

## A *Streptococcus Pneumoniae* (pneumococcus) infekciók megelőzése gyermekkorban

A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai Szekciójának állásfoglalása (2016. május)

Az állásfoglalást készítette: Mészner Zsófia dr., Ludwig Endre dr.

A *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) gyakran okoz megbetegedést mind a gyerekekben, mind a felnőttekben.

- A WHO szerint a baktérium évente közel egymillió gyermek haláláért felelős, ezért javasolt a világ számos pontján a pneumococcus elleni konjugált vakcinák (PCV) beillesztése a nemzeti immunizációs programokba.
- Az invazív pneumococcus betegség (IPD) a *Streptococcus pneumonie* által okozott kórképek legsúlyosabb megjelenési formáját jelenti. Bár közismert, hogy a pneumococcus okozta betegségek közül az invazív formák, sepsis, meningitis súlyosságuk miatt kiemelt jelentőségűek, népegészségügyi szempontból az ún. mukozális betegségek, mint a pneumonia és az akut otitis media legalább akkora jelentőséggel bírnak, hiszen sokkal több embert érintenek.
- Annak ellenére, hogy a pneumococcus fertőzés kezelésére ma rendelkezésre állnak hatékony antibiotikum-terápiák, a fertőzés invazív és gyors lefolyású jellege, valamint a rezisztencia folyamatos változásai miatt továbbra is komoly terápiás problémát okoznak, ezért a **prevenció jelentőségét kell hangsúlyozni.**<sup>1,2</sup>

### A magyar nemzeti pneumococcus oltási program alakulása

**Magyarországon 2008. október 1-től** a Nemzeti Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Program részeként - miniszteri rendelet alapján<sup>3</sup> - került **elérhetővé** a két éven aluli csecsemők és kisgyermek számára **a konjugált pneumococcus elleni oltóanyag.**<sup>4</sup> A pneumococcus elleni vakcina oltási programba vételével a 2 év alatti gyermekek átoltottsága folyamatosan növekedett. 7 hónappal a pneumococcus elleni oltóprogram bevezetését követően a 2 év alatti gyermekek körében 82,6% volt az átoltottság, mely Európában egyedülálló módon a program nagymértékű elfogadottságát és támogatását jelentette mind a szakma, mind a szülők részéről.<sup>5</sup>

A gyermekkori pneumococcus elleni oltási program **7-valens konjugált pneumococcus vakcina alkalmazásával kezdődött.** A PCV7 vakcináció hatására **a szerotípusok megoszlásában bekövetkező változások** az Országos Epidemiológiai Központ által vezetett magyar pneumococcus surveillance adataiban is tükröződnek. 2008-ban, amikor még csak a gyermekek kis része részesült pneumococcus elleni vakcinációban, az invazív kórképekben a 14-es szerotípus dominanciája volt megfigyelhető (közel 20%), ezt követte a 6A, 1, 23F és 15C szerotípus. A legdrasztikusabb változás **a 14-es szerotípus** esetében történt, amely **2010-re gyakorlatilag eltűnt.** Ugyanakkor a PCV7-ben nem szereplő, már korábban is jelen lévő 3-as

<sup>1</sup> Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve A *Streptococcus pneumoniae* fertőzés specifikus prevenciójáról. Ajánlás háziorvosoknak és házi gyermekorvosoknak (1. módosított változat) Készítette: az Infektológiai Szakmai Kollégium, a Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium és az Országos Alapellátási Intézet. 2008.

<sup>2</sup> A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a *streptococcus pneumoniae* fertőzés specifikus prevenciójáról gyermekkorban (2. módosított változat). Készítette: az Infektológiai Szakmai Kollégium. Egészségügyi Közlöny. LXI. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 327- 334. oldal, 2011. január 28.

<sup>3</sup> 36/2008. (IX. 23.) EüM rendelet az egyes egészségügyi tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról

<sup>4</sup> Tájékoztató a pneumococcus elleni oltási program teljesítéséről. Epiinfo 15. évfolyam 50. szám 2008. december 19. 581-584.

<sup>5</sup> A pneumococcus elleni átoltottság Magyarországon 2009, Epiinfo, 16. évfolyam, 40. szám, 2009. október 10.

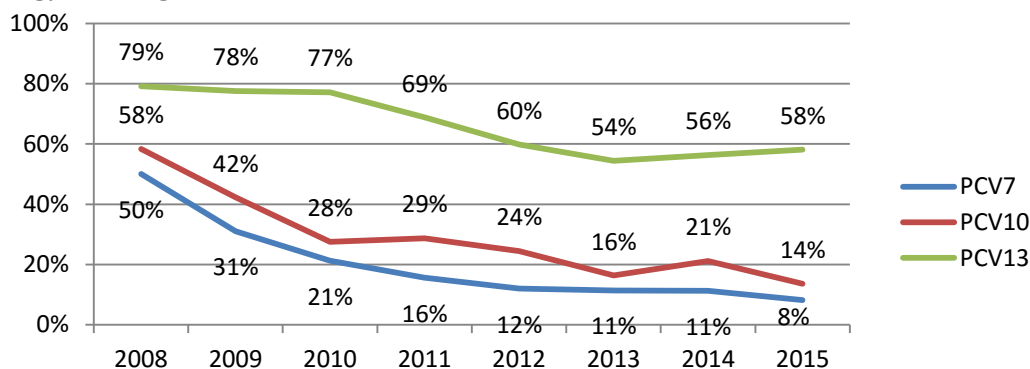
szerotípus vette át a vezető szerepet, a 2008-as 7%-ról 2010-ben már 32%-ot képviselt, amelyet a 19A szerotípus követett (8,3%).<sup>6</sup>

A szerotípus megoszlás változása miatt vált létfontosságúvá a védőoltás továbbfejlesztése. A 13-valens pneumococcus elleni védőoltás a 7-valens védőoltás széleskörű alkalmazása után dominánssá vált szerotípusokat tartalmazza, köztük a multirezisztens 19A szerotípust. 2010 augusztusában **a 13-valens PCV váltotta a PCV7-et a gyermekkori nemzeti immunizációs programban**. Jelenleg az EMA-ban regisztrált konjugált pneumococcus elleni vakcinák közül a PCV13 tartalmazza a legtöbb szerotípust.

Az oltási program bevezetése óta eltelt idő eredményei kétséget kizáróan igazolják a védőoltás kedvező hatásait:

- **látványos csökkenés tapasztalható a regisztrált pneumococcus okozta agyhártyagyulladások számában** mind az oltott, két éven aluli korosztályban, mind az idősebb korcsoportokban – első jeleként a vakcinációs program „nyájimmunitást” is kiváltó hatásának.
- a **legnagyobb esetszám csökkenést kiemelten a súlyosabban érintett, egy éven aluli korcsoportban lehet tapasztalni**, párhuzamosan a vakcinában (PCV13) reprezentált törzsek ritkulásával, esetenként teljes eltűnésével.<sup>7</sup>
- az 5 év alatti gyermekeknél csökkent a meningitis és pneumonia miatti hospitalizációk aránya

### 1. ábra: A pneumococcus konjugált vakcinák által elérhető szerotípus lefedettség alakulása Magyarországon 2008-2015 között.

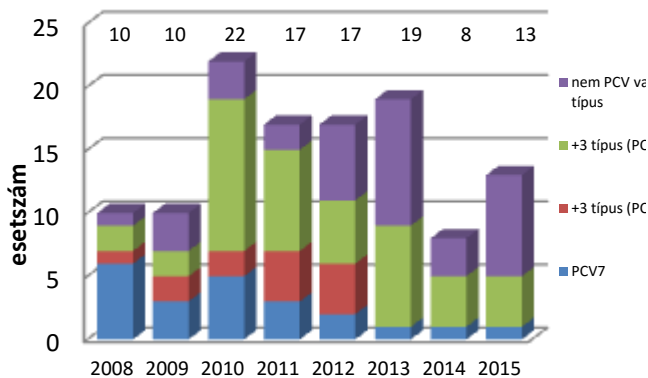


1. ábra Vakcina lefedettség Magyarországon az invazív pneumococcus esetek alapján

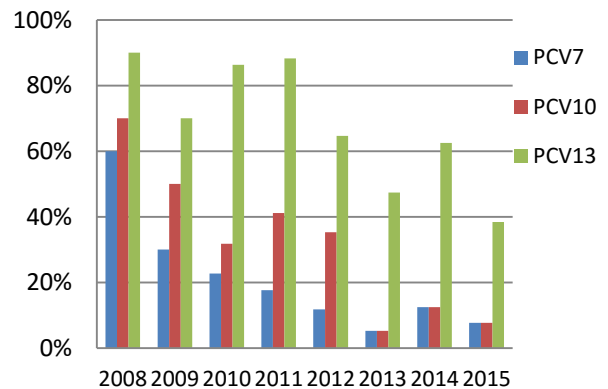
Az 1. ábra egyértelműen demonstrálja a pneumococcus prevenció program eredményeit. Jól látható, hogy a 13-valens oltóanyag még mindig 58%-át képes elérni a megelőzendő törzseknek. Természetesen a védőoltási programmal lefedett összes szerotípus aránya csökken, mivel az általuk okozott invazív betegségek incidenciája is folyamatosan csökken, mutatva ezzel a vakcina hatékonyságát a lefedett szerotípusok okozta betegségek csökkentésében - ez mutatja azt, hogy a vakcina hatékonyan fejt ki hatását.

<sup>6</sup> Tóthpál et al. Changes in the serotypes of Hungarian pneumococci isolated mainly from invasive infections. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 59 (3), pp. 423–433 (2012)

<sup>7</sup> Mészner Zsófia: Pneumococcus-prevenció a kora csecsemőkortól az időskorig. *Orv. Hetilap*, 2014, 155 (7), 243–247.



2. ábra Összes invazív pneumococcus esetszám a 0-5 éves korcsoportban vakcina típusok szerint



3. ábra Az egyes vakcina típusok által lefedett szerotípusok aránya IPD-ben izolált baktériumok ellen a 0-5 éves korosztályban

## Szerotípusok helyzete

Az elmúlt 8 esztendőben végzett hazai surveillanace adatai közül a 2. és 3. ábrák az 5 évesnél fiatalabb invazív pneumococcus eseteinek előfordulását mutatják pneumococcus szerotípusokra bontva. A 2010-es évtől indult be valójában az országos surveillanace, így a 2. ábrán látható növekedés nem a betegség előretörését, hanem a surveillanace javulását tükrözi. Látható, hogy az oltási program hatékonyságának igazolásaképpen a 7-komponensű oltóanyag által lefedett törzsek száma minimumra csökkent. Az Országos Epidemiológiai Központ IPD Surveillanace adatai azt mutatják, hogy bizonyos vakcina-szerotípusok majdnem teljesen eltűntek az immunizációs program következtében, míg más szerotípusok előfordulása megnőtt. A 7 és 10-valens vakcina által elérhető lefedettség már 2013-ban is igen alacsony (5%) és lényegében változatlan 2014-ben (13%) és 2015-ben (8%), míg a 13 szerotípust tartalmazó vakcina lefedettsége 47%, 63% ill. 38% az említett években, vagyis egyedül a 13 szerotípus ellen hatékony Prevenar13 oltóanyag használata biztosít megfelelő védelmet az oltandó populációnak (3. ábra). A 13-valens vakcina lefedettségi aránya is értelemeszerűen csökkenő, de még mindig meghatározó, így a legtöbb szerotípust tartalmazó oltóanyaggal a program folytatása mindenképp indokolt.

Több országból származó adatok azt igazolták, hogy a 3-as szerotípus felelős a nem invazív fertőzések jelentős hányadáért (tüdőgyulladás, akut középfülgyulladás).<sup>8,9,10</sup> A 3-as szerotípus kiváltotta invazív betegségek sok esetben járnak együtt súlyos tüdőgyulladással, komoly szövődmények kialakulását okozhatják.<sup>11</sup> A 2015-ös epidemiológiai adatok alapján, Magyarországon az összes invazív eset között továbbra is vezet a 3-as szerotípus (37,4%, 68 eset), és a hat évesnél fiatalabb gyerekeknél is első helyre került (30,8%, 4 eset) köszönhetően az előző években vezető 19A szerotípus visszaszorulásának,<sup>12</sup> de a nemzeti oltóprogrammal megcélzott 5 éven aluliakban a 3-as „probléma” szerotípus évek óta alacsonyan alacsonyan stagnál (4. ábra)

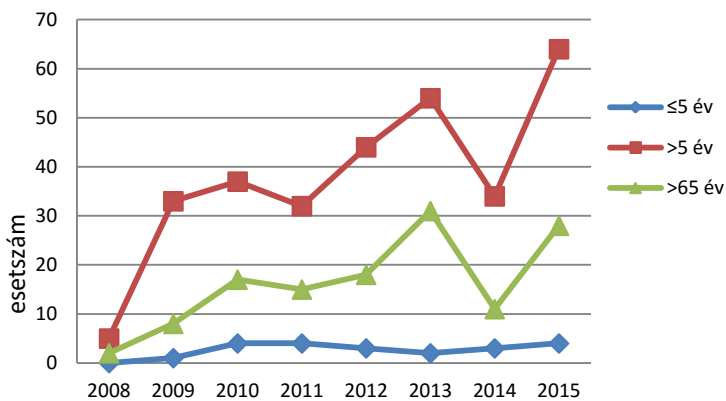
<sup>8</sup> Porat N, Soley C, Marengolciene MM, et al. An International Serotype 3 Clone Causing Pediatric Noninvasive Infections in Israel, Costa Rica, and Lithuania. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:709–712.

<sup>9</sup> Rodgers GL, et al. Vaccine. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children. 2009;27:3802–3810.

<sup>10</sup> Pichichero ME, Casey JR. *JAMA.* Emergence of a Multiresistant Serotype 19A Pneumococcal Strain Not Included in the 7-Valent Conjugate Vaccine as an Otopathogen in Children. 2007;298:1772–1778.

<sup>11</sup> Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):250–254.

<sup>12</sup> Tirczka Tamás, Tóthpál Adrienn, Berta Brigitta, Dobay Orsolya: *Streptococcus pneumoniae* szerotípus megoszlásának vizsgálata 2013–2015 közötti időszakban Magyarországon, *Mikrobiológiai körlevél*, 2015. XV. évfolyam 4. szám



4. ábra A 3-as szerotípus okozta invazív pneumococcus betegségek Magyarországon életkori csoportonként

A 19A szerotípus 2008- 2010-ben, a PCV7 bevezetése után a hordozás szempontjából vezető szerotípusává vált, azaz a leggyakrabban megtalálható szerotípus az orrgaratban.<sup>13,14</sup> Világszerte aggodalmat keltett, hogy a 19A szerotípus okozta betegségek gyakoriságának emelkedése mellett egyre jelentősebb lett a szerotípus antibiotikum rezisztenciája.<sup>14,15,15,16,17</sup> Ugyancsak emelkedett a szintén multidrug rezisztenciát mutató 6A szerotípus prevalenciája.<sup>18,19,20</sup>. A multidrug rezisztencia komoly nehézséget okoz a kezelés során, ezért logikus volt az az álláspont, hogy az újabb vakcinák akkor hatékonyak, ha tartalmazzák a 6A és 19A szerotípusokat.<sup>16</sup> A 2016-ban publikált epidemiológiai adatok szerint Magyarországon 2015-ben az összes eset 6,6%-át okozta a 19A szerotípus. Az oltási program eredményeként az oltott populációban, a hatévesnél fiatalabb korcsoportban 2015-ben nem jelentettek 19A okozta invazív esetet.<sup>12</sup> Amennyiben nem oltanánk ellene, előfordulása és az általa okozott megbetegedések száma megemelkedhet. Ugyancsak eltűnt az oltott populációban a 6A szerotípus, populációs szinten pedig jelentősen visszaszorult.

### Nasopharyngealis hordozás

Egy másik adatbázis, melyet a Semmelweis Egyetem Mikrobiológia Tanszéke gyűjtött óvodai és bölcsődei közösségekben gyermekek nasopharyngealis hordozására vonatkozóan, szintén alátámasztotta a vakcina-szerotípusú pneumococcus törzsek csökkenését párhuzamosan a vakcina lefedettség csökkenésével: a 7-valens Prevenar bevezetését követően a nem vakcina szerotípusok növekedése volt tapasztalható (köztük a 19A), mely a Prevenar13 bevezetése után megváltozott.<sup>12</sup>

<sup>13</sup> Dagan R, et al. Introduction and Proliferation of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Serotype 19A Clones That Cause Acute Otitis Media in an Unvaccinated Population. *J Infect Dis.* 2009;199:776-785.

<sup>14</sup> Moore MR, Gertz RE, Jr., Woodbury RL, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis.* 2008;197(7):1016-1027.

<sup>15</sup> Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 785–95.

<sup>16</sup> Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin Infect Dis.* 2007;44(8):1091-1095.

<sup>17</sup> Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-587.

<sup>18</sup> Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(2):83-93.

<sup>19</sup> Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet.* 2005;365(9462):855-863.

<sup>20</sup> Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Ped Infect Dis J.* 2003;22(6):532-540.

Szerotípus	2012 (óvodások)	2013-2014 (bölcsődések)	
19A	13,6%	1,7%	↓
3	8,2%	0%	↓
6A	5,6%	0%	↓
35B	5,6%	0%	↓
15B/C	7,7%	17,8%	↑
11ADF	7,5%	16,9%	↑
23B	0,2%	13,6%	↑
10A	1,9%	5,9%	↑
6C	0,9%	4,2%	↑

1. táblázat A jelentősebb szerotípus változások 2012-2014 között<sup>12</sup>

A legfontosabb különbségeket az 1. táblázat szemlélteti. 2013-2014-re teljesen eltűnt a 3-as, 6A, 35B szerotípus, és az addig vezető helyet elfoglaló 19A is szinte teljesen visszaszorult. Ez a szerotípus különös figyelmet érdemel, mivel jellemző rá a nagyfokú antibiotikum rezisztencia (penicillin, makrolid). Az említett 4 szerotípus közül a 3, 6A és 19A csak a PCV13-ban megtalálható három plusz szerotípus. Ezek ilyen mértékű visszaszorulása a PCV13 oltás nagy hatékonyságát mutatja.<sup>12</sup> Az adatok igazolják, hogy az oltási programot a legtöbb pneumococcus szerotípust tartalmazó vakcinával érdemes folytatni.

## Összefoglalás

A pneumococcus immunizációs program bevezetése óta visszaesést látunk a bejelentett pneumococcus okozta agyhártyagyulladások számában nem csak az oltott, két éven aluli korosztályban, hanem az idősebb korcsoportokban is, valamint csökkent a meningitis és pneumonia miatti hospitalizációk aránya az 5 év alatti gyermekek körében.

A PCV13 vakcina által biztosított lefedettség jelenleg is lényegesen meghaladja a 7-valens és 10-valens oltóanyagokét, így továbbra is kizárólag a PCV13 vakcinától várhatjuk a pneumococcus okozta kórképek további gyakoriságának csökkenését.

A PCV13 vakcinával végzett oltási program hatása megmutatkozik abban is, hogy a gyermekek körében a vakcina szerotípusok nasopharyngeális hordozása szinte teljesen megszűnt, mely kulcsa a lehetséges nyájvédelem kialakításának a nem oltott populációban, hozzájárulva a népegészségügyi hatás maximalizálásához.

A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai szekciója a fent vázolt adatok alapján azt javasolja, hogy a pneumococcus immunizációs programot folytatni szükséges, méghozzá a magyar epidemiológiai helyzetnek megfelelően a legszélesebb szerotípus lefedettséget nyújtó vakcinával (PCV13), mert így biztosíthatjuk továbbra is a pneumococcus okozta fertőzések visszaszorulását.