



2025. XXV. évfolyam 2. szám

Tartalom:

Pneumococcus tünetmentes hordozása Magyarországon – 10 évvel a 13-valens konjugált pneumococcus vakcina (PCV-13) életkorhoz kötött kötelező védőoltási rendbe történő bevezetése után

Horváth Andrea¹, Huber Annamária¹, Bartha Árpád László¹, Kristóf Katalin²,
Dobay Orsolya¹

¹*Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet*

²*Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet*

2025



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

A kiadó és a szerkesztőség székhelye: 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

Felelős kiadó: Dr. Surján Orsolya

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pásztai Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:

Dr. Áy Éva

Erdősi Tímea

Technikai szerkesztő:

Adravec Lilla

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes

Dr. Tóth Ákos

ISSN 2063-9813 (Online)

Pneumococcus tünetmentes hordozása Magyarországon – 10 évvel a 13-valens konjugált pneumococcus vakcina (PCV-13) életkorhoz kötött kötelező védőoltási rendbe történő bevezetése után

Horváth Andrea¹, Huber Annamária¹, Bartha Árpád¹, Kristóf Katalin², Dobay Orsolya¹

¹*Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet*

²*Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet*

Utoljára 10 évvel ezelőtt jelent meg adat a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) tünetmentes hordozásával kapcsolatban a Mikrobiológiai Körlevél 2015. évi 4. számában [1]. Lássuk, milyen változások történtek azóta, különös tekintettel arra a tényre, hogy hazánkban a 2023. szeptember 30-a után született csecsemők a PCV-13 (13-valens konjugált pneumococcus vakcina) helyett már a PCV-15 (15-valens konjugált pneumococcus vakcina) védőoltást kapják [2].

Bevezetés

Magyarországon a PCV-7 (7-valens konjugált pneumococcus vakcina) viszonylag korán, már 2009-ben az ajánlott védőoltások közé került. Körülbelül egy év múlva ezt az oltóanyagot felváltotta a további hat szerotípussal kibővített PCV-13, ami 2014 júliusától kötelezővé is vált, bekerülve az életkorhoz kötött védőoltási naptárba. Ezt követően sokáig nem történt változás a pneumococcus elleni védőoltások tekintetében, de nemrégiben az EMA (European Medicines Agency) két új oltást is engedélyezett, nevezetesen a PCV-15-öt (Vaxneuvance, MSD, 2021. december) és a PCV-20-at (Prevenar 20, Pfizer, 2022. március), amelyek értelemszerűen kettő, illetve hét szerotípussal bővültek a PCV-13-hoz képest (1. táblázat). Ezek közül hazánkban 2023 óta már a PCV-15 szerepel az oltási naptárban.

1. táblázat. A legújabb konjugált védőoltások szerotípusainak összehasonlítása

PCV-13	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F + 3, 6A, 19A
PCV-15	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F + 3, 6A, 19A + 22F, 33F
PCV-20	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F + 3, 6A, 19A + 22F, 33F + 8, 10A, 11A, 12F, 15B

Mindegyik oltás alegység vakcina, a *S. pneumoniae* poliszacharid tokját tartalmazza konjugált formában. A konjugált pneumococcus védőoltások (PCV-k) jelentősége, hogy csecsemőkorban is alkalmazhatók, direkt védelmet nyújtanak az oltott populációnak, emellett a tünetmentes hordozás visszaszorításával a fertőzés transzmisszióját csökkentik. A nemzeti immunizációs programok széleskörű bevezetésével világszerte jelentősen visszaszorultak a vakcinákban lévő pneumococcus szerotípusok által okozott invazív és nem invazív betegségek az oltott és nem oltott populációkban is [3, 4]. A PCV-k jelentős szelekciós nyomást gyakorolnak a pneumococcusra és az új oltások bevezetése után rendszerint jelentős szerotípus átrendeződés tapasztalható. Fontos megjegyezni, hogy az egyes szerotípusok különböznek az invazív potenciál, a klinikai manifesztáció, az antibiotikum rezisztencia és a hordozói állapot kialakítása szempontjából, így az új védőoltások összeállításánál és alkalmazásánál is az a cél, hogy a minél súlyosabb betegséget okozó és nagyobb fokú rezisztenciával jellemezhető szerotípusok lefedésre kerüljenek a védőoltás által. Nagyon fontos ezért az epidemiológiai változások folyamatos nyomon követése és az oltási stratégia átgondolása.

Miután a tünetmentes hordozók a pneumococcus infekciók legjelentősebb forrásai, nagyon fontos tisztában lennünk a hordozott törzsek tulajdonságaival. A hordozás közösségbe járó kisgyermekek körében a leggyakoribb, 3 éves kor körül akár a gyerekek 55%-a is kolonizált lehet [5], ezért mi is ezt a korcsoportot választottuk szűrővizsgálatunkban.

Anyagok és módszerek

2022 áprilisa és 2023 áprilisa közötti időszakban 18 intézményben (amelyek közül 13 fővárosi) összesen 401 bölcsődés és óvoda gyerektől gyűjtöttünk mintát. Meg kell jegyezni, hogy a mintavételi beleegyezési hajlandóság a COVID előtti időszakhoz képest jelentősen lecsökkent, valószínűsíthetően a COVID mintavétel során szerzett kellemetlen tapasztalatoknak köszönhetően. A 401 gyerek közül 203 volt fiú (50,6%), azaz majdnem pontosan fele-fele arányban oszlott meg a nemek aránya. Rajtuk kívül összesen 40 óvónőt is leszűrtünk, ám közülük senki nem bizonyult hordozónak. A gyerekek életkorának megoszlása következőképpen alakult: 2 éves alatti: 7,9% (n=32), 2-3 éves: 18,5% (n=74), 3-4 éves: 27,2% (n=109), 4-5 éves: 26,2% (n=105), 5-6 éves: 15,7% (n=63), 6 éves fölötti: 4,6% (n=18).

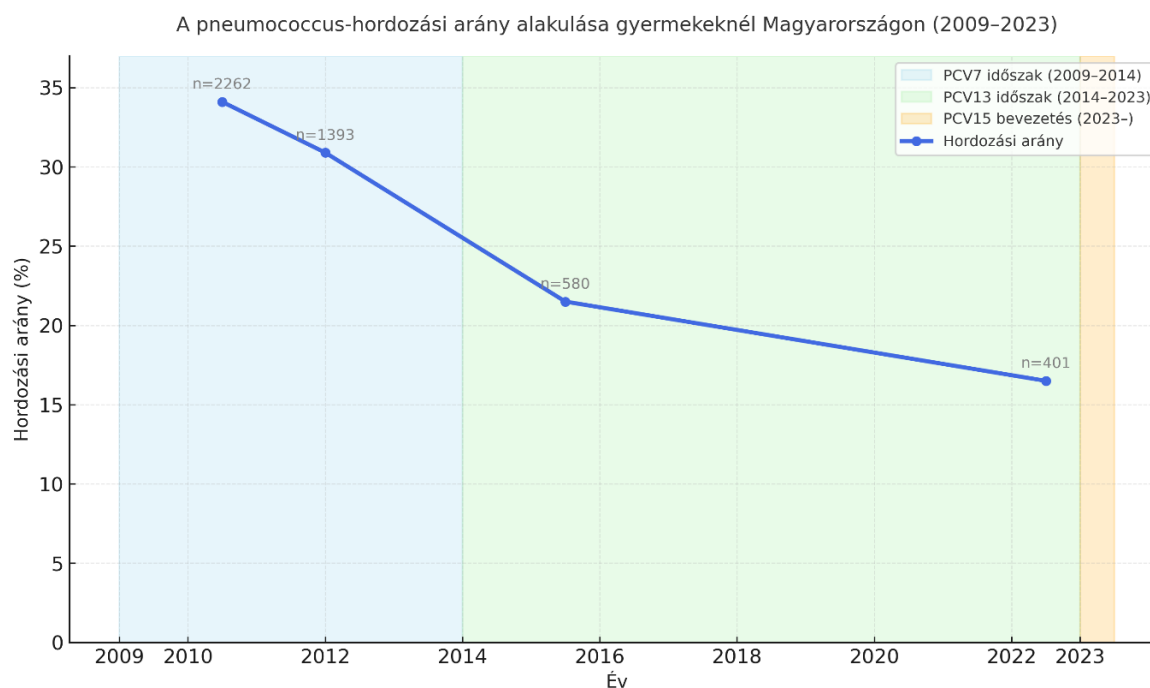
A vizsgálat kivitelezéséhez szükséges mintákat steril vattapálcával az orrjárat elülső részéből gyűjtöttük, majd aktív szenes transzport közegben szállítottuk a laboratóriumba további feldolgozás céljából. A vattapálcákat nem szelektív véres agar táptalajra oltottuk, majd a pneumococcus morfológiát mutató telepeket továbboltottuk. A fajsztípusú identifikálást optochin

érzékenység, illetve a fajspecifikus *lytA* gén jelenléte (PCR) alapján végeztük. A minták szerotípusát első körben a Pneumotest Latex Kit segítségével vizsgáltuk, majd a faktor tipizáláshoz PCR-t használtunk (a CDC által javasolt [6], illetve saját tervezésű primerekkel). Az izolátumok antibiotikum érzékenységét 14 hatóanyag iránt a Semmelweis Egyetem Labormedicina Intézetében VITEK 2 AST-P576 kártyákkal (bioMérieux) határoztuk meg, illetve penicillin, erythromycin és tetracyclin rezisztencia esetén az eredményt gradiens MIC teszttel pontosítottuk. Minden esetben az EUCAST v14.0 határérték táblázata alapján értékeltük ki az eredményt [7]. Néhány izolátum esetében a klonalitás meghatározására elvégeztük a hét háztartási gén szekvenálásán alapuló multilókusz szekvencia tipizálást (MLST) [8].

Eredmények és megbeszélés

Tünetmentes hordozási arány és rizikófaktorok

A 401 leszűrt kisgyerek közül 66 bizonyult pneumococcus hordozónak, ami 16,5%-nak felel meg. Ez az arány jóval alacsonyabb az elmúlt években hazánkban tapasztaltaknál. Munkacsoportunk 2009 óta rendszeresen végez ilyen jellegű felmérést és határozott csökkenő tendencia figyelhető meg a hordozás mértékében (1. ábra).

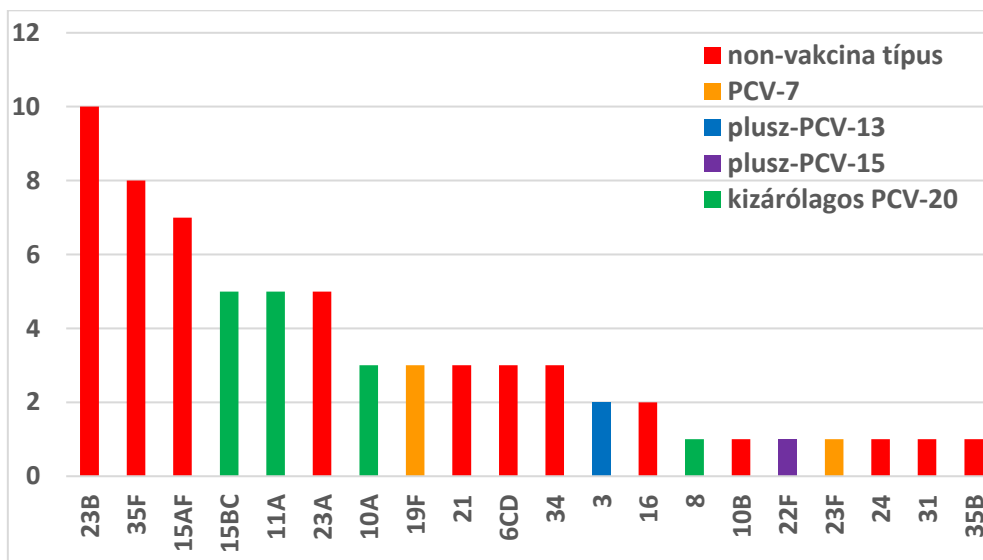


1. ábra. A pneumococcus tünetmentes hordozás arányának változása az egyes vizsgálati periódusokban a PCV-7 bevezetését követően [1, 9, 10, 11]

A vizsgálati populáció nemi megoszlásához képest (50,6% fiú) a hordozók között már többségben voltak a fiúk (60,6%). További rizikófaktorak bizonyult a korábbi középfülgyulladás (11,2% versus 16,7%), esetleg egyéb (invazív) fertőzés (4,3% versus 6,1%); ugyanakkor a korábbi kórházi kezelés (2,2% versus 1,5%), illetve a passzív dohányzás (30,9% versus 24,2%) negatív összefüggést mutatott a hordozással.

Szerotípusok

Járványügyi szempontból a legfontosabb kérdés azonban a hordozókban jelenlévő pneumococcusok szerotípus megoszlása. A szűrővizsgálatok során a 66 pneumococcus hordozó gyermek mintáiból összesen 20 különböző szerotípust azonosítottunk (mindegyik izolátumot sikerült tipizálni). Ezek közül a leggyakoribb hat a 23B, 35F, 15A/F, 15B/C, 11A és 23A voltak (2. ábra). Az izolátumok 68,2%-a non-vakcina típusba (NVT) tartozott. A PCV-13 lefedettsége 9,1%, a PCV-15-é 10,6%, míg a PCV-20-é a legmagasabb: 31,8% lenne.

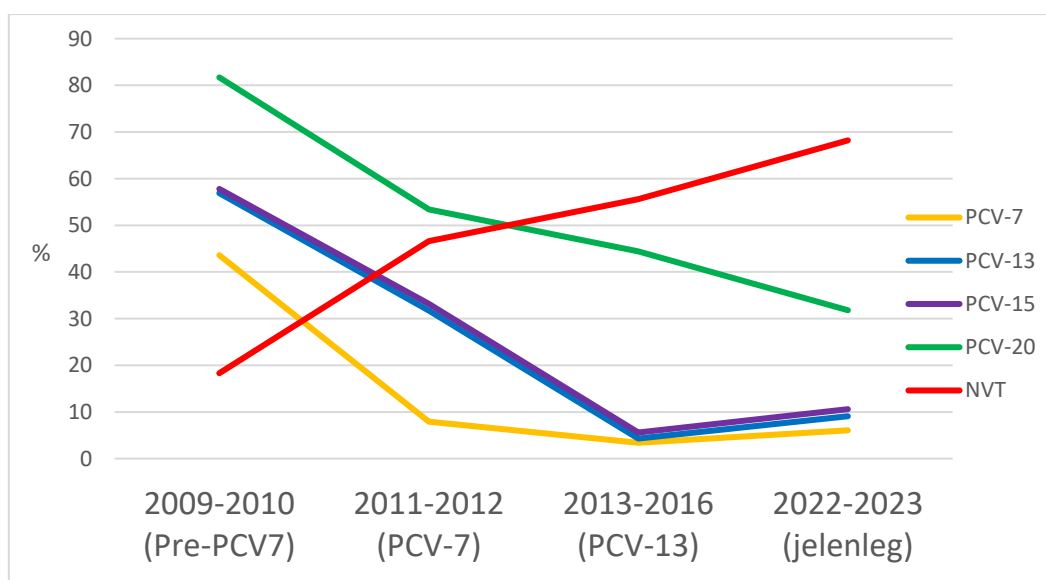


2. ábra. Tünetmentes hordozók mintáiból izolált pneumococcus törzsek szerotípus szerinti megoszlása (n=66)

A PCV-7 típusok közül a 19F még mindig 3 izolátummal képviseltette magát, ami aggasztó jelenség, de számos országban ugyanezt tapasztalták [12, 13]. Ezért elvégeztük ezen törzsek szekvencia tipizálását (MLST). Az egyik izolátum az ST179 klónba tartozott, ami korábbi vizsgálatunkban a domináns klón volt ezen szerotípuson belül [14]. A másik kettőt ST423-ként azonosítottuk, ami korábban még nem fordult elő Magyarországon, azonban a környező országokban jelen van [15]. Egy alaskai tanulmányban is új genotípus megjelenésével magyarázták a 19F újbóli felbukkanását [16]. Egy további (23F) PCV-7 izolátumot is találtunk.

A plusz PCV-13 szerotípusok közül sok év szünet után újra ki tudtuk mutatni a 3-as jelenlétét két izolátum esetén. A plusz PCV-15 szerotípusok közül mindössze egyetlen 22F törzset találtunk. Ugyanakkor 14 izolátum a kizárólag a PCV-20-ban található plusz szerotípusokba tartozott (15BC, 11A, 10A és 8). Ezek közül kiemelendő a 8-as szerotípus, hiszen ez egyrészt magas invazivitási potenciállal rendelkezik [17], másrészt a második legmagasabb (2023-as ECDC adatok szerint 9,1%-os) szerotípus-specifikus halálozási aránnyal jellemezhető [18].

A jelenlegi szerotípus megoszlást összevetve korábbi (hordozásból származó) adatokkal, látható, hogy az egyes vakcinák bevezetését követően folyamatosan csökkent az adott vakcina-típusok prevalenciája, míg ezzel párhuzamosan a non-vakcina típusok aránya egyre nőtt (3. ábra). A jelenlegi helyzetben a legnagyobb arányú lefedettséget egyértelműen a PCV-20 mutatja. Az ábrán látható kis emelkedés a PCV-7, PCV-13 és PCV-20 görbék esetében a 19F szerotípus újbóli megjelenésének tulajdonítható.



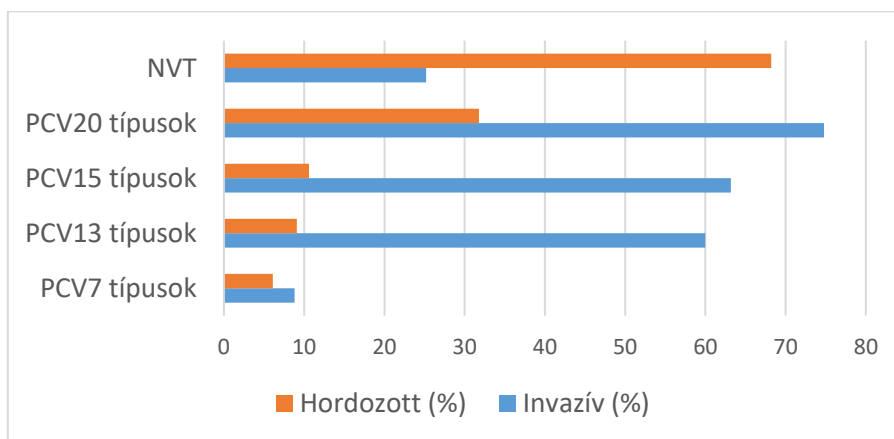
3. ábra. A konjugált vakcinák lefedettségének változása és a nem vakcina szerotípusok előfordulási aránya a vizsgált időszakokban a tünetmentes hordozásból izolált törzsek esetében. PCV: konjugált pneumococcus vakcina; NVT: non-vakcina típusok.

Jelenleg a legújabb generációs konjugált oltások (PCV-15 és PCV-20) szelekciós hatása Európában még nem tapasztalható, ezek bevezetése várhatóan folyamatosan fog történni az egyes országokban. Ennek megfelelően a szerotípus megoszlás most még a miénkhez hasonló képet mutat Európa-szerte, pl. Törökországban [19], Franciaországban [20] vagy Portugáliában [13].

Tünetmentes hordozásból és invazív megbetegedésből származó izolátumok összehasonlítása

További fontos kérdés a tünetmentes hordozásból és az invazív klinikai mintákból izolált törzsek szerotípusainak összehasonlítása. Magyarországon a passzív surveillance keretében beküldött, invazív kórképekből (Invasive Pneumococcal Disease, IPD) származó törzsek szerotipizálását az NNGYK (Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ) *Védőoltással megelőzhető invazív bakteriális megbetegedések Nemzeti Referencia Laboratóriumában* végzik. Ezeket az adatokat bizonyos évek esetében az ECDC 'Surveillance Atlas of Infectious Diseases' honlapjáról tudunk kinyerni [18], de jelen kézirat megírásához az utóbbi nyolc év (2016-2023) IPD adatait teljeskörűen rendelkezésünkre bocsájtották (Dr. Molnár Zsuzsanna osztályvezető főorvos, NNGYK Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály). Ezek alapján az invazív megbetegedéseket okozó szerotípusok megoszlása a tünetmentesen hordozott törzsekétől jelentősen eltérő képet mutat. Ezen időszakban az izolátumok között messze a leggyakoribb (25,7% – 49,2%) a 3-as szerotípus volt, ezt 2017-től kezdve minden évben a 8-as szerotípus követte (5,1% - 15,7%), harmadik helyen pedig a 9N, 19A, 19F, 22F vagy 23B állt (4,3% - 7,9%).

A PCV-20 szélesebb lefedettsége az invazív klinikai mintáknál is jelentkezik. Az egyes PCV-típusok 2016-2023 periódusra vonatkoztatott részarányai a következők: PCV-13: 54,5%; PCV-15: 58,0%, PCV-20: 72,8%. Látható, hogy az invazív klinikai adatokból leolvasható vakcinalefedettség értékben jelentősen különbözik a hordozási adatoktól (4. ábra), ami a szerotípusok *Bevezetőben* említett különbözőségének tulajdonítható. Korcsoportra lebontva, illetve a nem invazív kórképekre (pneumonia, otitis media) vonatkozóan nem rendelkezünk szerotípus adatokkal.



4. ábra. Jelen tanulmányból származó tünetmentesen hordozott és a 2023-ban izolált invazív pneumococcus törzsek különböző konjugált védőoltások szerinti vakcina lefedettségének összehasonlítása. NVT: non-vakcina típusok

Antibiotikum érzékenység

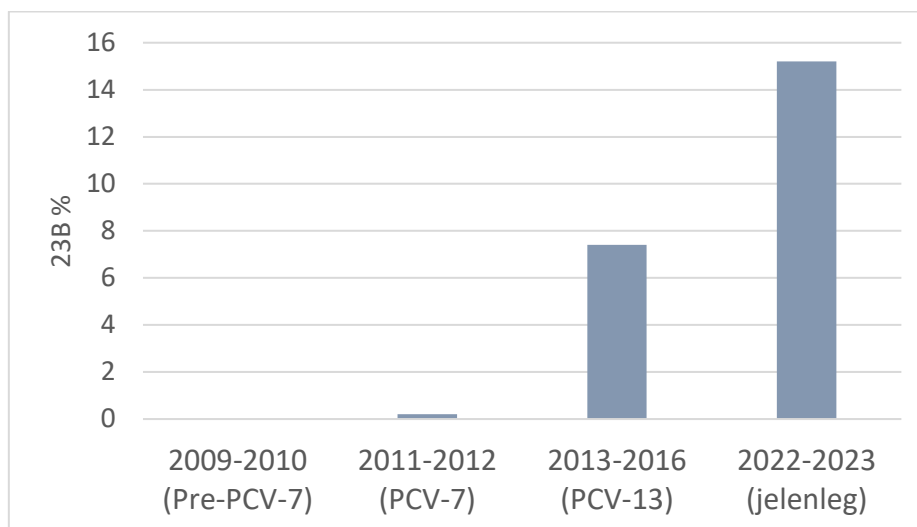
A tünetmentesen hordozott törzsek meglehetősen nagyfokú érzékenységet mutattak a vizsgált antibiotikumok iránt (2. táblázat). Mindössze nyolc izolátum volt erythromycin rezisztens, ebből öt cMLS_B, (macrolid-lincosamid-streptogramin B) típusú, azaz clindamycin rezisztens is, három M típusú, hét tetracyclin rezisztens és három TMP/SMX (Trimethoprim/Sulphamethoxazol) rezisztens.

2. táblázat. Tünetmentes hordozók mintáiból izolált pneumococcus törzsek (n=66) antibiotikum érzékenysége

	MIC range (mg/L)	Érzékeny, n (%)	Megnövelt expozícióra érzékeny, n (%)	Rezisztens, n (%)
Penicillin	≤0,006–2	50 (75,8)	16 (24,2)	0 (0)
Amoxicillin*	≤0,006–4	63 (95,5)	2 (3)	1 (1,5)
Cefotaxim	≤0,006–1	63 (95,5)	3 (4,5)	0 (0)
Ceftriaxon	≤0,006–1	65 (98,5)	1 (1,5)	0 (0)
Imipenem	≤0,003–0,25	66 (100)	0 (0)	0 (0)
Levofloxacin	≤0,5–1	0 (0)	66 (100)	0 (0)
Moxifloxacin	≤0,25	66 (100)	0 (0)	0 (0)
Erythromycin	≤0,125–>256	58 (87,9)	0 (0)	8 (12,1)
Clindamycin	0,125–>256	61 (92,4)	0 (0)	5 (7,6)
Linezolid	≤2	66 (100)	0 (0)	0 (0)
Vancomycin	≤1	66 (100)	0 (0)	0 (0)
Tetracyclin	≤1–16	59 (89,4)	0 (0)	7 (10,6)
Rifampicin	≤0,25	66 (100)	0 (0)	0 (0)
Trimethoprim/ Sulphamethoxazol	≤0,5–8	61 (92,4)	2 (3,0)	3 (4,5)

*Az amoxicillin az „oral” breakpointok szerint lett értékelve

Penicillin rezisztens izolátumot nem találtunk, a penicillin megnövelt expozícióra érzékeny törzsek legnagyobb része 23B szerotípusú volt. Feltűnő ennek a típusnak a folyamatos előretörése (5. ábra). Míg a konjugált oltások megjelenése előtti időszakban még egyáltalán nem volt jelen a hordozott törzsek között, addig mára vezető szerotípussá vált (2. ábra).



5. ábra. A 23B szerotípus prevalenciájának exponenciális növekedése az elmúlt 15 évben

Összegzés

A pneumococcus által okozott súlyos betegségek visszaszorításában a védőoltási programokkal elért rendkívüli eredmények mellett fontos megfigyelni, hogy a pneumococcusok mennyire gyorsan képesek reagálni az őket érő szelekciós nyomásra. Egy-egy új konjugált oltás megjelenése után a tünetmentesen hordozott pneumococcus szerotípusok nagymértékű átrendeződése tapasztalható. A vakcinákban lévő pneumococcus szerotípusok sorra tűnnek el, vagy erősen lecsökken a prevalenciájuk, miközben a non-vakcina típusok folyamatos előretörése tapasztalható, melyek klinikai jelentősége különböző lehet. Nem lehet kétségünk afelől, hogy a legújabb oltások (PCV-15 és PCV-20) bevezetése is hasonló változásokat von majd maga után. Nagyon fontos ezért mind az invazív mind a tünetmentes hordozásból izolált pneumococcus törzsek epidemiológiájában bekövetkező helyi szintű változások pontos ismerete és nyomon követése, hogy ezekkel az adatokkal segíthessük a döntéshozókat a megfelelő vakcinációs stratégia kiválasztásában.

A témában megjelent nemzetközi publikáció az alábbi linken elérhető: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-07777-x#citeas> (Horváth, A., Huber, A., Bartha, Á. *et al.* Pneumococcal carriage among young children attending daycare in Hungary, 12–13 years post-PCV13: a cross-sectional study. *Sci Rep* **15**, 22696 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07777-x>).

Irodalomjegyzék:

1. Tirczka Tamás, Tóthpál Adrienn, Berta Brigitta, Dobay Orsolya: *Streptococcus pneumoniae* szerotípus megoszlásának vizsgálata 2013-2015 közötti időszakban Magyarországon. Mikrobiológiai Körlevél 2015; **15**(4):14-27.
2. A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ módszertani levele a 2024. évi védőoltásokról. Elérhető online: https://www.antsz.hu/data/cms110952/VML_NNK_2024.pdf
3. J.B. Rosen, A.R. Thomas, C.A. Lexau, A. Reingold, J.L. Hadler, L.H. Harrison, *et al.* Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States Clin Infect Dis, (2011), 53:137-143
4. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. Vaccine. 2013 Dec 17;32(1):133-45.
5. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 2004;4:144-54.
6. CDC: *Streptococcus pneumoniae* detection and serotyping using PCR. Elérhető online: <https://www.cdc.gov/strep-lab/php/pneumococcus/serotyping-using-pcr.html>
7. EUCAST: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. 2024
8. Jolley, K. A., Bray, J. E. & Maiden, M. C. J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the pubmlst.org website and their applications. *Wellcome Open. Res.* **3**, 124 (2018)
9. Tóthpál A, Laub K, Kardos S, Tirczka T, Kocsis A, van der Linden M, Dobay O. Epidemiological analysis of pneumococcal serotype 19A in healthy children following PCV7 vaccination. Epidemiol Infect 2016;144(7):1563-73.
10. Tóthpál A, Kardos S, Laub K, Nagy K, Tirczka T, van der Linden M, Dobay O. Radical serotype rearrangement of carried pneumococci in the first 3 years after intensive vaccination started in Hungary. Eur J Pediatr 2015;174(3):373-81.
11. Kovács E, Sahin-Tóth J, Tóthpál A, van der Linden M, Tirczka T, Dobay O. Co-carriage of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* among three different age categories of children in Hungary. PLoS One 2020;15(2):e0229021.
12. de Felipe B, Aboza-García M, González-Galán V, Salamanca de la Cueva I, Martín-Quintero JA, Amil-Pérez B, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal carriage in children from Seville, following implementation of the PCV13 immunization program in Andalusia, Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed) 2024;42(4):172-8.

13. Candeias C, Almeida ST, Paulo AC, Simões AS, Ferreira B, Cruz AR, et al. *Streptococcus pneumoniae* carriage, serotypes, genotypes, and antimicrobial resistance trends among children in Portugal, after introduction of PCV13 in National Immunization Program: A cross-sectional study. *Vaccine* 2024;42(22):126219.
14. Kovács E, Sahin-Tóth J, Tóthpál A, Kristóf K, van der Linden M, Tirczka T, Dobay O. Vaccine-driven serotype-rearrangement is seen with latency in clinical isolates: Comparison of carried and clinical pneumococcal isolates from the same time period in Hungary. *Vaccine* 2019;37(1):99-108.
15. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res* 2018;3:124.
16. Gounder PP, Bruden D, Rudolph K, Zulz T, Hurlburt D, Thompson G, et al. Re-emergence of pneumococcal colonization by vaccine serotype 19F in persons aged ≥ 5 years after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction-Alaska, 2008-2013. *Vaccine* 2018;36(5):691-7.
17. Lindstrand A, Galanis I, Darenberg J, Morfeldt E, Naucner P, Blennow M, et al. Unaltered pneumococcal carriage prevalence due to expansion of non-vaccine types of low invasive potential 8 years after vaccine introduction in Stockholm, Sweden. *Vaccine* 2016;34(38):4565-71.
18. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available online at <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
19. Ceyhan M, Karadag-Oncel E, Hascelik G, Ustundag G, Gurbuz V, Samlioglu P, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children aged less than five years. *Vaccine*. 2021;39(15):2041-47.
20. Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Béchet S, Delobbe J-F, et al. Dynamics of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: a pediatric prospective nasopharyngeal carriage study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(6):1020.