

AKTUÁLNY STAV A ZMENY VÝSKYTU SÉROTYPOV STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE A ICH REZISTENCIA NA ANTIBIOTIKÁ U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV S OTITIS MEDIA ACUTA V ROKOCH 2008 AŽ 2012 V BRATISLAVSKOM SAMOSPRÁVNOM KRAJI

Lubica Perďochová

Cieľ práce: Akútny zápal stredného ucha (otitis media acuta – AOM) je jedným z najčastejších ochorení v detskom veku. Najčastejším vyvolávateľom je *Streptococcus pneumoniae* (SP). Vakcinácia protipneumokokovými vakcínami vedie ku zmenám vo výskyte sérotypov SP. Práca analyzuje aktuálny stav.

Metódy: Kultivačný dôkaz SP, sérotypizácia Quellung reakciou, stanovenie citlivosti kmeňov SP na antibiotiká diskovým difúznym testom a E-testom.

Výsledky: Práca analyzuje výsledky od detí z Bratislavského samosprávneho kraja a okresov Galanta, Dunajská Streda, Topoľčany, Komárno, Prešov, Levice a Košice vo veku od 0 do 5 rokov s diagnózou AOM a pozitívnym kultivačným nálezom SP. Na súbore 312 detí sa v období 2008-2012 preukázali zmeny v distribúcii sérotypov na Slovensku vplyvom vakcinácie. Bol pozorovaný výrazný nárast výskytu sérotypov 19A (z 8,1% na 52,7%) a 3 (z 2,7% na 16,5%). Rezistencia kmeňov SP na penicilín v sledovanom súbore bola 8,1%. Sérotypy 19A, 14 a 6B vykazovali najvyššiu rezistenciu na makrolidy, klindamycín a kotrimoxazol.

Záver: Výsledky analýzy ukázali na prebiehajúci replacement sérotypov SP u detí po zavedení plošnej vakcinácie. Sledovanie distribúcie sérotypov poskytuje potrebný prehľad o aktuálnom stave a je potrebné ho naďalej vykonávať. Amoxicilín vo zvýšenom dávkovaní je vhodný pre terapiu AOM spôsobenú penicilín necitlivými kmeňmi SP.

Kľúčové slová: akútna otitis media, *Streptococcus pneumoniae*, vakcinácia, sérotypy

CURRENT STATUS AND CHANGES OF SEROTYPES OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AND THEIR RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH AOM IN THE YEARS 2008 TO 2012 IN BRATISLAVA REGION

Aim of the study: Acute otitis media (AOM) is one of the most common diseases in children age. The most frequent causative is *Streptococcus pneumoniae* (SP). Effect of vaccination has resulted in changes in the incidence of SP serotypes. This study analyses an actual status.

Methods: Serotyping strains SP Quellung reaction using sera from Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, an examination the sensitivity SP to antibiotics using disk diffusion test and E-test.

Results: The present study analyses results from children 0-5 years aged in Bratislava region and districts Galanta, Dunajská Streda, Topoľčany, Komárno, Prešov, Košice, with AOM and positive isolation of SP. On the group 312 children in the period 2008 to 2012 are shown changes in the distribution of serotypes SP in Slovakia due to vaccination. Significant increase of serotypes 19A (from 8,1% to 52,7%) and 3 (from 2,7% to 16,5%) was observed. SP resistance of penicillin in this study was 8,1%. Serotypes 19A, 14 and 6B showed the highest resistance to macrolides, clindamycin and co-trimoxazole.

Conclusion: The results of the analysis showed the replacement SP serotypes in children after the introduction of vaccination. Monitoring the distribution of serotypes provides the necessary information into the current state and needs to continue. Amoxicillin in increased dosage is suitable for treatment of AOM caused by penicillin non-susceptible strains SP.

Key words: acute otitis media, *Streptococcus pneumoniae*, vaccination, serotypes

Pediatrics (Bratisl.) 2013; 8 (1): 44-47

Úvod

Akútny zápal stredného ucha (otitis media acuta – AOM) je jedným z najčastejších ochorení v detskom veku. Najviac sú postihnuté deti vo veku 7 až 24 mesiacov^(17,20). Takmer 80% detí do 3 rokov prekoná jednu alebo viac epizód AOM⁽¹⁷⁾. Otitída nepatria medzi invazívne pneumokokové ochorenia, ale ich incidencia v porovnaní s invazívnymi ochoreniami je podstatne vyššia. U detí, hlavne vo veku do piatich rokov života, sú jednou z najčastejších infekcií a sú aj častým dôvodom hospitalizácie⁽¹⁴⁾. Vplyvom vakcinácie dochádza k posunu pôvodného spektra sérotypov SP.

Túto skutočnosť potvrdzujú skúsenosti vo viacerých krajinách^(12,15,16). Pneumokoková 7-valentná konjugovaná vakcína Prevenar 7 sa na Slovensku začala používať od roku 2006 a od januára 2009 bolo očkovanie proti SP zaradené do schémy povinného očkovania. Uvedená vakcína bola jediná povolená. Ďalšou zmenou bolo zavedenie 13-valentnej vakcíny Prevenar 13 ako povolenej očkovacej látky od 1. 7. 2010. Doteraz poslednou zmenou bolo povolenie 10-valentnej vakcíny Synflorix od januára 2011 s plnou úhradou vakcíny zdravotnými poisťovňami, pričom súčasne je povolená aj vakcína Prevenar 13 s doplatkom pacienta.

Cieľ práce

Cieľom práce je poskytnúť aktuálny obraz o výskyte sérotypov *Streptococcus pneumoniae* (SP) v priebehu rokov od januára 2008 do konca novembra 2012, analyzovať zmeny, ku ktorým v tomto období došlo, a zhodnotiť pokrytie zistených sérotypov aktuálne dostupnými vakcínami. Situácia na Slovensku je zložitá vzhľadom na viaceré zmeny v povolených očkovacích látkach v systéme vakcinácie. Cílené a systematické sledovanie a typizovanie kmeňov SP v mikrobiologických laboratóriách HPL umožnilo analýzu vykonať. Porovnanie je zamerané na vekovú skupinu detí od 0 do 5 rokov, u ktorých bol pri diagnóze AOM kultivačne dokázaný a následne typizovaný kmeň SP. Práca poskytuje aj prehľad o aktuálnom stave rezistencie kmeňov SP na antibiotiká.

Materiál a metódy

Štandardným laboratórnym postupom boli analyzované vzorky stredoušného exsudátu odobraté pri paracentéze. Analyzované kmene SP boli v sledovanom období izolované pri kultivácii biologických vzoriek od pacientov v regióne Bratislavského samosprávneho kraja. Malá skupina pacientov bola z oblastí mimo Bratislavy, konkrétne z okresov Galanta, Dunajská Streda, Topoľčany, Komárno, Prešov, Levice a Košice. Sérotypizácia kmeňov SP sa vykonávala štandardnou reakciou pučania puzdra (Quellung reakcia) pomocou typových a faktorových pneumokokových antisér zo Staten Serum Institut, Kodaň, Dánsko⁽⁸⁾. Rozsah použitých antisér bol zvolený podľa vakcíny Pneumo 23 a doplnený o štyri ďalšie najčastejšie sa vyskytujúce sérotypy pneumokokov na Slovensku (6A, 9A, 28F, 15A), ktoré boli uverejnené vo viacerých štúdiách^(10,19). Kmene, ktoré sa nepodarilo touto zostavou antisér typizovať, sú vo výsledkoch označené ako nehodnotené (NT). Stanovenie citlivosti SP na antibiotiká sa vykonávalo diskovým difúznym testom a testom MIC (E-test), pracovný postup pri testovaní a interpretácii výsledkov sa robil podľa európskej normy EUCAST⁽⁶⁾ a americkej normy CLSI⁽³⁾.

Výsledky

Vekové rozdelenie detí s AOM je uvedené v **tabuľke 1**. Vek detí bol stanovovaný ku dňu ochorenia. Z celkového počtu 312 pacientov bolo 95 (30,7%) detí do jedného roka. O závažnosti ochorenia hovorí fakt, že počet hospitalizovaných pacientov v našom súbore bol 102 (33%), hospitalizácia podľa vekových skupín bola vyrovnaná (31,5% u 0- až 1-ročných, 34,8% u 2-ročných, 33,3% u 3- až 5-ročných). Z celkového počtu 102 hospitalizovaných detí bolo 56 detí

Tabuľka 1. Vekové rozdelenie detí s pozitívnym nálezom *Streptococcus pneumoniae*

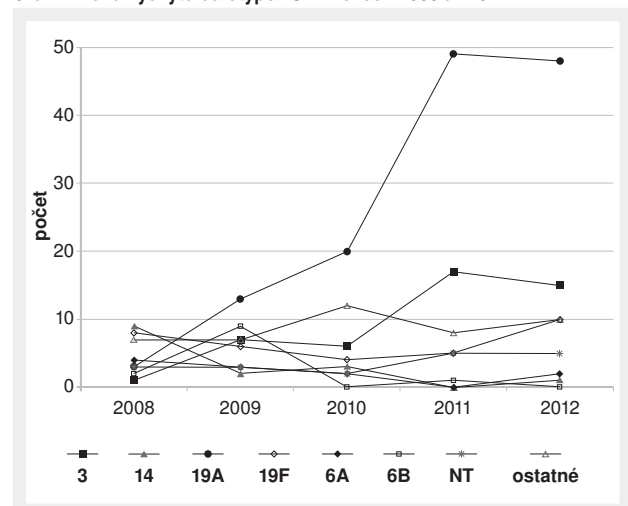
Vek detí (roky)	Počet detí s AOM				
	2008	2009	2010	2011	2012
0-1	15	17	17	21	25
2	4	6	7	17	9
3-5	16	27	25	47	56
Spolu	35	50	49	85	90

so závažným priebehom ochorenia hospitalizovaných na 1. ORL klinike Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. Distribúciu najčastejšie sa vyskytujúcich sérotypov SP v priebehu rokov znázorňuje **graf 1**. Podiel vakcinačných sérotypov (PCV 7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) sa postupne znižoval (64,8% v roku 2008, 38,0% v roku 2009, 20,4% v roku 2010, 8,2% v roku 2011 a 13,2% v roku 2012). Zmeny sú najvýraznejšie v zastúpení sérotypu 19A, ktorý sa z 8,1% podielu na celkovom počte kmeňov v roku 2008 dostal na 57,6% podiel v roku 2011 a 52,7% v roku 2012. Sérotyp 3 sa z podielu 2,7% v roku 2008 dostal na 20,1% v roku 2011 a 16,5% v roku 2012. Počet kmeňov vakcinačného sérotypu 19F sa menil iným spôsobom. Z podielu 21,6% v roku 2008 klesol na minimum v roku 2011 (5,8%), ale v roku 2012 sa podiel zvýšil na 11,0%, pričom sa objavili aj nové polyrezistentné kmene tohto sérotypu. Podrobné porovnanie pokrytia zistených sérotypov pneumokokovými vakcínami znázorňuje **graf 2**. Keďže v roku 2012 sa na celkovom počte sérotypov dva najčastejšie vyskytujúce (19A a 3) podieľali až v 69,2%, ich zastúpenie vo vakcínach PCV13 rozhodlo o tom, že táto vakcína dosahuje až 83,5% pokrytie aktuálne sa vyskytujúcich sérotypov, kým vakcína PCV7 13,2% a vakcína Synflorix 14,3%. Stav rezistencie jednotlivých sérotypov na penicilín je v **tabuľke 2**. Stav rezistencie kmeňov SP na ďalšie testované antibiotiká je v **tabuľke 3**.

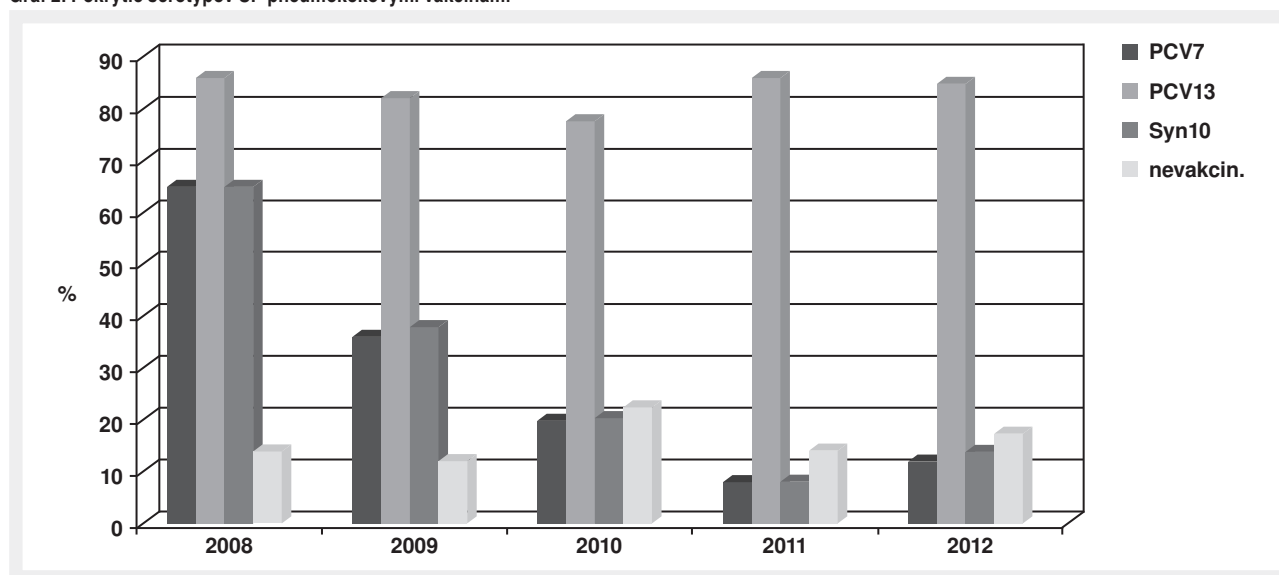
Diskusia

Stav distribúcie sérotypov SP izolovaných z otitíd za roky 2006-2007 na Slovensku hodnotili autori v práci⁽¹⁰⁾. V tomto súbore kmeňov SP boli sérotypy 23F (29,5%) a 14 (24,6%) najčastejšie, nasledovali sérotypy 18C, 9V, 3, 4, 6B, 19F, 11C. V našom súbore v roku 2011 a 2012 bol iba 1 nález sérotypu 14 (0,7%), sérotyp 23F nebol izolovaný vôbec. Náhrada (replacement) sa prejavila dominanciou sérotypu 19A (podiel 57,6% v roku 2011 a 52,7% v roku 2012) a sérotypu 3 (podiel 20,1% v roku 2011 a 16,5% v roku 2012), ale aj pribúdaním nových sérotypov, ktoré sa v predchádzajúcich rokoch nezachytili (11A, 15F15A,

Graf 1. Trend výskytu sérotypov SP v rokoch 2008 až 2012



Graf 2. Pokrytie sérotypov SP pneumokokovými vakcínami



Tabuľka 2. Prehľad rezistencie najčastejšie sa vyskytujúcich sérotypov SP na penicilín v %

	Sérotyp								
	1 (n=4)	3 (n=123)	14 (n=38)	19A (n=145)	19F (n=43)	23F (n=10)	6A (n=20)	6B (n=20)	7F (n=13)
PNC citlivé	100	100	30,6	20,7	72,3	100	85	85	100
PNC intermediárne citlivé	0	0	58,3	66,2	25,3	0	15	10	0
PNC rezistentné	0	0	11,1	13,1	2,3	0	0	5	0
PNC necitlivé*	0	0	69,4	79,3	27,6	0	15	15	0

* suma intermediárne citlivých a rezistentných kmeňov

Tabuľka 3. Prehľad rezistencie najčastejších sérotypov SP na ostatné antibiotiká v %

Antibiotikum	Sérotyp								
	1 (n=4)	3 (n=23)	14 (n=38)	19A (n=145)	19F (n=43)	23F (n=10)	6A (n=20)	6B (n=20)	7F (n=13)
Penicilín	0	0	11,1	13,1	2,3	0	0	5,1	0
Erytromycín	0	3,5	77,6	87,6	63,4	30	18,7	57,8	0
Klindamycín	0	3,5	75,1	82,7	60,9	30	6,2	42,1	0
Kotrimoxazol	0	0	69,4	72,4	48,7	20	12,5	36,8	0
Ofloxacín	0	0	2,7	0	0	0	0	0	0
Vankomycín	0	0	0	0	0	0	0	0	0

18F18B, 22F, 33F, 7F, 20, 28F, 12F12B). Ich nález je zatiaľ len sporadický, ale ich prítomnosť naznačuje trend vývoja do budúcnosti. Na zmenu zloženia sérotypov pri AOM po vakcinácii poukazuje celý rad analýz aj z iných krajín^(12,5). Naše výsledky ukázali, že k zmene zloženia sérotypov pod vplyvom vakcinácie dochádza aj na Slovensku. Viacerí autori na túto skutočnosť už upozornili^(13,18).

Vakcíny sú určené predovšetkým na ochranu pred invazívnymi pneumokokovými ochoreniami. V celom sledovanom období nebolo v našom súbore vakcinované dieťa s invazívnym pneumokokovým ochorením. Klinická účinnosť vakcín na ochranu pred akútnymi pneumokokovými otitídami nie je jednoznačne definovaná^(7,9).

Viaceré zmeny v systéme vakcinácie proti pneumokoku v krátkom období neumožňujú exaktný štatistický rozbor, čo ani nebolo cieľom tejto práce. Podarilo sa však zhromaždiť a vyhodnotiť dostatok faktov na to, aby bolo možné poskytnúť odbornej verejnosti obraz o aktuálnej situácii výskytu sérotypov SP na Slovensku.

Rezistencia na penicilín pre jednotlivé sérotypy je podrobne analyzovaná v **tabuľke 2**. Podľa kritérií EUCAST⁽⁶⁾ pre nemeningové pneumokokové ochorenia sú kmene SP rozdelené na citlivé, intermediárne citlivé a rezistentné na penicilín. Publikácia⁽²⁾ uvádza v terapii AOM vyvolanej kmeňmi SP intermediárne citlivými na penicilín ako použiteľný amoxicilín vo zvýšenom dávkovaní. Podľa odporúčania výrobcu možno podať deťom do hmotnosti 40 kg zvýšenú dávku až 90 mg/kg hmotnosti, pričom celková denná dávka nemá prekročiť 3000 mg a má sa podať v troch dávkach v 8-hodinových intervaloch. Rezistencia jednotlivých sérotypov na antibiotiká je značne rozdielna. Ako ukazujú výsledky v **tabuľke 2**, rezistencia na penicilín sa pohybuje od 0 % až po 13,1 %. Podiel kmeňov necitlivých na penicilín je najvyšší pri sérotypoch 19A, 14 a 19F. Rezistencia na ostatné antibiotiká je uvedená v **tabuľke 3**. Ako problematické sa javia sérotypy 19A, 14, 19F a 6B, ktoré sú často polyrezistentné. Ich rezistencia na makrolidy je od 57 do 87 %, rezistencia na klindamycín je od 42 % do 82 %. Terapia

v těchto případech je často komplikovaná⁽¹³⁾. Potvrzuje se aj polyrezistencia sérotypu 19A⁽¹⁶⁾.

Záver

Výsledky analýzy ukázali na prebiehajúci replacement sérotypov *Streptococcus pneumoniae* u detí po zavedení plošnej vakcinácie. Komplikáciou je vysoký výskyt sérotypu 19A, ktorý je často polyrezistentný a je problém s terapiou ním vyvolaného ochorenia. Hodnotenie celkovej situácie

v pneumokokových kmeňoch pri AOM je komplikované, lebo zmeny v systéme vakcinácie sa uskutočnili v krátkych časových intervaloch. Sledovanie zmien v distribúcii sérotypov je preto úlohou do budúcnosti.

Adresa pre korešpondenciu:

RNDr. Lubica Perdochová
HPL, spol. sr.o., prevádzka Devínska Nová Ves, oddelenie bakteriologie
Istrijská 20, 841 07 Bratislava
e-mail: perdochova@hpl.sk

Literatúra

1. BLOCK S.L., HEDRICK J., HARRISON C.J., et al. Pneumococcal serotypes from acute otitis media in rural Kentucky. *Pediatr Infect Dis J*, 21, 2002, 859-865.
2. BREZINA M., FOLTÁN V., HÁJKOVÁ M., et al. *Zásady racionálnej antibiotickej terapie liečby respiračných infekcií*, V. prepracované vydanie. Mediforum Bratislava, 2010, s. 24.
3. CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twentieth informational supplement, M100-S20, vol.30, No1.
4. CRIPPS A., OTCZYK D., KYD J.M. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? *Vaccine*, 23, 2005, p. 2304-2310.
5. ELLISTROM M.C., ADAMS J., MASON E.O., et al. Epidemiology of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after licensure of the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 188, 2003, 1679-1684.
6. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 2.0, valid from 2012-01-01.
7. FEKETEOVÁ A. Pneumokokové ochorenia a očkovanie, *Pediatrica pre prax*, 13(Supl. 1), 2012, 85-90.
8. FISHER B., HARVEY R., CHAMPE P. *Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology* (Lippincott's Illustrated Reviews Series). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 0-7817-8215-5. 340.
9. HANAGE W., AURANEN K., SYRJÄNEN R., et al. Ability of pneumococcal serotypes and clones to cause acute otitis media: Implications for the prevention of otitis media by conjugate vaccines. *Infection Immunity*, 72(1), 2004, p. 76-81.
10. HUPKOVÁ H., TRUPL J., JAKUBÍKOVÁ J., et al. Serotype distribution, antibiotic resistance of strains causing acute otitis media (AOM) and antibiotic consumption in Slovak children. 19th ECCMID 2009, Helsinki.
11. ISENBERG H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook* Washington D.C. ASM Press 1, 2004, 3.1-3.18.
12. JACOBS M.R., GOOD C.E., BAJAKSOUZIAN S., et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine: *CID*, 47, 2008, 1388-1395.
13. JAKUBÍKOVÁ J., PERDOCHOVÁ L. Otitidy spôsobené sérotypmi *S. pneumoniae* po zavedení vakcinácie PCV 7 (7-valentnou konjugovanou pneumokokovou vakcínou). *Pediatrica (Bratisl.)*, 4(5), 2009, 263-266.
14. JAKUBÍKOVÁ J., MAČAJ M. Vplyv vakcinácie konjugovanou vakcínou PCB 7 na výskyt akútých zápalov stredného ucha u detí do 2. roku života. *Pediatrica pre prax*, 11(53), 2010, 12-14.
15. MESSAI F.M., DOIT C., KOECK J., et al. Population snapshot to *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates before and after introduction of seven-valent pneumococcal vaccination for French children. *JCM*, 2009, 837-840.
16. PICHICHERO M.E. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *J Am Med Ass*, 298, 2007, 1772-1778.
17. ROVERS M.M. The burden of otitis media. *Vaccine*, 265, 2008, G2-G4.
18. ŠIMURKA P. Trendy vo výskyte pneumokokových ochorení – aktuálny pohľad, *Pediatrica pre prax*, 11(Supl. 3), 2010, 5-7.
19. TRUPL J., HUPKOVÁ H., BÁLINT O., et al. Mikrobiologická a klinická analýza invazívnych pneumokokových infekcií v Slovenskej republike, 1996-1999. *Klin Mikrobiol Inf Lék*, 6(8), 2000, 251-256.
20. WALD E., MASON E. Jr., BRADLEY J., et al. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children's hospitals between 1994 and 1997, *Pediatr Infect Dis J*, 20, 2001, 34-39.