

A serdülők invazív meningococcus-fertőzéseinek kihívásai – fókuszban a prevenció

DR. MÉSZNER ZSÓFIA

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

Az invazív meningococcus-betegség (IMB) világszerte méltán rettegett, hiperakut kórkép, amely az első jeleket követő akár 24 órán belül is végződhet halállal. Előfordulását tekintve a ritka fertőzések közé tartozik, ám időnként járványos terjedésre is képes. Az IMB magas halálozású betegség, korai felismerését jelentősen nehezítik a kezdeti szakaszban jelentkező, nem jellegzetes tünetek – magas láz, hirtelen romló általános állapot, illetve különböző bőrjelenségek, amelyek akár hiányozhatnak is. Bár vannak közismerten jellegzetes kockázati tényezők – elsősorban a komplement defektusok és a lép működésének zavarai – ma már tankönyvi adat az IMB két életkori csúcsa – a fiatal csecsemőké és másodsorban a serdülő korosztályé.

A megelőzésre jelenleg a leggyakrabban támadó öt szerocsoport – meningococcus A, C, Y, W és újabban B – esetében van lehetőség. A rendelkezésre álló oltóanyagok ugyan kivétel nélkül mind memóriavakcinák, a megfelelő védelem kialakítása után a védettség fenntartása minden életkorban némileg eltérő stratégiát igényel – ennek serdülőkori kihívásairól szól a jelen írás.

AZ INVAZÍV MENINGOCOCCUS-FERTŐZÉS EPIDEMIOLÓGIÁJA TÉRBE ÉS IDŐBEN VÁLTOZÉKONY

A kórokozó a *Neisseria meningitidis* – vagy meningococcus – egy Gram-negatív diplococcus, amely a lakosság 10%-ának torokflórájában bármikor kimutatható világszerte, akár járványmentes időszakban is.¹ A meningococcus tokja fontos virulenciafaktor, vakcinációs célpont és epidemiológiai marker. A tokpoliszacharid alapján 12 szerocsoportot különböztetünk meg. Az invazív kórképeket elsősorban az A, B, C, X, Y és W szerocsoportba sorolt törzsek okozzák. Cseppfertőzéssel terjedő infekcióról van szó – tehát mind a tünetmentes baktériumhordozó egyének, mind a még nem kezelt betegek átadhatják másoknak a kórokozót. A baktérium egyeseknél – nem teljesen tisztázott módon – a torok nyálkahártyáján át a véráramba jutva invazív betegséget okoz, például meningitist vagy sepsist, illetve sokkal ritkábban myocarditist, endo-, illetve pericarditist.

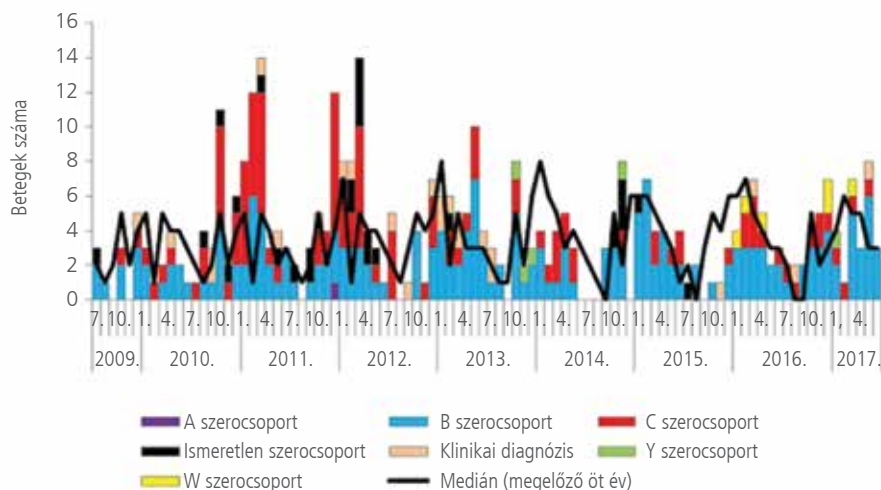


A meningococcusok szerocsoportjait illetően a világra folytonosan változó epidemiológia jellemző. Egy új cirkuláló invazív klón detektálása igen fontos az esethalmozódás vagy járvány lehetőségének felderítése miatt.² 2016-os adatok alapján a világ számos területén a B dominancia jellemző: például Európa, Kanada, USA, Közép-Amerika, az Andok régiója, Oroszország, Irán, Japán, Tajvan, Ausztrália vagy Új-Zéland területén. Az afrikai meningitis-övezetben a C és W szerocsoport (A, X, B) dominál. A szubszaharai meningitis-övezetben a sikeres oltási programnak – 100 millió dózis! – köszönhetően a korábbi abszolút A szerocsoport-dominancia megdőlt.³ Az invazív esetek előfordulási

gyakorisága itt az európai átlag *ezerszerese* volt, számszerűsítve 1000/100 000.

Európára a B és C szerocsoport dominanciája jellemző ma is, kivéve a Skandináv régiót, ahol az Y a domináns. A 2000. évi mekkai zarándoklat idején kitört W járvány az összeurópai meningococcus-populációt is befolyásolta. A cc11, a 11-es *clonal complex*be sorolt hiperinvazív klón miatt egy évtizedes „késéssel” esethalmozódásokat észleltünk Európa-szerte, így Magyarországon is.^{4,5}

Az Európai Betegségmegelőző Központ adatai szerint 2017-ben a legtöbb IMB-eset Európában négy országban: Franciaországban, Németországban, Spanyolországban és az Egyesült Királyságban



Forrás: https://www.antsz.hulfelso_menuitemaink/jarvany/Meningococcus/Meningococcus.html

1. ÁBRA Az invazív meningococcus-megbetegedések száma szerocsoport szerint havonta Magyarországon, 2009–2017

fordult elő. A passzív surveillance adatai szerint a jelentett esetek felét (51%) a B szerocsoport okozta.⁶ 2013 és 2017 között a régióban a W szerocsoport előretörése volt megfigyelhető. A korábbi évekhez hasonlóan az európai átlagos IMB-incidencia nem változott, 0,6/100 000 lakos volt.

Az 1999 előtt Európában felbukkanó meningococcus C által okozott járványok a különböző mértékű védőoltási programoknak köszönhetően napjainkra gyakorlatilag lecsengtek. Éljenjéről az Egyesült Királyság volt, ahol 1999-ben úgy döntöttek, hogy a 19 éves korosztállyal bezárólag a teljes populációt vakcinálják.⁷ A csecsemőkori programhoz felzárkóztató kampányt olyan sikeresen alkalmazták, hogy gyakorlatilag sikerült eradikálniuk a meningococcus C fertőzéseket. 2016-ban döntöttek el a meningococcus B elleni oltási program indítását, amelynek eredményei jelenleg már egyértelműen láthatóak. Napjainkra az Egyesült Királyságban a W és Y meningococcus növekvő előfordulása miatt a B szerocsoport elleni immunizáció mellett a négykomponensű A, C, Y, W konjugált vakcinával váltják ki a meningococcus C prevenciót.^{5,8}

Az EMMI Nemzeti Népegészségügyi Központjának legutóbb közzétett ábráján az elmúlt évtized hazai meningococcus-

előfordulás adatai láthatók. A jelentett esetekben Magyarországon is jellemzően a B szerocsoport dominál. A legtöbb eset nálunk is télen, a legkevesebb pedig a nyári hónapokban fordul elő (1. ábra).

A SERDÜLŐKORÚAK MENINGOCOCCUS-KOCKÁZATA

Míg a pneumococcus tünetmentes baktériumhordozás életkori csúcsa a csecsemőkorra esik, a meningococcus-hordozás szintje a serdülők és fiatal felnőttek között a legmagasabb. Zárt közösségekben – mint a kollégium, katonaság, menekülttábor, túlszűfolt családi környezet, fesztiválok, zarándoklatok – a hordozási ráta elérheti a 90%-ot is. A hordozott törzsek között igen nagy szórást mutathat az invazív szerocsoportok aránya (2–48%), és jellemző az alacsony patogenitású vagy nem tipizálható törzsek előfordulása. A nem patogén törzseknek – a patogénnel való nagyfokú antigénrokonsága miatt – az invazív törzsekkel szembeni természetes immunitás kialakításában van fontos szerepük. Az egyes klinikai formák mind tünettan, mind súlyosság, mind pedig kimenetel tekintetében jelentősen eltérőek. Nem csupán a meningococcus-fertőzés gyakoriságát, hanem a kimenetelét is érdemes regisztrálni, hiszen 10-ből 1 beteg

még jó egészségügyi infrastruktúra esetén is elveszítünk! Az USA-ban 13 éven át gyűjtött, összesen 3335, meningococcus-fertőzés miatt elveszített beteg adatai alapján elmondható, hogy a halálesetek is a betegség gyakoriságával arányos megoszlást mutattak.⁹ A halálozási arány a gyakorisággal összhangban szintén két korcsoportban, az igen fiatalok (<1 év), valamint a kamaszok és fiatal felnőttek (15–24 év) között volt a legmagasabb, bár az idősek (>74 év) halálozási arányai is jelentősek. A halálalással végződő esetek több mint fele a kamasz, fiatal felnőtt korosztályt érintette (58%).⁹

Az egyik legsúlyosabb, akár néhány órán belül is halálhoz vezető kórfolyamat a meningococcus sepsis. Patomechanizmusa alapjaiban eltér a kommenzális Gram-negatív flóra által okozott sepsisekétől, szinte egyedinek tekinthető: a megbetegedett szervezetben lényegében ugyanaz vagy nagyon hasonló folyamat zajlik le, mint a *Yersinia pestis* vagy *Bacillus anthracis* által okozott infekciók invazív formáiban. A folyamat lényege az, hogy a meningococcusok anélkül képesek bekerülni a véráramba, hogy lokális gyulladási folyamatot okoznának és indukálnák a szervezet immunvédekezését. A véráramba került baktériumok megfelelő ellenanyag hiányában igen gyorsan szaporodnak, a phagocytosis és a komplement rendszer nem tudja hatékonyan kontrollálni a folyamat előrehaladását. A véráram inváziója során a baktérium sejtfalából apró vesiculák formájában óriási mennyiségű lipooligoszacharid (endotoxin) és más bakteriális toxin kerül a vérbe, amelynek koncentrációja a többi bakteriális infekcióban mért endotoxinszinthez képest példátlanul magas lesz. Mindez súlyos endothel-sérülést, valamint microthombusok kialakulását eredményezi, ami kezdetben bőrvérzéseket, petechiákat okoz, majd a keringés összeomlásához és esetlegesen a végtagok, ujjak elhalásához vezet. A beteg akár néhány órán belül is meghalhat anélkül, hogy a szervezet immunvédekezése egyáltalán megindulna. A gyógyultak egyharmadánál maradandó komplikációkkal kell számolni.

A meningococcus-fertőzés iránti fogékonyság általános, ám a léphiánnyal élők és az egyes komplementhiányos állapotokban

(C8-C9, properdin, H és D faktor) szenvedő betegek kifejezetten a magas kockázati csoportba tartoznak. A kórformák négy csoportba sorolhatók, amelyek azonban nem határolhatók el mereven egymástól:

1. *Bacteremia sepsis nélkül* – jellemzői a felső légúti tünetek, a láz és néhány bőreljenység, melyet bolhacsípésnek vagy vírus által okozott kiütéseknek tarthatnak. Ha egyáltalán készül hemokultúra, többnyire a beteg gyógyulása után derül ki, hogy meningococcaemia zajlott le, amely magától is meggyógyult. Bár nincs pontos adat arra vonatkozóan, hogy a meningococcus-fertőzés milyen gyakorisággal zajlik le ilyen enyhe formában, elképzelhető, hogy sokkal gyakoribb, mint azt feltételezzük.

2. *Meningococcaemia meningitis nélkül* – hiperakut, még azonnali ellátás mellett is igen magas letalitású (60–80%!) kórforma, amelyben a halálozás, mellékvesevérzés vagy sokszervi elégtelenség miatt, akár 24 órával az első tünetet követően beállhat. A beteg életben maradási esélye nagyban függ attól, hogy milyen gyorsan sikerül megfelelő intenzív ellátást nyújtó intézménybe juttatni, illetve attól, hogy kap-e az első ellátótól antibiotikumot – optimálisan ceftriaxont, de bármilyen béta-laktám szer is jobb, mint ellátatlanul hagyni. A kórházba szállítás előtt már alkalmazott antibiotikumadással a halálozás a felére csökkenthető! A serdülőkorúaknál a fokozott kockázathoz hozzájárul az is, hogy az első tünetek megjelenését követően szignifikánsan később kerülnek kórházba, mint a csecsemők.¹⁰ Szerepe van ebben az életkori sajátágoknak is, például magas láz esetén nem feltétlenül fordulnak orvoshoz, vagy romló általános állapotukat más – pl. drog, alkohol stb. – eredetűnek is tulajdoníthatják.

3. *Meningococcaemia meningitisszel* – általában ezt a kórformát ismerik a legjobban, mert az ebben szenvedő betegek jól kezelhetők, a kórházból gyógyultan távozó meningococcus-fertőzött betegek többsége közülük kerül ki. A láz és a bőrvérzések mellett bakteriális meningitisnek megfelelő liquorkép jellemzi. A maradványtüneteket illetően a bőrelhalások miatt létrejövő maradandó károsodásokat kell kiemelni. Világszerte – Magyarországon is – súlyos probléma a maradványtünetekkel gyógyultak rehabilitációjának megoldatlansága.

4. *Meningococcus meningoenkephalitis* – ez a legsúlyosabb idegrendszeri forma, de korán kezdett antimikrobás és intenzív ellátás mellett ennél a kórformánál is jó esély van a gyógyulásra.

A SERDÜLŐKORÚAK MENINGOCOCCUS-PREVENCIÓJÁNAK LEHETSÉGES MÓDJAI

A fentebb részletezett klinikai folyamatok alapján egyértelmű, hogy milyen fontos a megelőzés, mivel a védőoltás eredményeképpen termelődő ellenanyagok képesek – a szervezetben keringve – elkerülhetővé tenni a meningococcus-fertőzést. A prevenció részletes ismertetésével a 2017-ben kiadott „Módszertani levél az invazív meningococcus-betegségről” II. átdolgozott kiadása foglalkozik.¹¹

Jelenleg a meningococcus A, C, Y, W és B szerocsoport ellen rendelkezünk immunmemóriát generáló vakcinákkal. A protein-konjugált vakcinák – meningococcus C és meningococcus A, C, Y, W – igazoltan csökkentik a fertőzés terjesztésében kulcsszerepet játszó tünetmentes baktériumhordozást is, a meningococcus B vakcinák esetében erre jelenleg még nincs elegendő bizonyíték.

A prevenciót már csecsemőkortól érdemes elkezdni – a hazai epidemiológiai adatoknak megfelelően – elsősorban a meningococcus B és C szerocsoport ellen, ám figyelmeztető jel a W szerocsoport előretörése is, amit a prevencióstratégiában is figyelembe kell venni.

A másik életkori csúcs a serdülőkor és a kora felnőttkor, ezért javasolt a védettséget 25 éves korig fenntartani. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a csecsemőkoruktól szabályosan immunizáltaknak emlékeztető oltásokra van szüksége ahhoz, hogy a neutralizáló ellenanyagok folyamatosan rendelkezésre álljanak. Magyarországon a meningococcus-prevenció jelenleg nem része a Nemzeti Immunizációs Programnak, így az átoltottság változó, – a meningococcus C-t leszámítva – többnyire alacsony. Így, mivel populációs védelemre nem számíthatunk, az egyéni védettség kialakítása a vállalható cél.¹²

Serdülőknek is feltétlenül javasolt tehát a négykomponensű meningococcus ACYW védőoltás mellett a meningococcus B prevenció is a rendelkezésre álló két oltóanyag bármelyikével.^{13,14}

ÖSSZEZGÉS

Az invazív meningococcus-betegség (IMB) világszerte méltán rettegett, hiperakut kórkép, mely az első tünetek megjelenését követő akár 24 órán belül is végződhet halállal. Az invazív betegség terjesztésében kiemelt jelentősége van a tünetmentes baktériumhordozásnak, amely a serdülőkorban éri el csúcspontját. Invazív meningococcus-betegségekre ezért a csecsemők mellett a serdülők és fiatal felnőttek az életkor szerint leginkább veszélyeztetettek. Az általunk áttekintett, a meningococcus-fertőzésre vonatkozó epidemiológiai, klinikai és halálozási irodalmi adatok meggyőzően érvelnek a kamaszkorúak és fiatal felnőttek komplex – meningococcus A, C, Y, W és meningococcus B – prevenciója mellett. A kamaszkori immunizáció mellett döntés megkönnyítése érdekében fontos feladat azonban a védőoltásokhoz való hozzájutás elősegítése – a költségek legalább részleges támogatása – mellett a hazai meningococcus surveillance további fejlesztése is, hogy folyamatosan értékelni lehessen a befektetett erőfeszítések eredményeit.

Irodalom:

1. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27:B64–70.
2. Millar BC, Moore PJA, Moore JE. Meningococcal disease: has the battle been won? *The Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2015;71:544–552.
3. Maïnassara HB, Paireau J, Idi I, et al. Response strategies against meningitis epidemics after elimination of serogroup A meningococci, Niger. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1322–1329.
4. Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015; 71:544-552.
5. Tárkányi K, Széll A. A *Neisseria meningitidis* változékony-sága, a prevenció lehetőségei. *Gyermekorvos Továbbképzés*. 2017;15:5209–5212.
6. https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/Meningococcus/Meningococcus.html
7. PHL England 2015. Meningococcal: The green book, Chapter 22. 2015.
8. Campbell H, Saliba V, Borrow R, et al. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill*. 2015 Jul 16;20(28). pii: 21188.
9. Sharip A, et al. Population-Based Analysis of Meningococcal Disease Mortality in the United States 1990-2002. *Pediatr Inf Dis J*. 2006;25:191–194.
10. Thompson MJ, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006;367:397–403.
11. Módszertani levél az invazív meningococcus betegségről. II. Átdolgozott kiadás. https://www.antsz.hu/data/cms83985/Meningococcus_ML_2017.pdf
12. Kulcsár A. Még mindig ugyanúgy... A meningococcus-fertőzés prevenciója. *Gyermekgyógyászat*. 2015;66:260–262.
13. <https://www.pharmindeks-online.hu/termekek/trumenba-szuspenzios-injekcio-eloretoltott-fecskendoben-62439>
14. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130322125440/anx_125440_hu.pdf