

Algengi *Streptococcus pyogenes* og methisillín ónæmra *Staphylococcus aureus* í hálsi heilbrigðra barna í Garðabæ

Ágrip

Björg Puriður Magnúsdóttir¹
heimilislæknir

Jón Steinar Jónsson²
heimilislæknir

Karl G. Kristinsson³
sýklafræðingur

Lykilord: streptókokkar af flokki A, methisillín ónæmir *Staphylococcus aureus*, berar, hálsbólga.

Inngangur: Hálsbólga skal meðhöndla með sýklalyfjum ef *S. pyogenes* (hemólýtískir streptókokkar af flokki A) er talin orsök þeirra. Mikilvægt er að staðfesta tilvist *S. pyogenes* í hálsi til að forðast óþarfa sýklalyfjanotkun en vaxandi ónæmi til dæmis gegn makrólíðum er orðið algengt. Ekki er þó fullvíst að um streptókokkahálsbólgu sé að ræða þó *S. pyogenes* finnist í hálsi því viðkomandi gæti verið beri og haft veiruhálsbólgu.

Tilgangur: Kanna beratiðni og sýklalyfjanæmi *S. pyogenes* meðal heilbrigðra barna á höfuðborgarsvæðinu og hvort eitthvert barnanna beri methisillín ónæma *Staphylococcus aureus* (MÓSA) í hálsi.

Efniviður og aðferðir: Þversniðsrannsókn á algengi *S. pyogenes* og MÓSA hjá heilbrigðum börnum. Rannsóknin var gerð í mars og apríl 2005. Hálsstrok voru tekin úr 270 einkennalausum heilbrigðum grunnskólabörnum í Garðabæ og ræktuð fyrir *S. pyogenes* og MÓSA. Sýklalyfjanæmi baktérianna var kannað.

Niðurstöður: Algengi *S. pyogenes* reyndist vera 22%. Beratiðnin í 1.-6. bekk var 28% en 11% í 7.-10. bekk. Hæst var tíðnin í 1. bekk eða 45%. Sýklalyfjaónæmi *S. pyogenes* fyrir eryþrómycíni reyndist 17% og fyrir tetracyklíni 13%, 0% fyrir penicillíni og 2% fyrir klindamýcíni. Engir MÓSA stofnar ræktuðust úr hálsstrokum barnanna.

Ályktun: Niðurstöðurnar sýna háa beratiðni hjá grunnskólabörnum í Garðabæ. Læknar ættu að hafa beratiðnin í huga við greiningu streptókokkahálsbólgu hjá börnum og ekki gera hraðgreiningarpróf og/eða hálsræktun nema einkenni gefi tilefni til.

Inngangur

Algengasta bakteríuorsök hálsbólgu er *S. pyogenes*, oft kölluð streptókokkahálsbólga (1). Hálsbólga er nær einungis meðhöndluð með sýklalyfjum ef *S. pyogenes* er orsök hennar. Þess vegna er mikilvægt

ENGLISH SUMMARY

Magnúsdóttir BP, Jónsson JS, Kristinsson KG

Prevalence of *Streptococcus pyogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the pharynx of healthy children in the town of Gardabaer

Background: Treating *S. pyogenes* pharyngitis with antibiotics is recommended after confirming its presence using culture or rapid antigen tests. Limiting unnecessary antibiotics use is important in attempt to avoid rising resistance to drugs such as macrolides. Not all individuals carrying *S. pyogenes* are infected.

Objective: To evaluate the carriage rate of *S. pyogenes* and methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) among healthy children in the Reykjavik capital area.

Subjects and Methods: Cross-sectional study for the carriage of *S. pyogenes* and MRSA among healthy children in the town of Gardabaer. The study took place in March and April 2005. Throat cultures were collected from 270 asymptomatic healthy primary school students and cultured selectively for *S. pyogenes* and MRSA and tested for antimicrobial susceptibilities.

Results: Prevalence of *S. pyogenes* was found to be 22%.

The proportion of carriers in 1st to 6th grade was 28%, compared with 11% in 7th to 10th grade students. The highest proportion was in 1st grade, 45%. The proportion *S. pyogenes* resistant to erythromycin was 17%, to tetracycline 13% and clindamycin 2%. All strains were susceptible to penicillin. No MRSA strains were found.

Conclusions: The study reveals a high *S. pyogenes* carriage rate in primary school children in Gardabaer. Physicians should consider the prevalence of streptococcal carriage when diagnosing streptococcal pharyngitis in children, and only perform culture and/or antigen tests when clinically indicated.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, carrier, pharyngitis.

Correspondence: Björg Puriður Magnúsdóttir, bjorgm@simnet.is

¹Heilsugæslunni Efra-Breiðholti,
²heilsugæslunni Garðabæ,
³sýklafræðideild Landspítala og HÍ.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Björg Puriður
Magnúsdóttir,
Heilsugæslunni
Efra-Breiðholti

Sími 513-1550.
bjorgm@simnet.is

Tafla I. Þátttökutaflla.

Bekkur (aldur)	Fjöldi þátttakenda	Fjöldi sem boðin var þátttaka	Þátttökahlutfall %	Útilokuð vegna töku sýklalyfja	Útilokuð vegna kyngingar-ópæginga	Fjöldi barna í skólunum	Fjöldi í árgangi á Íslandi
1. (6 ára)	29	68	42,6	8	0	86	4240
2. (7 ára)	30	61	49,2	6	1	122	4238
3. (8 ára)	30	63	47,6	7	0	135	4427
4. (9 ára)	28	43	65,1	3	0	145	4343
5. (10 ára)	30	45	66,7	2	2	150	4505
6. (11 ára)	30	46	65,2	0	2	130	4661
7. (12 ára)	30	83	36,1	4	1	143	4624
8. (13 ára)	29	97	30,0	2	0	138	4504
9. (14 ára)	22	*	*	2	0	232	4820
10.(15 ára)	12	*	*	1	0	185	4510
Alls.	270			35	6	1466	44.872

*ekki fyrirleggjandi upplýsingar um hve mörgum var boðin þátttaka í 9. og 10. bekk.

að staðfesta eða útiloka streptókokkahálsbólgu til að koma í veg fyrir óæskilega notkun sýklalyfja þegar þeirra er ekki þörf.

Rannsóknir sýna að erfitt er að greina streptókokkahálsbólgu frá hálsbólgu af völdum annarra sýkla eins og veira, út frá sjúkrasögu og skoðun einni saman (2). Ef talið er að sjúklingur sé með streptókokkahálsbólgu er mælt með hraðgreiningarprófi eða ræktun úr hálsi (3). Slík próf staðfesta einungis tilvist *S. pyogenes* í hálsi en ekki hvort hún sé orsakavaldur hálsbólgunnar. Þeir sem bera bakteríuna í nefi eða hálsi en sýna engin einkenni bráðrar sýkingar nefnast *S. pyogenes* berar. Þegar hraðgreiningarpróf eða hálsræktun er jákvæð er því möguleiki á að um veirusýkingu sé að ræða og að viðkomandi sé beri. Þessar líkur eru meiri því hærri sem beratiðnin er.

Streptókokkahálsbólga er algengust hjá börnum og unglíngum 5-15 ára (4). Í nýlegum erlendum rannsóknum hefur beratiðnin einnig verið hæst í þessum aldursflokk, mælt upp í 26% (5). Sambærileg tíðni hjá fullorðnum hefur mælt hæst tæp 4% (6-9). Að jafnaði er þó talið að beratiðni sé um 10% (10). Beratiðni *S. pyogenes* hefur ekki verið könnuð áður á Íslandi.

Erlendis fer sýkingum af völdum MÓSA utan sjúkrahúsa fjölgandi þó enn séu spítalasýkingar algengastar. Á Íslandi hafa nánast eingöngu spítalasýkingar skotið upp kollinum og sýkingavarnir miðast við það. Tíðni MÓSA-bera út í samfélaginu er hins vegar óþekkt hér á landi. MÓSA er auk þess ekki orðinn hluti af flóru sjúkrahúsa hér eins og víða erlendis.

Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna algengi *S. pyogenes* og MÓSA hjá frískum grunnskólabörnum.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var þversæ (cross sectional) og fór fram í þremur grunnskólum Garðabæjar í mars og apríl 2005. Þátttakendur voru 270 börn, á aldrinum 6-15 ára. Börnin voru úr bekkjum sem valdir voru af handahófi. Öllum börnum í þessum bekkjum var boðin þátttaka en miðað var við að ná 30 sýnum úr hverjum árgangi. Alls var 506 börnum í 1.-8. bekk boðið að taka þátt en þátttakendur í þessum bekkjum voru 236, þátttökahlutfall var því 46,6%. Í 9. og 10. bekk voru ekki eiginlegir bekkir og því ekki nákvæmlega vitað hve mörgum var boðin þátttaka, sjá töflu I. Fjöldi barna í þessum þremur skólum var 1466 og í 1.-8. bekk 1049 börn. Börn og forráðamenn fengu kynningarblað, spurningalista og samþykkisblað. Spurt var um fæðingarár, kyn barns og sýklalyfjanotkun síðastliðna fjóra mánuði. Alls komu 311 börn með útfylltan spurningalista og skriflegt samþykki sitt og forráðamanna sinna. Þar af höfðu 35 börn tekið sýklalyf undanfarna fjóra mánuði og voru því ekki tekin inn í rannsóknina. Tekið var eitt stök úr hálsi barnanna, strokið var yfir báða hálskirtla og aftur í kok. Áður en það var gert voru börnin spurð hvort þau myndu fyrir óþægindum við kyngingu og slímhúð í koki skoðuð. Vegna kyngingarópæginga voru sex börn útilokuð frá rannsókn. Sami læknir tók öll sýnin.

Sýnin fóru samdægurs á sýklafræðideild Landspítala þar sem þeim var sáð á blóðagar (í hitaskáp við loftfirrð skilyrði) til *S. pyogenes* leitar og í MÓSA valæti (Oxacillin Resistance Screening Agar og ORSAB Selective Supplement, Oxoid), bæði föst og fljótandi, til MÓSA leitar. Næmispróf voru gerð á jákvæðum bakteríuræktunum samkvæmt skilmerkjum og stöðlum CLSI (11).

Við útreikninga á 95% vikmörkum var notað

módel tvíkostadreifingar (e. binomial distribútion).

Vísindasiðanefnd samþykkti rannsóknina og fengið var upplýst samþykki þátttakenda og forráðamanna þeirra. VSNb2004120009/03-1. Leyfi var fengið frá Skólaskrifstofu Garðabæjar fyrir rannsókninni.

Niðurstöður

Sjá þátttökutöflu, tafla I.

S. pyogenes beratiðni:

S. pyogenes ræktaðist frá 60 börnum af 270 í grunnskólum Garðabæjar (22%, 95% vikmörk 17-27). Beratiðnin í 1.-6. bekk var 28% (22-35) en í 7.-10. bekk 11% (4-17). Hæst var tíðnin í 1. bekk eða 45%, sjá töflu II. Magn vaxtar var skráð hjá 38 og af þeim voru aðeins örfáar þyrpingar í tveimur tilvikum, lítill vöxtur í fjórum, nokkur vöxtur í 19 og mikill vöxtur í 13 tilvikum.

Af þeim 270 börnum sem tóku þátt voru 161 stúlkur eða 60% og 40% drengir. Beratiðni stúlkna var 20% en drengja 26%. Munur var ekki marktækur.

Sýklalyfjaónæmi:

Ónæmi *S. pyogenes* fyrir eryþrómycín reyndist vera 17% og 13% fyrir tetracyklín, sjá mynd 1.

Beratiðni MÓSA:

Engir MÓSA stofnar ræktuðust úr hálsstromum barnanna.

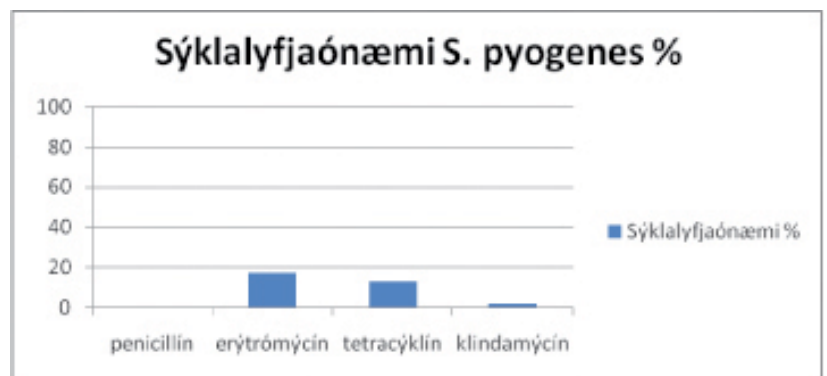
Umræða

Þessi rannsókn sýndi háa beratiðni *S. pyogenes* hjá grunnskólabörnum í Garðabæ eða 22%. Beratiðni *S. pyogenes* hefur mælst mishá. Í rannsóknum frá síðustu tveimur áratugum hefur beratiðnin hjá börnum mælst 2,5-11,7% (6-9,12), en einnig upp í 26% (5).

Beratiðni er háð tíma og staðsetningu, en einnig aldri. Hún er hæst hjá börnum 2-15 ára og á tímabilinu janúar til mars á norðlægum slóðum. Rannsóknin var gerð á grunnskólabörnum 6-15 ára í mars og apríl og var við því að búast að beratiðni yrði í herra lagi. Niðurstöður okkar eru samhljóma öðrum rannsóknum sem sýna hærri beratiðni hjá yngri grunnskólabörnum en þeim eldri, þar sem við fáum beratiðni hjá 1.-6. bekk 28% samanborið við 11% beratiðni hjá 7.-10. bekk og er það marktækur munur (6-9). Rannsóknin var gerð í skólum og mögulegt er að tíðnin verði hærri vegna smits innan bekkja eða vinahópa. Beratiðni er breytileg frá einum tíma til annars. Vel þekkt er

Tafla II. Niðurstöður úr hálsræktun 270 frískra barna í grunnskólum Garðabæjar.

Bekkur (aldur)	Fjöldi sýna	Með <i>S. pyogenes</i>	Beratiðni %
1. (6 ára)	29	13	45
2. (7 ára)	30	7	23
3. (8 ára)	30	11	37
4. (9 ára)	28	10	36
5. (10 ára)	30	6	20
6. (11 ára)	30	3	10
7. (12 ára)	30	2	7
8. (13 ára)	29	4	14
9. (14 ára)	22	4	18
10. (15 ára)	12	0	0
Alls:	= 270	= 60	= 22 (17-27)



að streptókokkahálsbólgu eru algengastar á norðlægum slóðum á veturna og snemma á vorin (13). Okkar rannsókn var gerð síðla vetrar eða í mars og apríl 2005. Mikið var um streptókokkahálsbólgu á þessum tíma (14). Þekkt er að oft kemur tímabundið beraástand eftir streptókokkahálsbólgu (15) og gæti það mögulega einnig skýrt að einhverju leyti þessa háu tíðnitölu.

Hér er um að ræða fyrstu athugun á *S. pyogenes* beratiðni á Íslandi sem hefur þá takmörkun að rannsóknin er gerð á afmörkuðum hópi, grunnskólabörnum í Garðabæ á ákveðnum tíma. Gera þyrfti fleiri svipaðar rannsóknir til að fá betri mynd af beratiðni hér á landi.

Tæplega fjórðungur barna á grunnskólaaldri reynast vera *S. pyogenes* berar í þessari rannsókn. Þetta þurfa lækna að hafa í huga varðandi ábendingar fyrir streptókokkarannsóknum (hraðgreiningarpróf eða ræktun) hjá börnum með öndunarfaræieinkenni og túlkun niðurstöðu úr slíkum rannsóknum. Jafnframt er mikilvægt að upplýsa foreldra um þessa háu beratiðni. Leiða má líkur að því að talsverður fjöldi barna sem eru *S. pyogenes* berar en með sjúkdómseinkenni tengd veirusýkingum séu meðhöndluð í dag með sýklalyfjum að óþörfu.

Klínískar leiðbeiningar landlæknis benda á

Mynd I. Sýklalyfjaónæmi *S. pyogenes* sem ræktuðust úr hálsi heilbrigðra barna.

fjögur ákveðin lykileinkenni sem eru hjálpleg til að meta þörf fyrir hraðgreiningarpróf eða ræktun þegar hálsærandi eru til staðar, svokölluð Centor criteria. Þau eru hiti meiri en 38,5°, eitlabólgu á hálsi, skán á hálskirtlum og ekki kvef eða hósti. Ef tvö til fjögur af þessum einkennum eru til staðar eru talsverðar líkur á að þetta sé streptókokkahálsbólga og því ástæða til að gera hraðgreiningarpróf. Mikilvægt er að gera ekki hraðgreiningarpróf nema ástæða sé til og minnka þannig líkur á meðhöndlun á *S. pyogenes* berum. Þessi fjögur einkenni eiga við einstaklinga 15 ára og eldri en hægt að hafa til hliðsjónar við mat á frekari rannsóknum hjá yngri krökkum.

Sjaldan er ástæða til að meðhöndla *S. pyogenes* bera með sýklalyfjum. Berar smita síður aðra, það er 9% á móti 25% þeirra sem hafa raunverulega sýkingu (16). Einnig er mun erfiðara að uppræta beraástandið (17). Gjöf sýklalyfja raskar jafnvægi eðlilegu bakteríuflórunnar og hefur meðferð með viridans streptókokkum til dæmis bætt árangur meðferðar á endurteknum streptókokkahálsbólgu (18). Enn er þó ekki ljóst hversu mikil áhrif eðlilega örveruflóran hefur varðandi árangur meðferðar (19). Tilteknir viridans streptókokkar geta myndað sýkladrepani efni sem auðvelda þeim baráttuna við aðrar bakteríur í hálsinum og geta hugsanlega nýst í meðhöndlun á endurteknum hálsbólgu í framtíðinni (20).

Niðurstöður úr sýklalyfjaónæmi *S. pyogenes* fyrir penicillín, erytrómýcín og tetracyklín eru í samræmi við skýrslu Landspítala um sýklalyfjaónæmi 2004. *S. pyogenes* eru alltaf næmir fyrir penicillíni og cefalósporíni. Ónæmi fyrir makrólíðum hefur verið vaxandi, sérstaklega í Evrópu, allt upp í 26% (21). En niðurstöður okkar sýndu 17% sýklalyfjaónæmi fyrir erytrómýcín.

Vaxandi ónæmi baktería fyrir makrólíðum er sérstakt áhyggjuefni. Fyrir þá sem eru með penicillínofnæmi eru makrólíðar mikilvæg lyf. Með þessa þróun ónæmis í huga ættu lækna að nota makrólíða eingöngu þegar skýr ábending er fyrir þeim lyfjum. Með aðhaldssamri notkun makrólíða er von til þess að stöðva megi frekari þróun ónæmis. Fyrsta lyf við meðhöndlun streptókokkahálsbólgu ef ofnæmi fyrir penicillíni er til staðar er fyrstu kynslóðar cefalósporín (Keflex), þó ekki ef viðkomandi hefur áður fengið alvarleg ofnæmiseinkenni. Annað lyf er klindamýcín og erytrómýcín er þriðja lyfið (3).

Ákveðið var að nýta hálsstrok barnanna til að skoða hvort einhver MÓSA fyndist þar. Ef sérstaklega hefði verið leitað að MÓSA hefði þurft að taka nefstrok sem ekki var gert. Hins vegar er MÓSA mjög oft í hálsi en finnst þá gjarnan einnig í nefi og/eða nárnum (22). Líklegt er að útbreiðsla MÓSA

á Íslandi sé lítil og styður þessi rannsókn það.

Niðurstöður þessarar rannsóknar sýna að tæplega fjórðungur barnanna á bera *S. pyogenes* í hálsi. Þessa háu beratíðni verða lækna að hafa í huga við greiningu streptókokkahálsbólgu. Rétt er að gera streptókokkarannsóknir aðeins ef einkenni benda til streptókokkahálsbólgu og lágmarka þannig líkur að verið sé að meðhöndla streptókokkabera.

Pakkir

Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Félags íslenskra heimilislækna. Höfundar þakka skólahjúkrunarfræðingum Hofstaðaskóla, Flataskóla og Garðaskóla fyrir veitta aðstoð við framkvæmd rannsóknarinnar og lífeindafræðingum sýklafræðideildar Landspítala fyrir úrvinnslu sýnanna.

Heimildir

1. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996; 97: 949.
2. Wannamaker LW. Perplexity and precision in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972; 124: 352.
3. Landlæknisembættið. Klínískar leiðbeiningar um hálsbólgu, 2004.
4. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *CID* 2002; 35: 113-25.
5. Ozturk CE, Yavuz T, Kaya D, Yücel M. The rate of asymptomatic throat carriage of group A streptococcus in school children and associated ASO titers in Duzce, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 271-2.
6. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 149-55.
7. Strömberg A, Schwan A, Cars O. Throat carrier rates of beta-haemolytic streptococci among healthy adults and children. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 411-7.
8. Hoffmann S. The throat carrier rate of group A and other beta hemolytic streptococci among patients in general practice. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1985; 93: 347-51.
9. Begovac J, Bobinac E, Benic B, et al. Asymptomatic pharyngeal carriage of beta-haemolytic streptococci and streptococcal pharyngitis among patients at an urban hospital in Croatia. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 405-10.
10. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991; 325:783-93.
11. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Clinical and Laboratory Standards Institute document M2-A9 ninth ed: Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2006.
12. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoeger W, Green JL, Sorrento A. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 624-8.
13. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep test for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 820-4.
14. Landlæknir. Skráningarskyldir sjúkdómar eftir mánuðum, 1997-2006.
15. Cornfeld D, Hubbard JP, Harris TN, Weaver R. Epidemiologic studies of streptococcal infection in school children. *Amer J Publ Health* 1961; 51: 242-9.
16. James WE, Badger GF, Dingle JH. A study of illnesses in a group of Cleveland families, XIX; the epidemiology of the acquisition of group A streptococci and of associated illness. *N Engl J Med* 1960; 262: 687-94.
17. Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med.* 1981; 98: 326-35.

18. Roos K, Holm SE, Grahn E, Lind L. Alpha-streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis: A randomized placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 31.
19. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 911-7.
20. Tagg JR. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Indian J Med Res* 2004; 119 Suppl: 13-6.
21. Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, de Lomas JG, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 178-80.
22. Ringberg H, Petersson AC, Walder M, Johansson PJH. The throat: An important site for MRSA colonization. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 888-93.