

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ****Επιμέλεια: Μ. Μοσχόβη****Η επίδραση του συζευγμένου
πολυδύναμου πνευμονιοκοκκικού
εμβολίου στην ανθεκτικότητα του
στρεπτόκοκκου της πνευμονίας στις
μακρολίδες: μια πληθυσμιακή μελέτη****Α. Σκιαθίτου
Γ. Χουλιάρας****ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ**

Η εκτεταμένη χρήση μακρολιδών κατά την δεκαετία του 1990, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών¹, οδήγησε σε διαρκή αύξηση της ανθεκτικότητας του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας στα αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας^{2,3}. Η αντίσταση του πνευμονιόκοκκου στις μακρολίδες οφείλεται σε δυο κυρίως μηχανισμούς.

Ο πρώτος μηχανισμός αφορά στην τροποποίηση θέσης σύνδεσης του φαρμάκου⁴. Ο σημαντικότερος και συχνότερος τύπος αυτής της κατηγορίας είναι η δι-μεθυλίωση της 23S υπομονάδας του rRNA με αποτέλεσμα την αλλαγή της θέσης δέσμευσης των μακρολιδών, λινκοζαμιδών και στρεπτογραμινών. Η σημαντικότερη μεθυσία είναι η erm (B) και ο προκύπτων φαινότυπος αναφέρεται ως MLSB.

Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά στην έξοδο (efflux) του φαρμάκου από το κύτταρο⁵: σε αυτή την περίπτωση η αντίσταση οφείλεται στο προϊόν του γονιδίου *mef* (A) το οποίο παίζει βασικό ρόλο σε μια διαδικασία απομάκρυνσης του φαρμάκου από το κύτταρο. Ο φαινότυπος αυτός αναφέρεται ως M-phenotype.

Οι δυο αυτοί μηχανισμοί καλύπτουν περισσότερο από το 90% των ανθεκτικών πνευμονιόκοκκων.

Το Φεβρουάριο του 2000 το επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο εγκρίθηκε για τη χρήση σε παιδιά στις ΗΠΑ⁶. Περιέχει πολυσακχαριδικά αντιγόνα των 7 συχνότερων ορότυπων στρεπτόκοκκου της πνευμονίας (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) συζευγμένα σε πρωτεΐνη-φορέα (CRM197, μη τοξικό παράγωγο της διφθεριτικής τοξίνης). Λόγω διασταυρούμενης ανοσίας, αναμένεται να παρέχει σε κάποιο βαθμό προστασία και από τους ορότυπους 6A και 19A οι οποίοι αναφέρονται ως vaccine-related serotypes.

Σκοπός της μελέτης ήταν η επίδραση του συζευγμένου επταδύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στην ετήσια επίπτωση της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου από το 1994 έως 2002, στην επικράτηση των οροτύπων στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, καθώς και στην αντοχή του πνευμονιόκοκκου στις μακρολίδες.

Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment

Stevens D, Zughaier S, Whitney C, Baughman W, Barker L, Gay K, Jackson D, Orenstein W, Arnold K, Schuchat A, Farley M; The Georgia Emerging Infections Group

The Lancet 2005; 365:855-863

Η μελέτη αυτή διεξήχθη από το 1994 έως το 2002 στην Atlanta της Georgia των ΗΠΑ. Στη μελέτη περιελήφθησαν όλα τα Νοσοκομεία και εργαστήρια από μια περιοχή 3,1 εκατομμυρίων κατοίκων. Η διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος καθορίστηκε με απομόνωση *St. pneumoniae* σε καλλιέργειες υλικού στείρων περιοχών (αίμα, ENY, πλευριτικό υγρό, αρθρικό υγρό).

Η ανθεκτικότητα στις μακρολίδες ορίστηκε ως MIC της ερυθρομυκίνης $>0,5$ mg/L, σύμφωνα με τις οδηγίες της NCCLS. Τα ανθεκτικά στελέχη διακρίθηκαν σε φαινότυπο M (ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη αλλά ευαίσθητα στην κλινδαμυκίνη) ή MLSB (ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη και στην κλινδαμυκίνη). Ο μηχανισμός αντίστασης στις μακρολίδες προσδιορίστηκε με γονιδιακή ανάλυση.

Από το 1994 έως το 2002 ταυτοποιήθηκαν συνολικά 6.695 περιπτώσεις διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου με θετική καλλιέργεια. Από αυτές τις περιπτώσεις 95% είχαν θετική καλλιέργεια αίματος, 3,5% θετική καλλιέργεια ENY (ή ENY και αίματος) και 1,5% θετική καλλιέργεια άλλου υλικού (π.χ. αρθρικό, πλευριτικό υγρό).

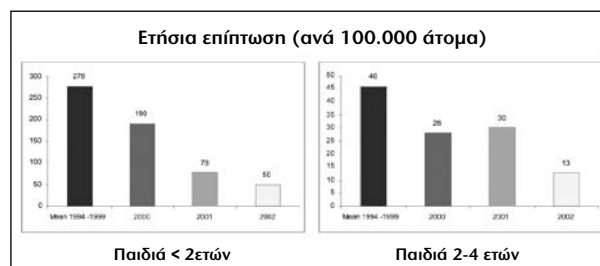
Το 83% των θετικών καλλιεργειών ήταν διαθέσιμες για περαιτέρω οροτυπική ανάλυση και γονοτυπικό προσδιορισμό των μηχανισμών ευαισθησίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

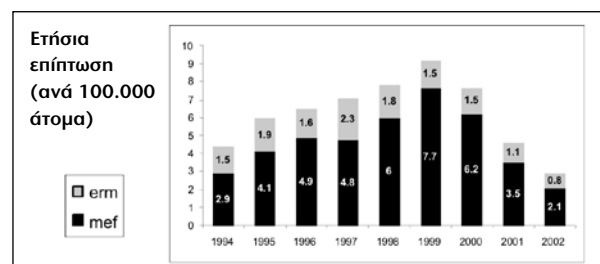
Η μέση ετήσια επίπτωση από το 1994 έως το 1999 ήταν 30,2 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα και βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη από την ετήσια επίπτωση του 2000 (22,3), του 2001 (18,4) και του 2002 (13,1) (p -values $<0,0001$).

Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στις ηλικίες των 0-2 ετών και των 2-4 ετών όπως παρουσιάζεται στο σχήμα 1.

Αναφορικά με την επικράτηση των οροτύπων



ΣΧΗΜΑ 1. Μεταβολή της ετήσιας επίπτωσης διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου κατά τα έτη 1994-2002 ανά ηλικιακή ομάδα.



ΣΧΗΜΑ 2. Ετήσια επίπτωση διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου από στελέχη ανθεκτικά στις μακρολίδες.

erm: Ο μηχανισμός αντίστασης που σχετίζεται με την τροποποίηση της θέσης σύνδεσης του φαρμάκου

mef: Ο μηχανισμός αντίστασης που σχετίζεται με την έξοδο (efflux) του φαρμάκου από το κύτταρο

που προκαλούν διεισδυτική νόσο, τα στελέχη που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο απομονώθηκαν συχνότερα μετά τη εισαγωγή του εμβολίου, αν και όπως αναφέρθηκε ο συνολικός αριθμός περιπτώσεων νόσου μειώθηκε. Από το 1994 έως το 1999 το 25% των περιπτώσεων νόσου οφείλοντο σε στελέχη τα οποία δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Το 2002 το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σε 45%.

Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται η ετήσια επίπτωση διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου από ορότυπους ανθεκτικούς στις μακρολίδες. Από το 1994 έως το 1999 σημειώνεται σημαντική αύξηση των περιπτώσεων νόσου από ανθεκτικά στελέχη, ενώ μετά το 2002 εμφανίζεται αναστροφή της αυξητικής πορείας (p -values $<0,01$).

Μετά την ευρεία εφαρμογή του εμβολίου φαίνεται να έχει τροποποιηθεί η ευαισθησία των ορότυπων *St. Pneumoniae*. Συγκεκριμένα οι ορότυποι που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο παρουσιάζουν αυξημένη αντοχή στις μακρολίδες (11,7% το 2002 έναντι 4,4% το 2000).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σειρά μελετών τα τελευταία χρόνια⁷ έχουν αναδεί-

ξει την προστατευτική επίδραση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στην εμφάνιση διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την μείωση της νοσηρότητας από πνευμονιόκοκκο, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει για πρώτη φορά την επίδραση του εμβολίου στην ανθεκτικότητα των πνευμονιοκόκκων στις μακρολίδες οι οποίες αποτελούν μια ευρέως συνταγογραφούμενη κατηγορία αντιβιοτικών στα παιδιά.

Συγκεκριμένα, ως προς την επίπτωση παρατηρήθηκε:

1. Σαφής μείωση των περιπτώσεων διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου μετά από την ευρεία εφαρμογή του εμβολίου.

2. Ελάττωση της επίπτωσης της νόσου από ορότυπους *St. pneumoniae* ανθεκτικούς στις μακρολίδες (ιδιαίτερα όσους φέρουν τον μηχανισμό *mef*), γιατί αυτοί οι ορότυποι περιλαμβάνονται στο εμβόλιο.

3. Αλλαγή στην επικράτηση των ορότυπων που προκαλούν τη νόσο. Ίσες σχεδόν συχνότητες των εκτός και εντός εμβολίου ορότυπων.

Ως προς την ανθεκτικότητα σημειώθηκε:

1. Σαφής μείωση της συνολικής ανθεκτικότητας στις μακρολίδες.

2. Αυξητική τάση της ανθεκτικότητας των στελεχών που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, καθώς εμφανίζονται πλέον συχνά ως αίτια της νόσου και δέχονται αυξημένη «πίεση» από τη χρήση αντιβιοτικών.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *McCaig LF, Beaser RE, Hughes JM.* Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States 1992-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:432-437.
2. *Hyde TB, Gay K, Stephens DS et al.* Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286:1857-1862.
3. *Gay K, Baughman W, Miller Y et al.* The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agents: a six-year population-based assessment. *J Infect Dis* 2000; 182:1417-1424.
4. *Weisblum B.* Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:577-585.
5. *Gay K, Stephens DS.* Structure and dissemination of the macrolide efflux genetic assembly encoding macrolide efflux in *Streptococcus pneumoniae*. *J Inf Dis* 2001; 184:56-65.
6. *CDC.* Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:1-38.
7. *Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New Engl J Med* 2003; 348:1737-1746.