016;7:23.
20. Meyer Sauter PM, Roodbol J, Hackenberg A, et al. Severe childhood Guillain-Barre syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case series. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20:72-8.
21. Sweeny EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The Human *Ureaplasma* Species as Causative Agents of Chorioamnionitis *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:349-79.
22. Xiao L, Crabb DM, Dai Yet al. Suppression of antimicrobial peptide expression by *Ureaplasma* species. *Infect Immun*. 2014;82:1657-65.
23. Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, et al. Placental infection with *Ureaplasma* species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants. *J Infect Dis*. 2016;213:1340-7.
24. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT, et al. Effects of antenatal colonization with *Ureaplasma urealyticum* on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res*. 2003;54:797-807.
25. Sentharamakannan P, Presicce P, Rueda CM, et al. Intraamniotic *Ureaplasma parvum* induced maternal and fetal inflammation and immune responses in rhesus macaque. *J Infect Dis*. 2016;214:1597-604.
26. Viscardi RM, Manimtim WM, Sun CCJ, et al. Lung pathology in premature infants with *Ureaplasma urealytica* infection. *Ped Dev Pathol*. 2002;5:141-50.
27. Collins JJ, Kallapur SG, Knox CL, et al. Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;299:L852-60.
28. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013;10(5):e1001444.
29. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
30. Jonsson B, Rylander M, Faxelius G. *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates. *Acta Paediatr*. 1998;87:1079-84.
31. Meyer Sauter PM, Unger WW, Nadal D, et al. Infection with and Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Front Microbiol*. 2016;7:329.
32. Beeton ML and Spiller OB. Antibiotic resistance among *Ureaplasma* spp. isolates: cause for concern? *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:330-7.