

Streptococcus pneumoniae – vliv pneumokokových konjugovaných vakcín na výskyt antibiotické rezistence

MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav, Praha

Antibiotická rezistence u *Streptococcus pneumoniae* je celosvětový problém komplikující úspěšnou léčbu pneumokokových infekcí. Od zavedení očkování pneumokokovou konjugovanou vakcínou se s ohledem na složení vakcíny očekávala redukce výskytu penicilin-necitlivých pneumokoků. Ačkoliv došlo se snížení výskytu penicilin-rezistentních kmenů především u invazivních infekcí, snížení výskytu intermediárně citlivých/rezistentních kmenů obsažených ve vakcíně bylo kompenzováno nárůstem intermediární rezistence k penicilinu u nevakcinačních sérotypů. Poklesu antibiotické rezistence u pneumokoků nelze efektivně docílit bez současné implementace komplexních programů omezujících spotřebu antibiotik.

Klíčová slova: *Streptococcus pneumoniae*, penicilin, antibiotická rezistence, pneumokoková konjugovaná vakcína.

Streptococcus pneumoniae – the influence of pneumococcal conjugate vaccines on antibiotic resistance

The antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* is a global problem complicating the efficient therapy of pneumococcal diseases. With the introduction of pneumococcal conjugate vaccine a reduction of prevalence of penicillin non-susceptible pneumococci has been expected. Although the reduction especially in invasive disease caused by penicillin-resistant strains has been reported, reduction of intermediately penicillin-resistant strains of vaccine serotypes has been compensated because of increased intermediate resistance among non-vaccine serotypes. The reduction of antibiotic resistance among pneumococci is not possible without implementing of complex strategies towards reduction of antibiotic use.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin, antibiotic resistance, pneumococcal conjugate vaccine.

Pediatr. praxi 2012; 13(6): 424–426

Úvod

Streptococcus pneumoniae patří mezi nejvýznamnější vyvolavatele závažných infekcí, jako je bakteriální meningitida a komunitní pneumonie. Je rovněž vyvolatelem infekcí méně závažných klinických forem onemocnění, např. sinusitis a otitis media acuta, jejichž dopad na systém zdravotní péče je ovšem významný z hlediska frekvence výskytu těchto infekcí. Nejvíce ohroženými skupinami z hlediska vzniku závažné systémové infekce jsou malé děti, staří lidé a pacienti s defektem imunity.

Pneumokoky patří mezi takzvané opouzdřené patogeny – jejich buňka je obklopena polysacharidovým pouzdrém, které je chrání před fagocytózou. Až do současnosti bylo popsáno 93 antigenně odlišných kapsulárních polysacharidů, které jsou schopné indukovat tvorbu sérotypově specifických protektivních protilátek, a představují tedy cílovou strukturu účinku pneumokokových vakcín.

Znalost distribuce invazivních sérotypů a jejich podíl na nemocnosti různých věkových skupin byla nezbytnou podmínkou pro stanovení optimálního složení konjugované vakcíny. Analýzou více než 70 prevalenčních studií z různých zemí všech kontinentů bylo zjištěno,

že naprostou většinu invazivních infekcí vyvolává méně než 10 séro skupin (1). Avšak pořadí a zastoupení prevalujících sérotypů se v průběhu 20. století významně měnilo. Ke změně zastoupení sérotypů přispělo také zavedení antibiotik. Zatímco v preantibiotické éře dominovaly u invazivních infekcí penicilin-citlivé sérotypy (1, 2 a 3), s rozvojem antibiotické léčby a vznikem rezistence k penicilinu byly tyto postupně nahrazeny sérotypy 6B, 14, 9V a 23F, které jsou nejčastěji sdruženy s rezistencí k antibiotikům a před jejich objevem se výrazněji neuplatňovaly.

Skladba a regionální rozdíly v prevalenci jednotlivých sérotypů vyvolávajících invazivní infekce mohou být ovlivněny i rozdílným přístupem k odběru materiálu pro kultivaci. Při důsledném přístupu k zajištění hemokultivace při podezření na pneumokokovou invazivní infekci jsou zajištěny i sérotypy, které vyvolávají přednostně lehké nebo středně těžké formy onemocnění (např. sérotyp 4), zatímco při nižší dostupnosti hemokultivace a restrikci odběru pouze na kriticky ohrožené pacienty mohou být podchyceny pouze sérotypy, které chováním mimikují spíše „oportunní“ patogeny, neboť jsou příčinou onemocnění u pacientů s chronickými chorobami (např. sérotyp 3). Tento fenomén byl pozorován

i v České republice (2). Ta patří k zemím s dlouhodobě nízkým výskytem penicilin-necitlivých pneumokoků (PNSP) a zároveň relativně nízkým počtem odebraných hemokultur pro průkaz pneumokokových infekcí zejména v porovnání se západními evropskými státy. V letech 1996–2003 byl spolu s nárůstem počtu odebraných hemokultur zjištěn statisticky významný vzestup sérotypu 4, který byl v předchozích letech zaznamenáván u invazivních infekcí pouze sporadicky.

V současnosti výskyt pneumokokových sérotypů ovlivňuje zejména plošné podávání pneumokokových konjugovaných vakcín a fenomén replacementu, tedy náhrady sérotypů obsažených ve vakcíně sérotypy nevakcinačními, je předmětem intenzivního sledování. Jak vyplývá z několikaletých zkušeností s podáváním konjugovaných vakcín, schopnost nahradit vakcinační sérotypy a uplatnit se u invazivních infekcí je omezena pouze na několik sérotypů a souvisí zřejmě nejen s invazivním potenciálem daného sérotypu pneumokoka (tedy vlastnostmi, které sérotypu umožňují se u invazivních infekcí lépe uplatnit), ale i s dalšími faktory, např. antibiotickou rezistencí, která obdobně jako pneumokoková vakcína přispívá k selekci rezistentních sérotypů na úkor sérotypů k antibiotikům citlivých.

Z uvedených faktů je zřejmé, že důsledná surveillance invazivních pneumokokových infekcí a monitorování výskytu jednotlivých sérotypů jsou ovlivněny řadou faktorů, které je nutno brát v potaz při mezinárodním porovnávání výskytu těchto infekcí, ale i hodnocení dopadů celoplošné pneumokokové vakcinace.

Antibiotická rezistence

Již v 60. letech se v Austrálii a Nové Guinei objevily první kmeny pneumokoků necitlivé k penicilinu a narůstající rezistence k betalaktamovým antibiotikům začala představovat globální problém komplikující léčbu pneumokokových infekcí. Na konci 70. let a v 80. letech prudce narůstala incidence penicilin-necitlivých kmenů v zemích západní Evropy, především ve Španělsku, kde překročila hranici 50 %.

Získáním genů kódujících alterované penicillin-binding proteiny (PBP) od viridujících streptokoků, které mají přirozeně nižší schopnost vazby penicilinu, dochází u pneumokoků ke vzniku a šíření rezistence k tomuto antibiotiku, které po několik dekád představovalo suverénní lék volby pneumokokových infekcí. Dle hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) k penicilinu jsou pneumokoky klasifikovány jako citlivé, intermediárně citlivé a rezistentní. Pneumokoky intermediárně citlivé a rezistentní k penicilinu se souhrnně označují jako penicilin-necitlivé. V případě terapie ovšem závisí klinický dopad rezistence nejen na hodnotě MIC, ale také na farmakodynamických parametrech daného antibiotika. Bylo zjištěno, že úpravou dávkování penicilinu lze dosáhnout dobrého klinického efektu i u kmenů pneumokoků s intermediární citlivostí. Byla tedy přehodnocena interpretativní kritéria pro klinické použití penicilinu u pneumokoků a i v současné době může být většina pneumokokových respiračních infekcí díky minimální toxicitě tohoto antibiotika úspěšně léčena podáním jeho vysokých dávek. Použití penicilinu při nálezů snížené citlivosti mikroba k tomuto antibiotiku je vyloučeno pouze v případě pneumokokové meningitidy.

Používání antibiotik je hlavním faktorem vzniku a šíření antibiotické rezistence. Zatímco v zemích s nízkou ambulantní spotřebou antibiotik (Holandsko, Dánsko, Norsko) a rovněž i preferenčním podáváním úzkospektrých antibiotik (penicilin) je hladina výskytu PNSP nízká, v zemích s vysokou dostupností antibiotik (Řecko, Španělsko, Itálie, Francie) je výskyt PNSP vysoký. K šíření rezistence přispívají i další faktory, např. pobyt v předškolních zařízeních. Děti v předškolním věku, které jsou ve vysoké míře

pneumokoky kolonizovány, představují rezervoár pneumokoků, včetně těch k antibiotikům rezistentních (3).

PNSP sérotypy

Rezistence k penicilinu a případně dalším antibiotikům je sdružena pouze s několika z 93 známých sérotypů. První zachycené multirezistentní kmeny patřily k sérotypům 6A, 6B a 19A. Před zavedením celoplošné vakcinace 7-valentní konjugovanou vakcínou (PCV7) v posledním desetiletí 20. století byly celosvětově s rezistencí k penicilinu nejčastěji asociovány sérotypy 6B, 9V, 14, 19F a 23F, s ohledem na predilekční výskyt u dětí označované také jako pediatrické, a šíření určitých klonů rezistentních pneumokoků identifikovaných v rámci těchto sérotypů, např. Spain^{9V}-3 a Spain^{23F}-1, mělo charakter pandemie. Od implementace rutinního očkování PCV7 se vzhledem k jejímu složení primárně zaměřeném právě na tyto pediatrické sérotypy (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F) očekávalo i snížení prevalence rezistence k antibiotikům.

Efekt pneumokokových konjugovaných vakcín na výskyt PNSP

V USA došlo během let 1998–2008 ke snížení podílu PNSP u invazivních pneumokokových infekcí u dětí < 5 let o 64 %, u dospělých ≥ 65 let o 45 % (4). Efekt poklesu výskytu PNSP byl nejvíce výrazný krátce po implementaci PCV7. Již v období 2002–2004 začíná podíl PNSP u invazivních infekcí opět narůstat, zejména kvůli nárůstu incidence sérotypu 19A a dalších nevakcinačních sérotypů (6C, 15A, 23A, 35B), ačkoliv hladina výskytu PNSP u invazivních infekcí roce 2008 již zdaleka nedosáhla úrovně výskytu v prevakcinačním období. Pokles výskytu PNSP, který byl zaznamenán u invazivních infekcí i v dalších zemích, kde byla zavedena celoplošná vakcinace pneumokokovou konjugovanou vakcínou, nebyl zdaleka tak jednoznačný u neinvazivních infekcí (otitis media acuta [OMA]) a prakticky vůbec se neprojevil na nosičství PNSP. Respirační infekce, včetně OMA, byly již před zavedením očkování způsobeny podstatně širším spektrem pneumokokových sérotypů, a pokles podílu PNSP vakcinačních sérotypů u OMA se tedy neprojevil tak markantním poklesem výskytu antibiotické rezistence jako u invazivních infekcí. Navíc selekční tlak antibiotik stále významně přispívá k výskytu PNSP sérotypů navzdory vakcinaci. Prospektivní studie probíhající v letech 2001–2004 ve Francii se zaměřila na sledování efektu vakcinace PCV7 a podávání antibiotik

na nosičství penicilin-rezistentních pneumokoků (PRSP). Ačkoliv vakcína během 3letého sledování snížila riziko kolonizace PRSP, nejlepšího efektu bylo dosaženo u dětí, u kterých nebyla nejméně 3 měsíce před odběrem nazofaryngeálního stěru pro zjištění přítomnosti pneumokoka podávána antibiotika (4% riziko kolonizace PRSP), ve srovnání s vakcinovanými dětmi, které byly léčeny antibiotiky (9%), a s neimunizovanými dětmi bez antibiotik (10%) a s antibiotiky (16%) (5).

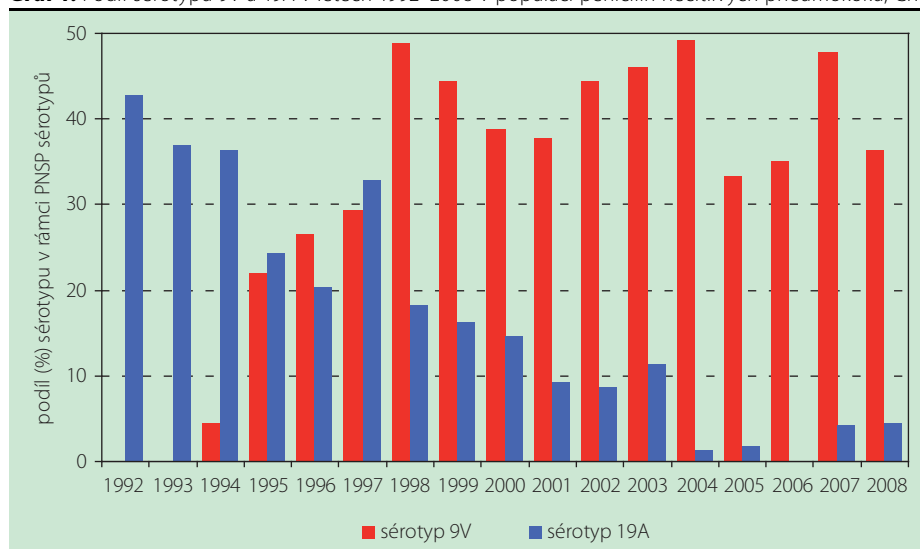
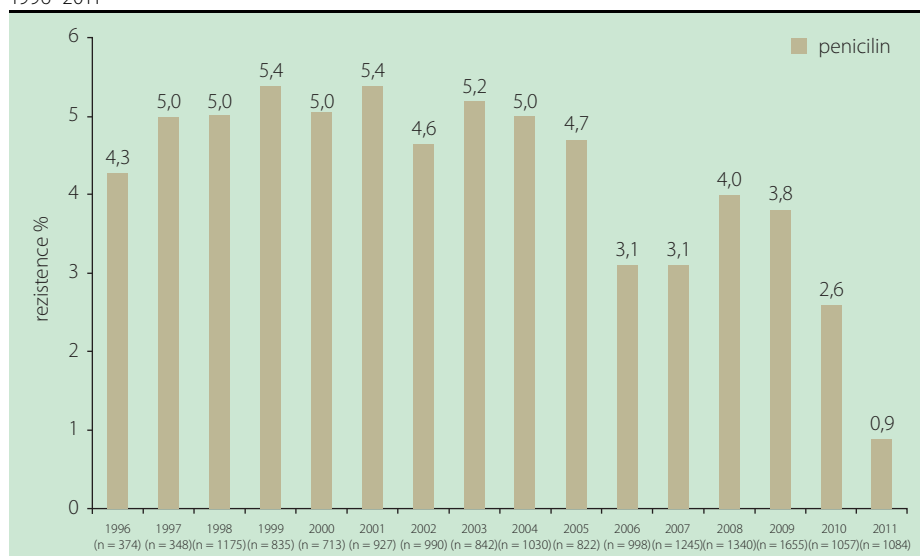
Prakticky nulový efekt PCV7 na výskyt nosičství PNSP byl pozorován v portugalské studii, kde pokles výskytu vakcinačních PNSP byl zcela kompenzován nevakcinačními PNSP sérotypy, zejména 6A, 10A, 15A, 15C, 19A, 23A a 33F (6). Obdobné trendy replacementu nevakcinačními PNSP u nosičů byly zjištěny i v USA, kde bylo také potvrzeno, že rizikové faktory pro kolonizaci PNSP zahrnují návštěvu předškolních zařízení, probíhající respirační infekci a antibiotickou terapii (7).

Nárůst výskytu nosičských nevakcinačních PNSP může být způsoben získáním rezistence de-novo, rekombinantní změnou původního sérotypu nebo rozšířením původně minoritního sérotypu. Všechny uvedené faktory se na tomto efektu podílí, avšak expanze nevakcinačních PNSP sérotypů (zejména 6A, 19A, 15A a 35B), známých již před implementací plošné vakcinace, hraje nejvýznamnější roli. Toto bylo potvrzeno i v dalších studiích při sledování role sérotypu 19A a jeho výskytu po zavedení PCV7 vakcinace v USA, kde se replacement tímto multirezistentním sérotypem nejvíce projevil ve státech a u populace s vysokou spotřebou antibiotik (8).

Je zřejmé, že bez současné implementace programu zaměřeného na racionální preskripci antibiotik a faktického snížení jejich spotřeby není možné pouhou eradikací rezistentních sérotypů obsažených ve vakcíně dosáhnout snížení hladiny rezistence.

Výskyt PNSP v České republice

V 90. letech byl v České republice zaznamenán významný posun v distribuci jednotlivých kapsulárních sérotypů rezistentních pneumokoků, i přestože úroveň penicilinové rezistence u pneumokoků byla dlouhodobě příznivá (v letech 1996–2007 se pohybovala prevalence invazivních PNSP kolem 5 %). V roce 1994 byl izolován první pneumokok sérotypu 9V necitlivý k penicilinu a podíl tohoto sérotypu v populaci rezistentních pneumokoků postupně narůstal. Od roku 1998 se sérotyp 9V stal nejvíce obvyklým sérotypem spojeným s penicilinovou rezistencí izolovaným v České republice, následovanými sérotypy 19F a 14. U neinvazivních

Graf 1. Podíl sérotypů 9V a 19A v letech 1992–2008 v populaci penicilin necitlivých pneumokoků, ČR**Graf 2.** Necitlivost/rezistence (%) k penicilinu u kmenů *Streptococcus pneumoniae*, respirační studie, 1996–2011

izolátů vzrostl podíl tohoto sérotypu z 0 % v roce 1992 na 36,4 % v roce 2008, zatímco podíl sérotypu 19A se ve stejném období snížil z 42,8 % na 4,5 % (graf 1). Molekulární typizace penicilin-necitlivých kmenů sérotypu 9V, 14 a 19F, které jsou obsaženy ve formulacích obou dostupných konjugovaných vakcín, prokázala identitu nebo příbuznost izolátů těchto sérotypů se dvěma mezinárodními multirezistentními klony pneumokoků, Spain^{9V}-3 a Taiwan^{19F}-14, které se do počátku 90. let na našem území nevyskytovaly (9).

I v roce 2011 zůstávala situace ohledně výskytu PNSP v České republice velmi příznivá, jak ukázala data z kontinuálního sledování výskytu PNSP u kmenů izolovaných z respiračních (Respirační studie [RP], Pracovní skupina pro monitorování rezistence při NRL pro ATB) a invazivních infekcí (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net) (graf 2). Obdobně jako v předchozím období, všechny PNSP kmeny měly

MIC penicilinu v kategorii intermediární rezistence a penicilin rezistentní kmeny (MIC penicilinu > 2 mg/l) nebyly v roce 2011 izolovány. Při použití nových interpretačních kritérií pro hodnocení citlivosti/rezistence k penicilinu z hlediska klinického onemocnění byl tedy výskyt rezistence k penicilinu u non-meningeálních pneumokokových izolátů nulový, u meningeálních izolátů byl podíl kmenů rezistentních k penicilinu (MIC ≥ 0,125 mg/l) 4,5 % (n = 3). Celkem bylo z invazivních infekcí izolováno 12 PNSP kmenů, které tvořily následující sérotypy: 14 (6), 9V (3), 19A (2) a 24F (1). S výjimkou sérotypu 24F, původce meningitidy u 8měsíčního dítěte, pocházely všechny izoláty od dospělých pacientů. Lze tedy předpokládat, že vzhledem k dlouhodobě příznivé situaci v oblasti antibi-otické rezistence u pneumokoků není Česká republika v současné době významně ohrožena replacemem rezistentním sérotypem 19A tak, jak tomu bylo v jiných státech.

Závěr

Zavedení nových klinických break-pointů pro penicilin přispělo významnou měrou k renesanci používání penicilinu pro terapii pneumokokových infekcí. Pro monitorování trendů výskytu PNSP z hlediska mikrobiologického je ovšem vhodné použití starých interpretačních kritérií, která dokážou odhalit i kmeny s intermediární rezistencí (MIC penicilinu 0,125–2 mg/l), jež mají potenciál stát se k penicilinu plně rezistentními.

Ačkoliv použití konjugovaných vakcín přispělo k redukcí výskytu PNSP u invazivních infekcí, pokračující vysoká spotřeba antibiotik vedla k nárůstu nevakcinačních PNSP sérotypů, který efekt konjugovaných vakcín na snížení výskytu antibi-otické rezistence u pneumokoků redukoval. Antibiotická rezistence představuje globální problém, který může být efektivně řešen pouze vícevrstevným přístupem zahrnujícím nejen vhodnou vakcinační strategii, ale také účinnou kontrolu kvantitativního i kvalitativního používání antibiotik.

Literatura

1. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis 2000; 30: 100–121.
2. Zemlickova H, Urbaskova P, Jakubu V, et al. Clonal distribution of invasive pneumococci, Czech Republic 1996–2003. Emerg Infect Dis 2010; 16: 287–289.
3. 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: 579–587.
4. Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines. J Infect Dis 2012; 205: 401–411.
5. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 1001–1007.
6. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 243–252.
7. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. J Infect Dis 2004; 190: 2031–2038.
8. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. J Infect Dis 2005; 192: 1988–1995.
9. Zemlickova H, Melter O, Urbaskova P. Epidemiological relationships among penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* strains recovered in the Czech Republic. J Med Microbiol 2006; 55: 437–442.

Článek doručen redakci: 29. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 17. 11. 2012

MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

Národní referenční laboratoř
pro antibiotika, Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
hzemlickova@szu.cz

