

A hordozott pneumococcusok szerotípusainak drasztikus változása a megnövekedett átoltottság hatására hazánkban

Tóthpál Adrienn ■ Dobay Orsolya dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

A pneumococcus elleni konjugált védőoltás 2009 áprilisában Magyarországon bekerült az önkéntes oltások közé, és ezzel ugrásszerűen megnőtt az átoltottság. Számolni kell azonban azzal a veszéllyel, hogy az oltás következményeként az eddigi szerotípusok lecserélődnek. *Célok:* A Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében három éve gyűjtik és vizsgálják az óvodásoktól származó orrmintákat. A dolgozatban az alacsony, illetve magas szintű átoltottsággal rendelkező gyerekcsoportokat hasonlították össze. *Anyagok és módszerek:* 2009 óta 854 óvodást vizsgáltak az ország különböző területein lévő 20 óvodából. Meghatározták a hordozott törzsek szerotípusait, antibiotikum-érzékenységét és genetikai rokonságukat. *Eredmények:* A hordozott törzsek száma 324, a hordozási arány 37,94% volt. A törzsek a legtöbb antibiotikumra érzékenynek bizonyultak, kivéve a makrolidokat. Az oltott populációban a vakcinaszerotípusok határozott visszaszorulását tapasztalták a kezdeti 78,85%-ról 35,30%-ra. *Következtetések:* A szerzők véleménye szerint az eredmények a vakcina hatékonyságát tükrözik, és hangsúlyozzák a pneumococcus elleni oltási program szükségességét, illetve a vakcina kötelező oltások közé történő besorolását. Orv. Hetil., 2012, 153, 1031–1034.

Kulcsszavak: pneumococcus, védőoltások, hordozás, szerotípusok, antibiotikum

Drastic changes in serotypes of carried pneumococci due to an increased vaccination rate in Hungary

Introduction of the conjugate pneumococcal vaccine into the voluntary childhood vaccine program in Hungary in April 2009 resulted in a sharp increase of the vaccination rate. However, changes in serotypes as a consequence of vaccination should be considered. *Aims:* The aim of the authors was to compare pneumococci isolated from children with high-level and low-level vaccination rates. *Methods:* Nasal specimens from 854 children attending 20 nurseries at various locations in Hungary have been collected since 2009. The serotypes, antibiotic susceptibility and genetic relatedness of the isolated pneumococci were determined. *Results:* 324 strains were isolated, and the carriage rate was 37.94%. The strains were sensitive to most antibiotics, except for macrolides. A definite suppression of vaccine types was detected during these 3 years, from the initial 78.85% to 35.30%. *Conclusions:* The authors conclude that the results reflect the efficacy of the vaccine, which underlines the need for the inclusion of pneumococcal vaccine into the list of obligatory vaccines. Orv. Hetil., 2012, 153, 1031–1034.

Keywords: pneumococcus, vaccination, carriage, serotypes, antibiotics

(Beérkezett: 2012. február 22.; elfogadva: 2012. május 4.)

A *Streptococcus pneumoniae* által okozott fertőzések világszerte közel egymillió öt év alatti kisgyerek haláláért felelősek [1]. A fertőzés legfőbb forrásai azok a közösségbe járó óvodás korú gyerekek, akik az orrgaratjukban

tünetmentesen hordozzák a baktériumot [2, 3]. Amikor az egyensúly megbomlik a gazdaszervezet és a patogén kórokozó között, a baktérium a szomszédos nyálkahártyákra vagy akár még tovább terjedhet, olyan fertőzése-

ket kialakítva, mint a sinusitis, otitis media vagy lobaris pneumonia. Súlyos esetben a véráramba kerülve szepszist és meningitist is okozhat [4].

A pneumococcus legfontosabb antigénje a poliszacharid tok, aminek alapján ma már 93 különböző szerotípust különböztetünk meg [5, 6]. A védőoltások ebből a 93-ból a 7 (Prevenar; PCV-7), 13 (PCV-13), illetve 23 (Pneumovax; PS-23) leggyakoribb tisztított tok poliszacharidot tartalmaznak. Az első két esetben fehérjével konjugált formában (ezzel lehet a kisgyerekeket vakcinálni), a Pneumovax esetében azonban csak a tisztított tokot. Magyarországon 2005 óta elérhető a PCV-7, amely 2009 áprilisában került be az önkéntes védőoltások közé, majd 2010 augusztusában ezt felváltotta a PCV-13. A védőoltások részletes leírása korábban már bemutatásra került [7].

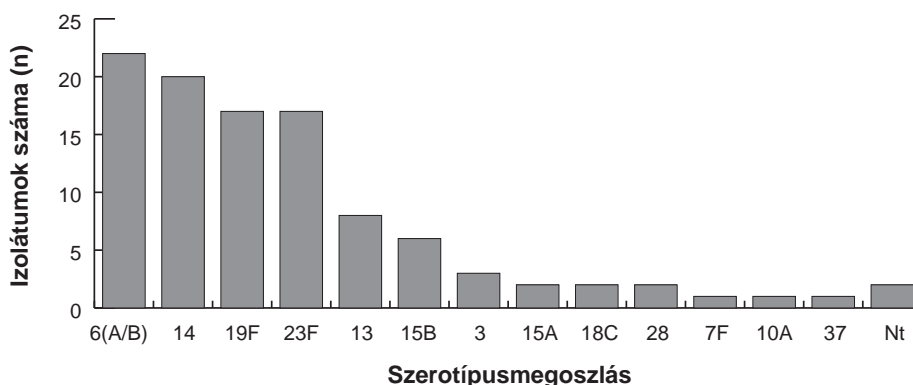
Anyagok és módszerek

2009 márciusa óta 20 óvodában összesen 854 gyermektől származó orrmintát vizsgáltunk. A mintavétel steril mintavevő pálcával történt az egyik orrlyukból. A mintákat aktív szenes transzportközegben 24 órán belül a laboratóriumba szállítottuk és véres agarra oltottuk. Pneumococcut 324 esetben sikerült izolálnunk

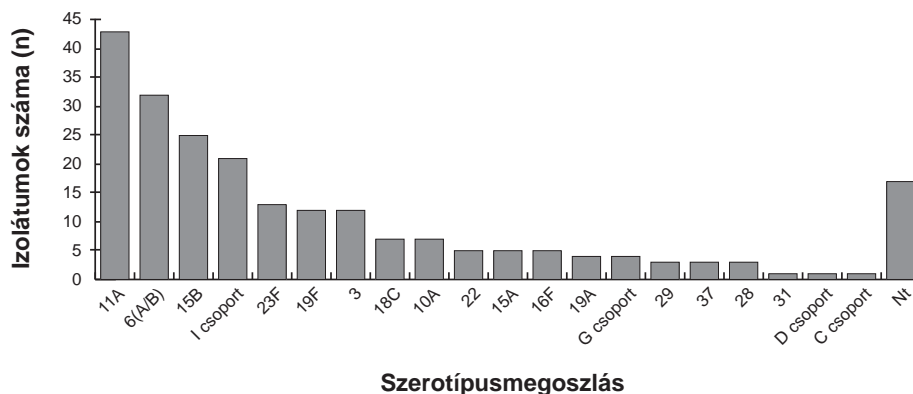
a mintából, amelyeket a szokásos rutindiagnosztikai módszereken kívül PCR-rel is azonosítottunk [8, 9]. A szerotípus-meghatározásokat tárgylemez latexagglutináció (Pneumotest Latex Kit, Statens Serums Institute, Koppenhága, Dánia) és PCR kombinációjával végeztük. Az antibiotikum-érzékenységet agarhígításos módszerrel határoztuk meg az EUCAST ajánlás alapján [10], a törzsek genetikai rokonságát pulsed-field gélelektroforézissel (PFGE) vizsgáltuk.

Eredmények

A 854 gyermekből 324 esetben izoláltunk pneumococcut (37,94%). Sok gyermeknél szintenyészetben nőtt ki a baktérium, sokuknál pedig csak pár telepet találtunk. Az esetek egy részében *Staphylococcus aureussal* együtt fordult elő a pneumococcus. A szerotípus-eredmények nagyon érdekesen alakultak. Mivel a PCV-oltás kettő, négy és 15 hónapos korban esedékes, és éppen 2008 végétől–2009 tavaszától vált magassá az átoltottság, a vizsgálatainkban szereplő óvodások az első évben (2009) még egyáltalán nem vagy csak alig voltak oltva. Az átoltottság ebben a csoportban átlagosan 10% volt. Ugyanakkor 2011 végére már némelyik óvodában a gyerekek >50%-a megkapta a védőoltást (átlag 30%). Ennek



1. ábra Szerotípusok megoszlása az óvodások között a csekély mértékben oltott populációban (n = 104, Nt: nem tipizálható)



2. ábra Szerotípusok megoszlása az óvodások között a nagyobb mértékben oltott populációban (n = 220, I csoport: 25/38/43/44/45/46/48-as szerotípusok, G csoport: 29/34/35E/35B/47-es szerotípusok, D csoport: 16/36-os szerotípusok, C csoport: 24/31/40-es szerotípusok, Nt: nem tipizálható)

megfelelően alakultak a szerotípuseloszlások is (1. ábra és 2. ábra).

Azokban az óvodákban, ahol nem vagy kevesen kaptak pneumococcusellenes oltást, a leggyakoribb szerotípusok a következők voltak (1. ábra): 6 A/B, 14, 19F, 23F, vagyis a világszerte elterjedt úgynevezett pediatrikus típusok, azonban már itt, az alig oltottak között is megjelent néhány ritka szerotípus. A PCV-7 az alábbi hét szerotípust tartalmazza: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; ennek alapján a lefedettség erre a csoportra még magas, 75,0%-os volt; hasonlóképpen a PCV-13 esetében 78,9%-os, a PS-23 esetében pedig 85,6%-os. A viszonylag kis százalékos különbségek jól mutatják, hogy noha a konjugált oltásokban jóval kevesebb szerotípus található, mint a PS-23-ban (16-tal, illetve 10-zel), azok azonban valóban a leggyakoribbakat jelentik (illetve jelentették a széles körű áttoltottságot megelőző érában).

Azokban az óvodákban, ahol nagy volt az oltottság, az alábbi szerotípusok fordultak elő leggyakrabban (2. ábra): 11A, 6(A,B), 15B, 3, 19F, 23F. A konjugált oltások lefedettsége itt már erősen csökkent a vakcinatípusok eltűnésének köszönhetően (PCV-7: 28,5%, PCV-13: 35,3%), míg a PS-23 esetében még mindig 71,5% lett volna. Ugyanakkor ismeretes, hogy az Infektológiai Szakmai Kollégium 2011-es ajánlása alapján [11] a poliszacharid-vakcina nem ajánlott öt év alatti kisgyerekeknek. Kiténik, hogy az oltottak számának növekedésével arányosan, gyorsan változott a szerotípusok összetétele. A korábban egyik leggyakoribbnak számító 14-es szerotípus teljesen eltűnt a palettáról, és helyét az úgynevezett nem vakcinatípusok foglalták el, mint például a 11A, 15B. Ezzel párhuzamosan egyre több nehezen meghatározható, nagyon ritka szerotípusú (például 16F, 31) vagy egyáltalán nem tipizálható törzs jelent meg.

Az újabb szerotípusú törzsek antibiotikumokkal szemben szerencsére érzékenyebbnek bizonyultak a korábban elterjedt „pediatrikus” klónoknál. Egyáltalán nem találtunk penicillin rezisztens törzset, a legnagyobb MIC-érték 2 mg/L volt. Komolyabb mértékű rezisztenciát egyedül a makrolidoknál tapasztaltunk, azonban ebben az esetben is a rezisztencia mértékének jelentős csökkenése figyelhető meg: az első csoportnál tapasztalt 26%-ról 14%-ra csökkent az erythromycin rezisztens törzsek aránya. Ez a kedvező változás szintén a szerotípusok kicserélődésének tulajdonítható.

Megbeszélés

A PFGE-vizsgálatok egyértelműen kimutatták az óvodákban belüli klonális terjedést. Világosan látszik, hogy az egy csoportba járó gyerekek egymásnak adják át a nyálkahártyájukat kolonizáló baktériumokat, akár játékok vagy különböző tárgyak segítségével is. Egy holland tanulmány kimutatta, hogy a közösségbe járó kisgyerekek 1,6-szer nagyobb arányban hordoztak pneumococust, mint otthon nevelkedő társaik [12].

Arról sem szabad megfeledkezni, hogy az egészséges, de hordozó gyerekek otthon megfertőzhetik fogékony kistestvéreiket, szüleiket, nagyszüleiket, akikben súlyos kórképek alakulhatnak ki. A hordozás körülbelül hároméves korban éri el a maximumát, majd rohamos csökkenést követően körülbelül 10 éves korra a felnőttkori alacsony szinten stabilizálódik [4].

Eredményeink azt sugallják, hogy bizonyos magasabb szintű áttoltottság elérése szükséges ahhoz, hogy a gyermekek által hordozott törzsek közül a PCV-7-ben is megtalálható régi, világszerte sikeresen elterjedt úgynevezett pediatrikus szerotípusok eltűnjenek vagy erősen visszaszoruljanak. Ugyanakkor újabb, korábban nagyon ritkán előforduló szerotípusok megjelenése figyelhető meg (Magyarországon, úgy tűnik, elsősorban 11A, 10A és 15B), amelyek azonban szerencsére antibiotikumokkal szemben különösen érzékenyek bizonyultak [13]. Rendkívül dinamikus változó időszakot élünk meg jelenleg, ezért fontos feladatunk a szerotípusok változásának követése, hogy ennek fényében esetlegesen javasolhassuk a gyártóknak az újabb szerotípusok bevitelét vagy régebbi szerotípusok leváltását a vakcinákban.

Eredményeink alapján feltétlenül javasolható a csecsemőkori konjugált vakcinák alkalmazása kötelező oltásként. A PCV-oltással nem csupán a már kialakult fertőzés megelőzése érhető el, de a kolonizáció is redukálható [14]. Ezenkívül a korábban meghatározó, rezisztens és virulens szerotípusok eltűnése tapasztalható, és helyettük egyelőre ártalmatlanabb szerotípusok kolonizációja figyelhető meg. Addig is a legfontosabb a szülők informálása és felvilágosítása az oltásokkal kapcsolatban, mivel, sajnos, sok szülő nem emlékezett arra, hogy gyermeke kapott-e pneumococcus elleni védőoltást, vagy nem.

Irodalom

- [1] <http://www.who.int/nvui/pneumococcus/en/>
- [2] Austrian, R.: Some aspects of the pneumococcal carrier state. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1986, 18 (Suppl. A), 35–45.
- [3] Aniansson, G., Alm, B., Andersson, B., et al.: Nasopharyngeal colonization during the first year of life. *J. Infect. Dis.*, 1992, 165 (Suppl. 1), 38–42.
- [4] Bogaert, D., De Groot, R., Hermans, P. W.: *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, 4, 144–154.
- [5] Park, I. H., Park, S., Hollingshead, S. K., et al.: Genetic basis for the new pneumococcal serotype, 6C. *Infect. Immun.*, 2007, 75, 4482–4489.
- [6] Choi, E. H., Lee, H. J., Cho, E. Y., et al.: Prevalence and genetic structures of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, 16, 1751–1753.
- [7] Dobay, O.: The expected efficacy of pneumococcal vaccinations in Hungary. [A pneumococcus fertőzés elleni védőoltások várható hatékonysága Magyarországon.] *Gyermekgyógy.*, 2010, 61, 188–191. [Hungarian]
- [8] Brito, D. A., Ramirez, M., de Lencastre, H.: Serotyping *Streptococcus pneumoniae* by multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41, 2378–2384.
- [9] Dobay, O., Juhász, E., Ungvári, Á., et al.: Taguchi optimisation of a multiplex pneumococcal serotyping PCR and description of

- 11 novel serotyping primers. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2009, 56, 327–338.
- [10] *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (2011)*. www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- [11] *Official guideline of the Ministry of Human Resources on the prevention of Streptococcus pneumoniae infection in childhood*. [A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a Streptococcus pneumoniae fertőzés specifikus prevenciójáról gyermekkorban.] *Egészségügyi Közlöny*, 2012, 61, 327–335. [Hungarian]
- [12] *Bogaert, D., Engelen, M. N., Timmers-Reker, A. J. M., et al.*: Pneumococcal carriage in children in the Netherlands: A molecular epidemiological study. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, 39, 3316–3320.
- [13] *Tóthpál, A., Ordas, A., Hajdú, E., et al.*: A marked shift in the serotypes of pneumococci isolated from healthy children in Szeged, Hungary, over a 6-year period. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2011, 58, 239–246.
- [14] *Pletz, M. W., Maus, U., Krug, N., et al.*: Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2008, 32, 199–206.

(Dobay Orsolya dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: dobors@net.sote.hu)



Hiteles és
megbízható

Napivizit.hu

Az egészségügyi szakma zártkörű portálja
az Akadémiai Kiadótól

Regisztráljon Ön is!

A Napivizit.hu hiteles és megbízható információforrás,
amire a napi munkája, illetve továbbképzése során
támaszkodhat.

- ✓ Szakmai újdonságok
- ✓ Kezelési irányelvek
- ✓ Szakmapolitika
- ✓ Praxishirdetések
- ✓ Álláshirdetések

Regisztráljon most: napivizit.hu

A használat során szerzett hűségpontokat
prémium tartalmakra válthatja.



AKADÉMIAI KIADÓ



napivizit.hu