

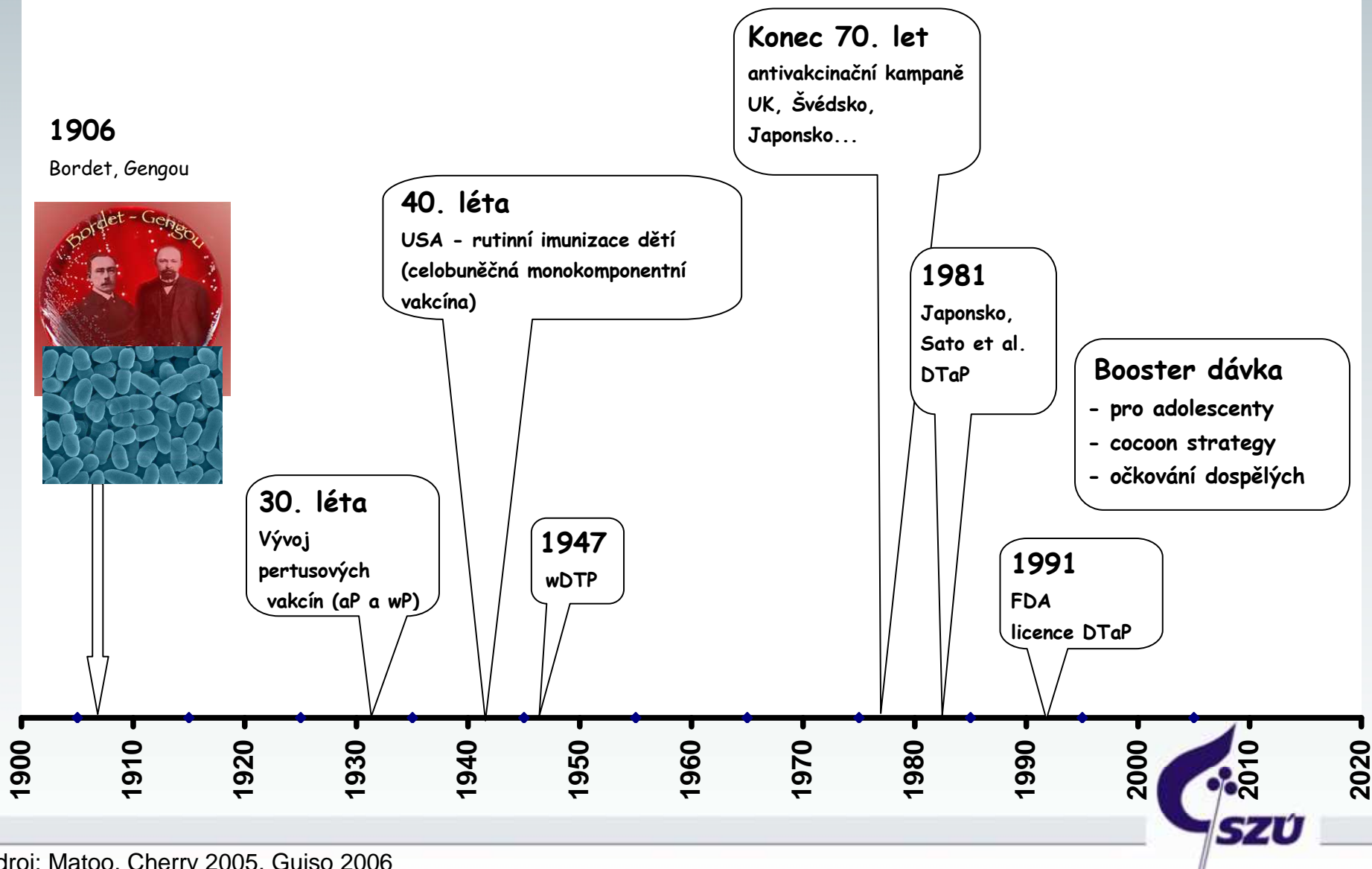
Epidemiologie pertuse

MUDr. Kateřina Fabiánová
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM
Státní zdravotní ústav, Praha

Odborná konference „Problematika pertuse“,
SZÚ, 15. dubna 2011



Stručně z historie onemocnění

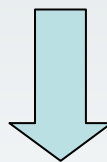


1906 objevena *Bordetella pertussis*

- celoplošná vakcinace 40.- 50. léta 20. století
- očkování probíhá více než 50 let
- člověk - jediný zdroj *B. pertussis*
- pertuse – adept na eliminaci ?!
- WHO plán – do roku 2000 snížit incidenci pertuse pod 0,1/100 000 obyvatel

ALE:

- od 80. let 20. století stoupá incidence onemocnění ve všech věkových skupinách



Je *B. pertussis* úspěšnou bakterií?

„Stodenní kašel“



Pertuse
Černý kašel
Dávivý kašel
Kašel zádušní
Zajímavý kašel
Stodenní kašel
Whooping cough
Oslovski kašelj

Zvuk a video

- <http://www.whoopingcough.net/symptoms.htm>
 - ✓ <http://www.whoopingcough.net/sound%20of%20whooping%20cough%20with%20much%20whooping.htm>
 - ✓ <http://www.whoopingcough.net/video%20whooping%20cough.htm>
- [http://www.youtube.com/watch?v=wuvn-
vp5lnE](http://www.youtube.com/watch?v=wuvn-
vp5lnE)

Pertuse

- **WHO:**
 - ✓ 20-30 miliónů nemocných/rok (90% v rozvojových zemích)
 - ✓ 200 – 300 tisíc úmrtí/rok (85% děti do dvou let věku)
- V prevakcinační éře patřila pertuse mezi hlavní příčinu úmrtí dětí na celém světě
- Před zavedením ATB smrtnost na pertusi u kojenců do půl roku života: 85 %



NOTICE

WHOOPIING COUGH

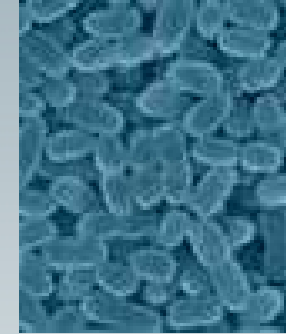
IN THIS HOUSE

Any person or persons removing this notice without the permission of the Board of Health or one of its Officers, shall be liable for every such offence, to a penalty of not less than \$5 nor more than \$20, in the discretion of the convicting Justice or Magistrate, besides costs, which may also be inflicted, pursuant to the provisions of "The Public Health Act."

BY ORDER OF

THE LOCAL BOARD OF HEALTH,

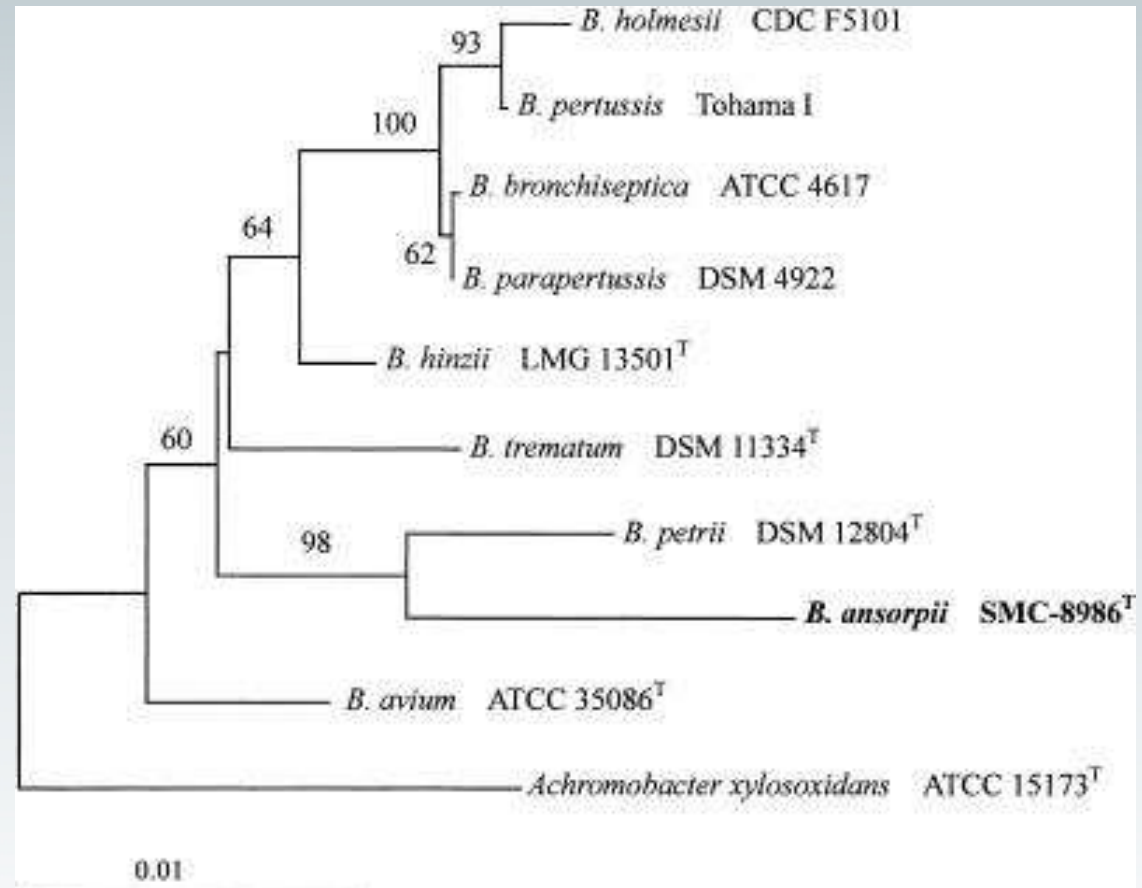
Bordetella pertussis



- drobný, nepohyblivý, G-, striktně aerobní kokobacil
- citlivý na zevní prostředí (na sluneční záření, teplo, vyschnutí a běžné dezinfekční prostředky)
- povrchové antigeny 1,2,3,4,5,6,13 – nejčastější v české populaci 1,3 (1,2)
- *Bordetella pertussis* - tvorba řady látek
 - ✓ adheze a kolonizace v dýchacím traktu
 - ✓ rozvoj klinického onemocnění

Fylogeneze Bordetella species

- *B. pertussis*
- *B. parapertussis*_{hu}
- *B. parapertussis*_{ov}
- *B. bronchiseptica*
- *B. holmesii*
- *B. trematum*
- *B. hinzii*
- *B. avium*
- *B. ansorpii*
- *B. petrii*



B. parapertussis

- dvě odlišné linie
 - ✓ *B. parapertussis*_{hu}
 - ✓ *B. parapertussis*_{ov}
- *B.pp*_{hu} povrch. antigeny – 8,9,10,14
- nemá pertusový toxin
- mírnější průběh než *B. pertussis*
- ale i závažné život ohrožující průběhy
- 5-30 % všech případů pertuse
- incidence podhlášená
- 40-90 % dospělých má protilátky proti *B.pp.*

B. bronchiseptica

- především zvířecí patogen
- onemocnění respiračního traktu mnoha druhů savců
- „kennel cough“ vysoce infekční tracheobronchitida psů
- u lidí - dlouhodobě přežívá v organismu
 - ✓ kolonizace respiračního traktu
 - ✓ komenzál
 - ✓ vzácně infekce respiračního traktu

B. avium

- tracheobronchitidy domácích a divokých ptáků
- prvně izolována u osob s cystickou fibrózou
- u osob s chronickým onemocněním respiračního traktu

B. holmesii

- oportunní
- u pacientů s chronickým onemocněním
- izolace z krve, ze sputa a z nazofaryngeálního výtěru
- u pacientů se suspektní pertusí
- předpokládá se nosičství u asymptomatických osob

B. hinzii

- komenzál respiračního traktu drůběže
- velmi vzácně u lidí
- imunosuprimované osoby
- septikémie

Rezervoár *B. pertussis*

- striktně lidský patogen, člověk je jediným hostitelem
- (vyšší primáti)
- není znám žádný zvířecí ani přírodní zdroj



Způsob přenosu

Vysoce nakažlivé onemocnění s tendencí rychle se šířit:

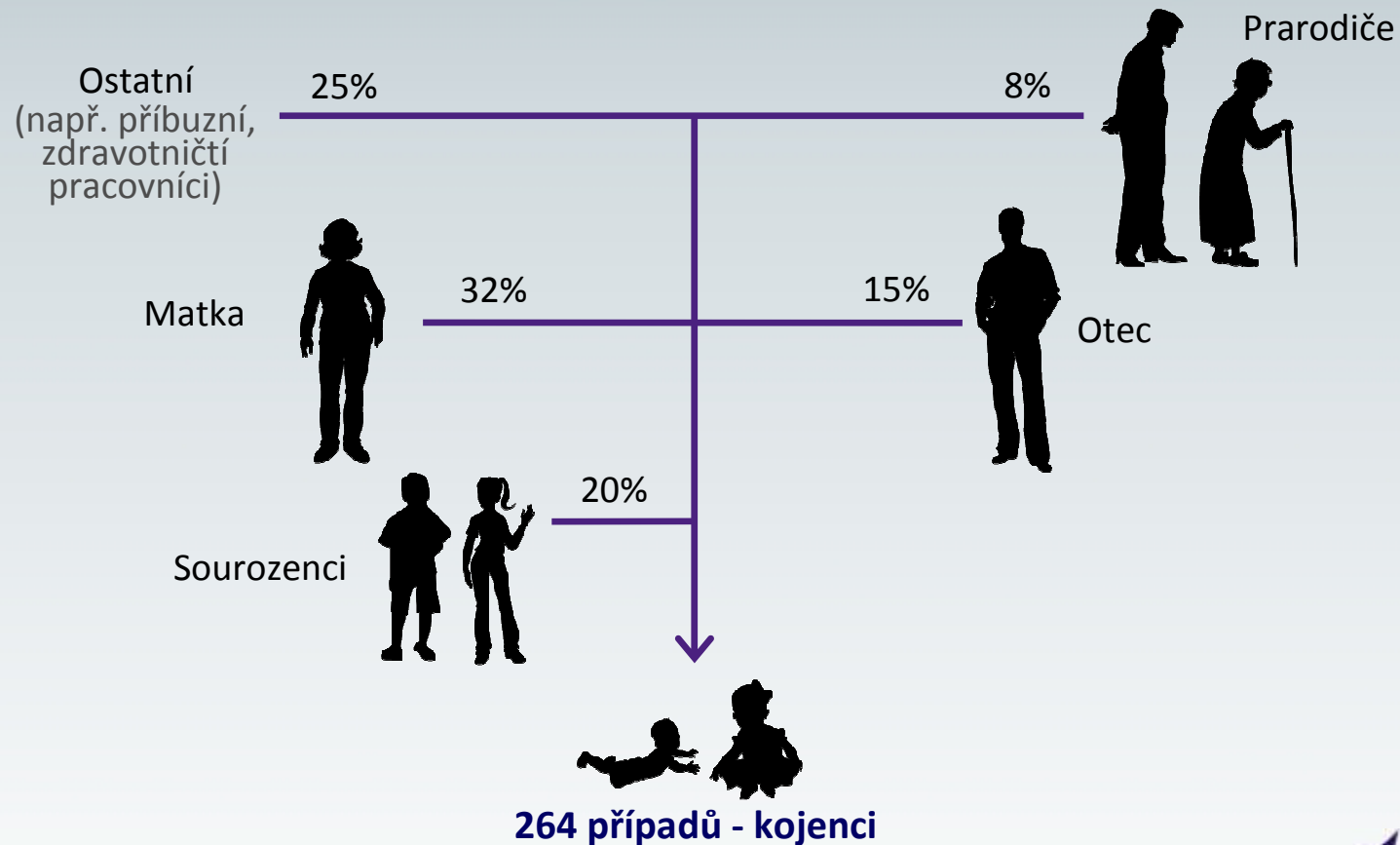
- osobním kontaktem vzdušnou cestou, kapénkami (kašláním, kýcháním, smrkáním, mluvením)
 - ✓ rychlé šíření v uzavřených dětských kolektivech – jesle, školky, školy, v kolektivech adolescentů, mladých dospělých např. ubytovny a vysokoškolské koleje, vojáci
- vzácně - přenos předměty čerstvě potřísněnými sekrety horních cest dýchacích

Zdroje onemocnění

- Adolescenti a dospělí
 - ✓ 13-20 % osob s dlouhotrvajícím kašlem
- Osoby s asymptomatickým nebo subklinickým průběhem
- Rodinní příslušníci a příbuzní
 - ✓ 75 % dětí ve věku 0 až 3 měsíce
 - ✓ 73 % dětí od 4 do 11 měsíce
- Osoby pečující o děti (např. chůvy), sousedé, přátelé rodiny
- Děti jako zdroj pro dospělé

Rodinní příslušníci jsou častým zdrojem nákazy kojenců

Zdroj infekce kojence



Vnímavost

- všeobecná - onemocnění je vysoce nakažlivé
- předvakační éra:
 - ✓ více než 90 % vnímavých tzv. domácích kontaktů onemocní
 - ✓ přenos mezi spolužáky ve škole 50-80 %
 - ✓ „...pertusí onemocní každé dítě, dříve nebo později...“



Transplacentární protilátky

- Transplacentárně přenesené protilátky mizí v průběhu 4. až 8. týdne života
 - ✓ 4. týden – 21 %
 - ✓ 8. týden – 4,7 %
- 95 % dětí ve věku 2. měsíců nemá protilátky!
- Ani vysoké hladiny protilátek nemají vliv na dobu jejich přetrvávání
- Vysoké hladiny transplacentárně přenesených protilátek negativně ovlivňují tvorbu protilátek po očkování



Zemřelí na dávivý kašel v Československu podle věkových skupin, 1949 - 1957

Procházka J., Kryl R. Praktický lékař, 6/1959

Věk v měsících	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	Celkem 1949-1956	Celkem %	1957	1957 %
- 1	673	280	463	234	276	157	89	87	2259	76,0	59	34,0
1-2	126	49	113	45	56	46	15	25	475	16,0		
2-3	30	11	16	12	13	21	11	9	123	4,1		
3-4	15	3	8	1	6	13	4	1	51	1,7		
4-5	3	0	6	2	4	5	1	1	22	0,7		
5-9	6	4	7	0	7	7	0	1	32	1,1		
10-14	2	1	0	0	0	1	0	1	5	0,2		
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0		
20-24	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,0		
25-29	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,2		
55-59	0	0	1	0	0	0	0	0	1			
Nezn. věk	0	0	2	0	0	0	0	0	2			
Celkem	856	348	616	295	362	250	120	125	2972	100,0	173	100,0

96%!!!

„Waning“ imunity

- snížená expozice divokému typu viru
- po onemocnění není celoživotní imunita
 - ✓ po onemocnění imunita 4-20 let
- imunita po vakcinaci proti pertusi klesá s věkem → titr protilátek postupně až na hraniční hodnoty
 - ✓ po vakcinaci imunita 3-12 let
 - ✓ v letech 1998-2008 v ČR mělo úplné očkování proti pertusi 75,3 % všech osob s potvrzeným onemocněním pertusí
 - ✓ věk. skupina 10-14 let, nejvyšší nemocnost ve sledovaném období, aplikováno všech 5 dávek očkování u 91,3 % případů

„waning“ imunity → vyžaduje „booster“ dávku



Inkubační doba

- nejčastěji 7-10 dní
- rozmezí 1-3 týdny
- prodloužení až na 28 dní u 22% domácích kontaktů

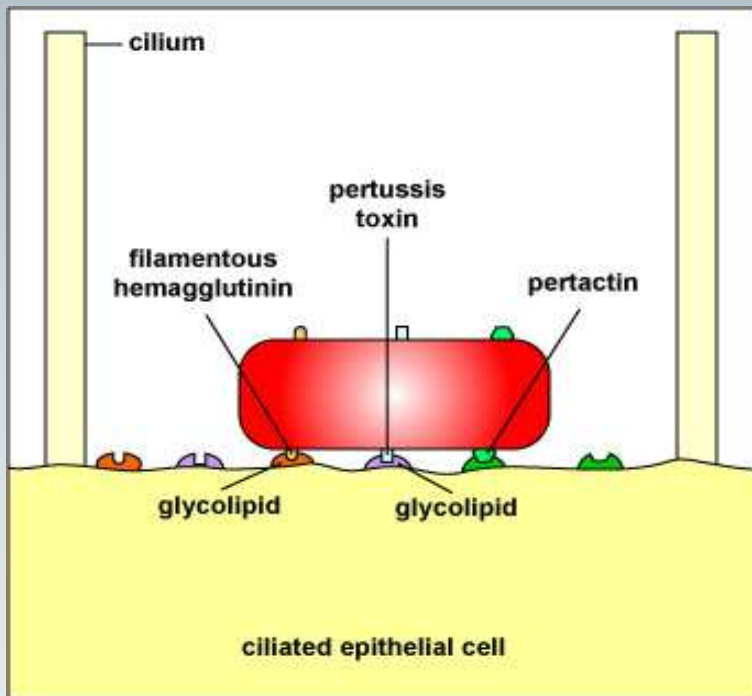


**Nejdůležitější biologicky
aktivní látky *B. pertussis***

HLAVNÍ FUNKCE

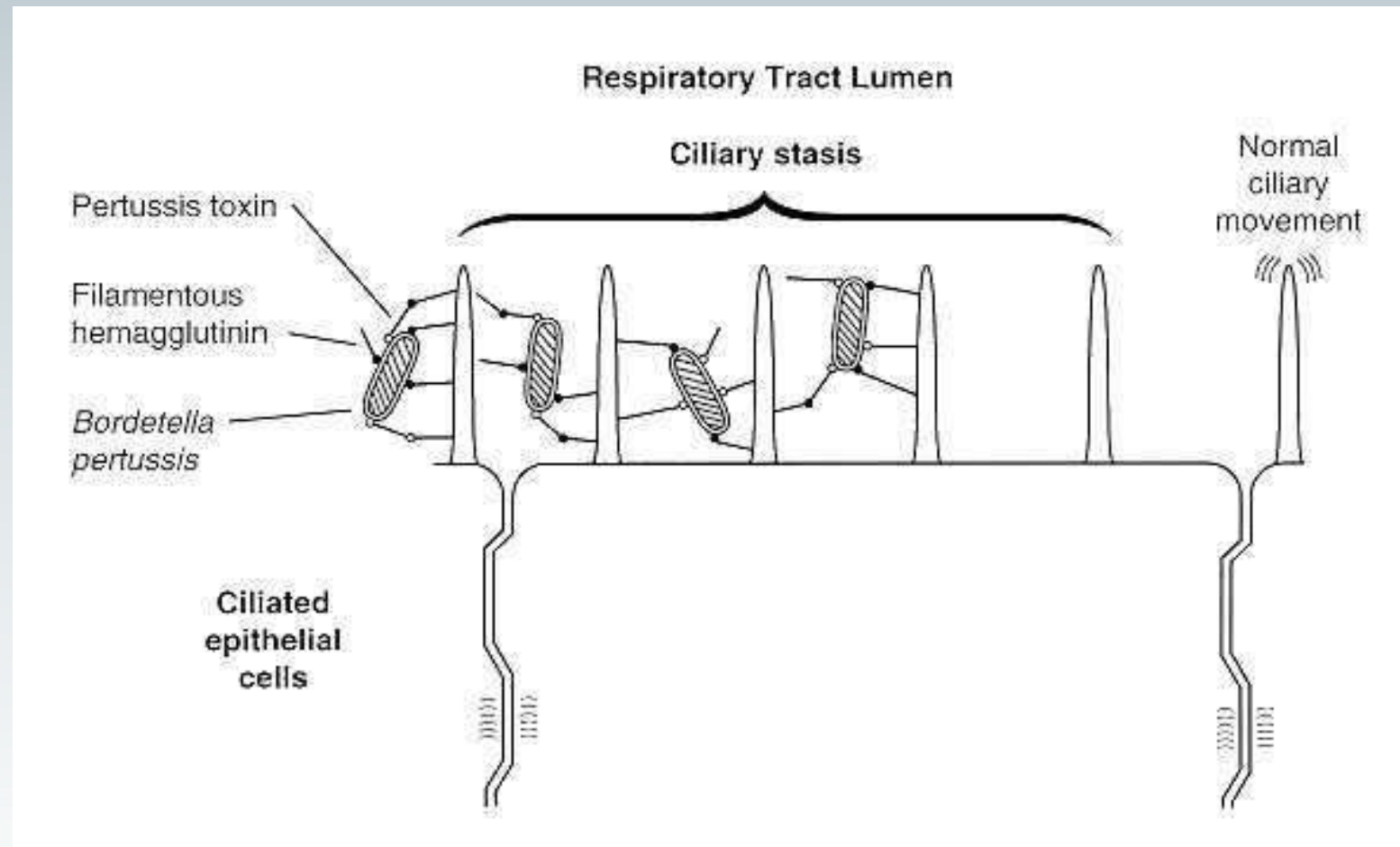
* Pertusový toxin (ptx)	toxin, faktor adheze a kolonizace, přesná funkce není dosud známa, zodpovědný za systémové projevy, není u <i>B. parapertussis</i>
* Filamentózní hemagglutinin (fha)	faktor adheze a kolonizace (především trachea)
* Fimbria 2 a 3 (fim2, fim3)	faktor adheze (především trachea)
* Pertaktin (prn)	69 kDa, protein zevní membrány (omp), faktor adheze
Vnější membránové proteiny (omps)	rezistence ke komplementu
Adenylátcykláza (cya)	toxin, lokální inhibice fagocytózy, chemotaxe,
Tracheální cytotoxin (tct)	toxin, paralýza mukociliárního systému → ztráta mechanismu sloužícího k odstraňování hlenu
Aglutinogeny	povrchové antigeny zodpovědné za aglutinaci bakteriálních buněk v přítomnosti odpovídajících protilátek
Dermonekrotický toxin (dnt), termolabilní	toxin → vazokonstrikce, zánět a lokální nekróza v místě působení <i>B. pertussis</i>

Patogeneze: kolonizace – inkubační stádium



- vstup Bordetel do vnímavého hostitelského organismu
- adherence k řasinkovému epitelu → pomnožení a kolonizace

SYNERGY BETWEEN PERTUSSIS TOXIN AND THE FILAMENTOUS HEMAGGLUTININ IN BINDING TO CILIATED RESPIRATORY EPITHELIAL CELLS



Medical Microbiology. 4th edition.

Baron S, editor. Galveston (TX): [University of Texas Medical Branch at Galveston](http://www.utmb.edu); 1996.



Katarální stádium

- projev jako onemocnění HCD s teplotou, nevolností a kašlem → intenzita se zvyšuje asi 10. den po vypuknutí onemocnění
- *B.pertussis* hojně v nazofaryngu a laryngu
- *B. pertussis* je pouze na povrchu epitelálních buněk; nepenetrují do buněk ani nevstupují do krevního oběhu (fagocyty – intracelulární fáze?)
- pertusové antigeny unikají hostitelské obraně → lymfocytóza, ale zhoršená chemotaxe
- osídlení řasinkového epitelu respiračního traktu → produkce toxinů → paralýza a destrukce řasinek → katarální zánět až nekróza postižené sliznice → infiltrace polymorfonukleáry → **peribronchiální zánět a intersticiální pneumonie**

Drážděním receptorů pro kašel spolu se ztrátou čistícího mechanismu, kterým je za normálních okolností z povrchu sliznice odstraňován hlen, vzniká typický kašel.

Závažnost a trvání onemocnění mohou být v tomto stádiu omezeny cílenou antibiotickou terapií!

Doc. Buriánová-Vysoká

„Terapie pertuse nasazená pozdě nemůže již ovlivnit účinek bakteriálního toxinu vázaného na buňky epitelu dýchacích cest.“



Paroxysmální stádium

- začíná postupně s prodlužováním záchvatů kašle, které končí charakteristickým usilovným lapavým nádechem
- toxiny produkované *B. pertussis* se dostávají do krevního oběhu a způsobují vzdálené systémové účinky...

Antibiotická terapie v tomto stádiu nemá vliv na vývoj onemocnění, ale...

Pertuse: současná epidemiologická situace

- WHO: 249 000 úmrtí na pertusi ročně (až 85 % děti \leq 2 r.)
- 5.-8. nejčastější příčina dětské mortality
- incidence stoupá od 80. let i v zemích s dlouholetou tradicí očkování proti pertusi a vysokou proočkovanosť
- výskyt onemocnění ve všech věkových skupinách (děti, adolescenti, dospělí)
- nárůst incidence a mortality u dětí do jednoho roku života

Pertuse: současná epidemiologická situace

- změna klinického průběhu onemocnění v proočkované populaci ⇒ atypické, subklinické až asymptomatické průběhy
- onemocnění adolescentů a dospělých ⇒ zdroj pro nejmenší děti
- pertuse v kombinaci s dalšími infekcemi HCD
 - ✓ nasedající sekundární onemocnění
 - ✓ duální infekce (parapertuse...)
- negativní vliv kuřáckého prostředí na dýchací systém malých dětí ⇒ náchylnost k onemocnění dýchacích cest
- pokles ochranných protilátek ⇒ „waning“ imunity



Proč *B. pertussis* stále koluje v populaci?

- adaptace *B.pertussis* na očkovací látku
- snížená expozice divokému typu *Bordetelly*
- expanze kmenových linií antigenně odlišných od vakcinálních
 - ✓ genetické změny *B.pertussis* (klonální a antigenní posun) ⇒ vakcíny jsou méně efektivní
- více a lépe se vyšetřuje (v některých oblastech)
- kvalitnější laboratorní metody (nebo chybně interpretované?) (v některých oblastech)

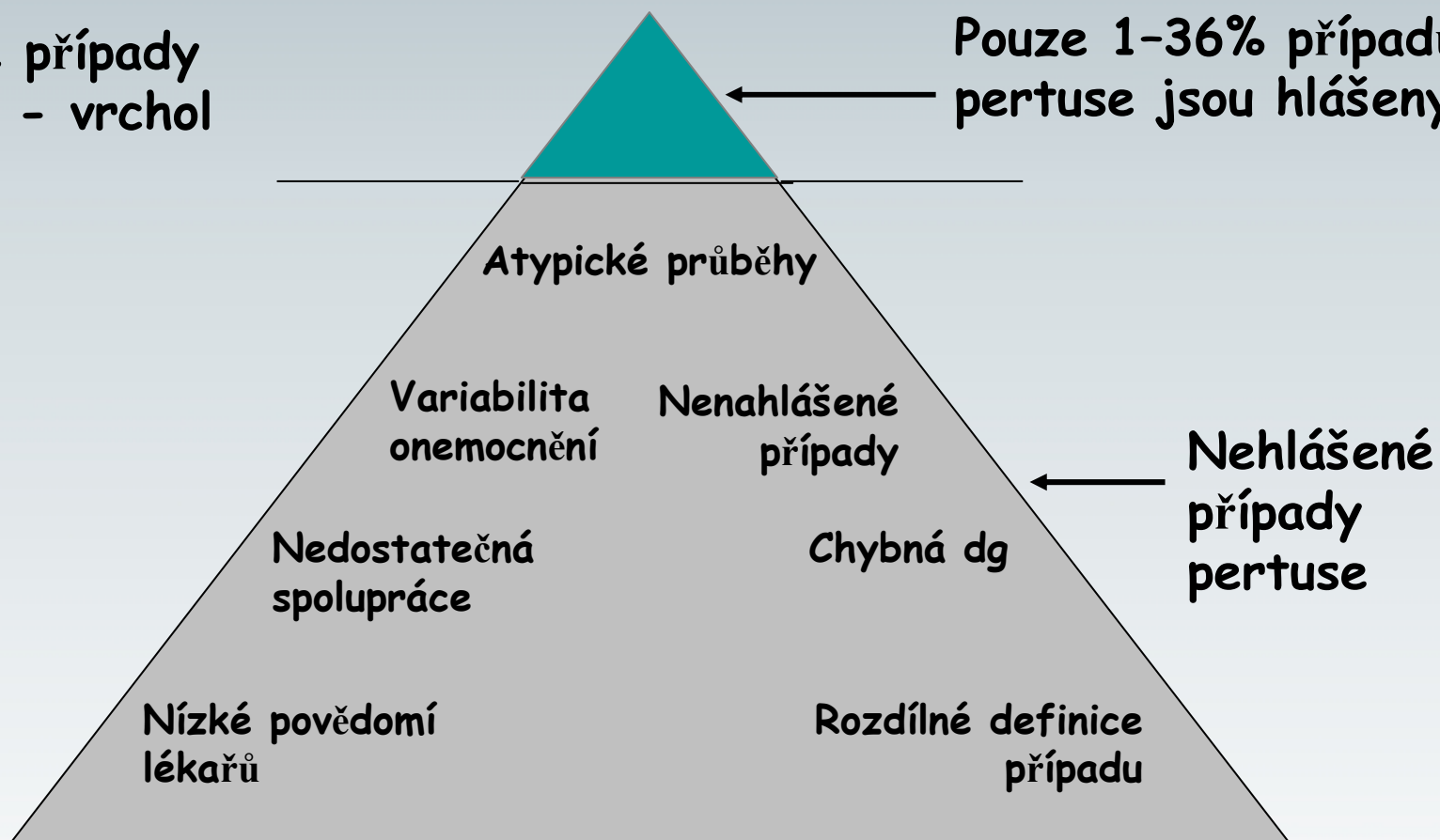
Pertuse: současná epidemiologická situace

- velké rozdíly v surveillancce pertuse (svět, Evropa, ČR):
 - ✓ klinická diagnostika
 - ✓ laboratorní diagnostika
 - ✓ hlášení
 - ✓ očkování
- case definice
- hlášené případy tvoří pouze 1-36%

Celosvětový problém: podhlášená incidence dávivého kaše

Hlášené případy
pertuse - vrchol
ledovce

Pouze 1-36% případů
pertuse jsou hlášeny^{1,2,6}



1. Miller et al, 2000

2. Strebel et al, 2001

3. Deville et al, 1995

4. Cherry, 1999


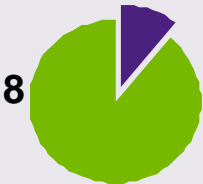



5. Yaari et al, 1999

6. Jenkinson, 1995

7. Herwaldt et al, 1991

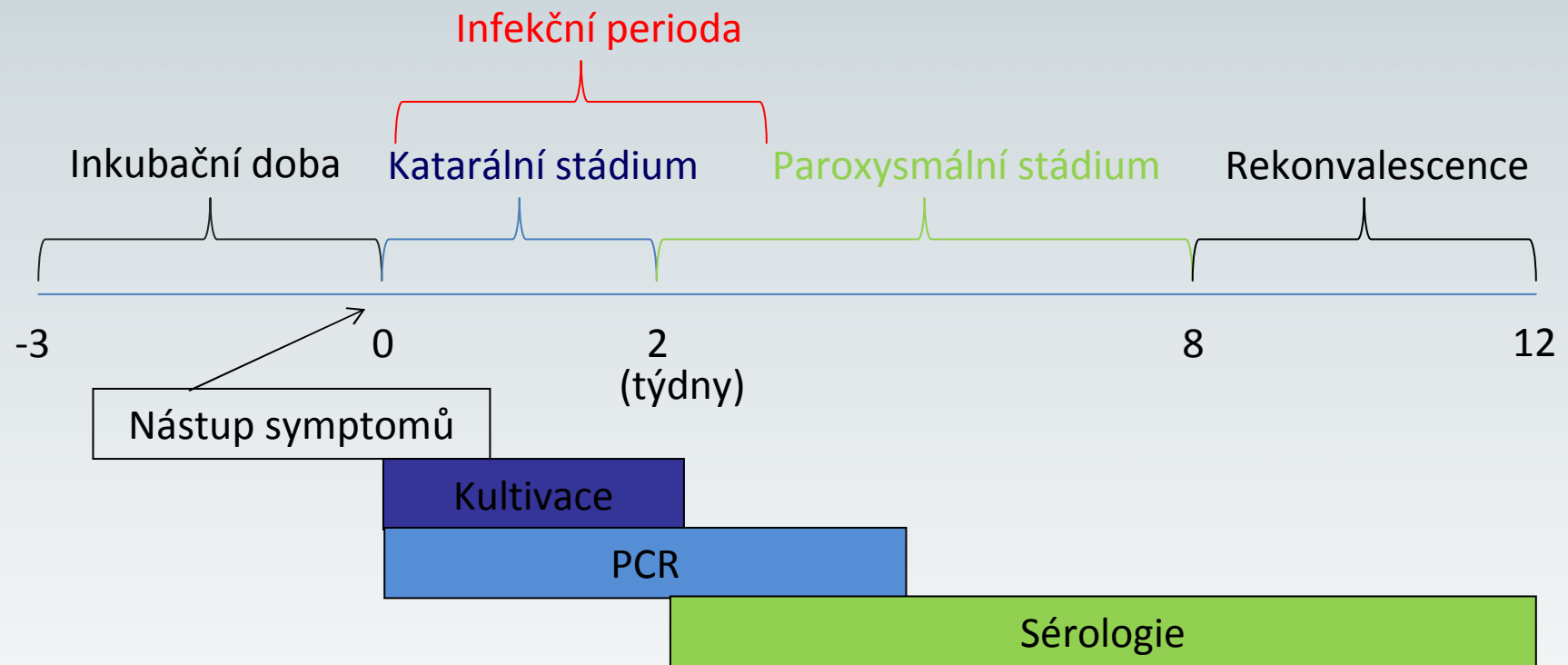
Incidence pertuse je výrazně podhlášena

Odhadovaná míra podhlášenosti

Země	USA ¹	UK ²	Israel ³	Netherlands ⁴
Typ studie	Analýza databáze	Sérologický přehled	Sérologický přehled	Sérologický přehled
Definice případu	Hospitalizace a úmrtí	Symptomatictí jedinci	Symptomatictí i asymptomatictí jedinci	Symptomatictí i asymptomatictí jedinci
Počet subjektů	n/a	10,400	1,982	7,756
Počet nehlášených případů na 1 hlášený případ	8	83	437	685
				

1. Sutter RW and Cochi SL. JAMA 1992 2. Miller E *et al.* Commun Dis Public Health 2000; 3. Rendi-Wagner P *et al.* Vaccine 2010
4. de Melker HE *et al.* J Infect 2006

Pertuse - laboratorní diagnostika



Každý kašel, který nezabírá na léčbu a trvá déle než 2 týdny



PCR a kultivace



Principy terapie pertuse

- Podpurná a symptomatická léčba
 - ✓ Tlumení - sedativa
 - ✓ Kyslík
- Lékem první volby - makrolidová antibiotika:
 - ✓ erythromycin, clarithromycin, azithromycin
 - ✓ je třeba myslet na možný vedlejší efekt léčby erytromycinem u malých dětí - hypertrofickou pylorickou stenózu
 - ✓ doporučuje se přeléčit i úzké rodinné či jiné kontakty bez ohledu na věk, imunizaci nebo příznaky
- Důležitá je včasná a cílená terapie (i postexpoziční): ATB sice zničí bakterie, ale nezkrátí trvání již rozvinutých záchvatů

URBÁŠKOVÁ, P., MAREŠOVÁ, V., JINDRÁK, V., et al. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika. Subkomise pro antibiotickou politiku Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP.

< <http://www.infekce.cz/standardy-sdilene> >



Pertuse - prevence - očkování

- Celobuněčné a acelulární očkovací látky
- Základní očkování 3 dávky vakcíny + posilovací dávky (4., 5., 6., +?)
- Odlišná vakcinační schémata a počet dávek

„COCOON STRATEGY“ hlavní skupiny

BUDOUCÍ
RODIČE



RODIČE



PEDIATŘI



SOUROZENCI



ZDRAVOTNICKÝ
PERSONÁL



PRARODIČE



CHŮVA

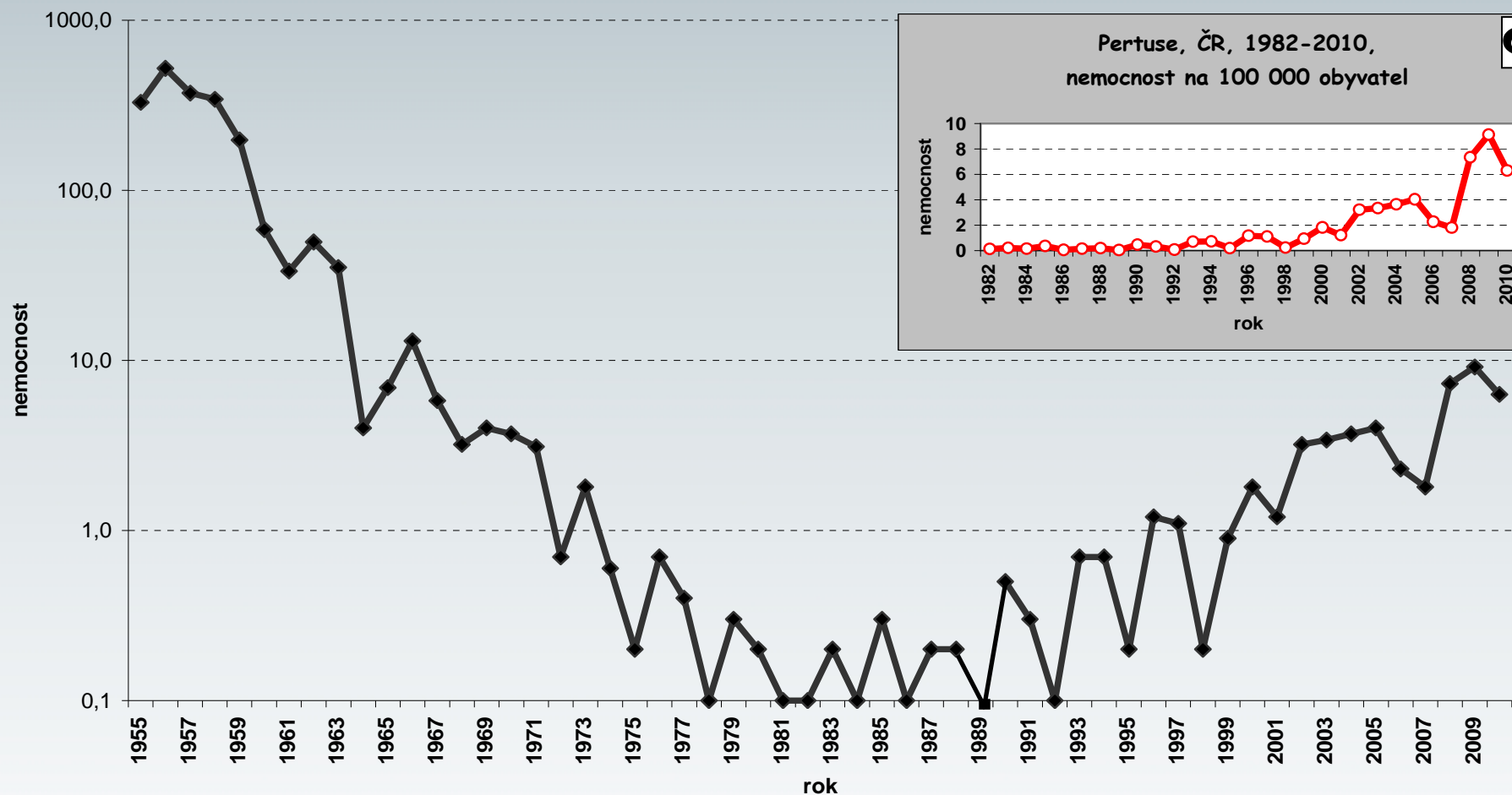


Pertuse

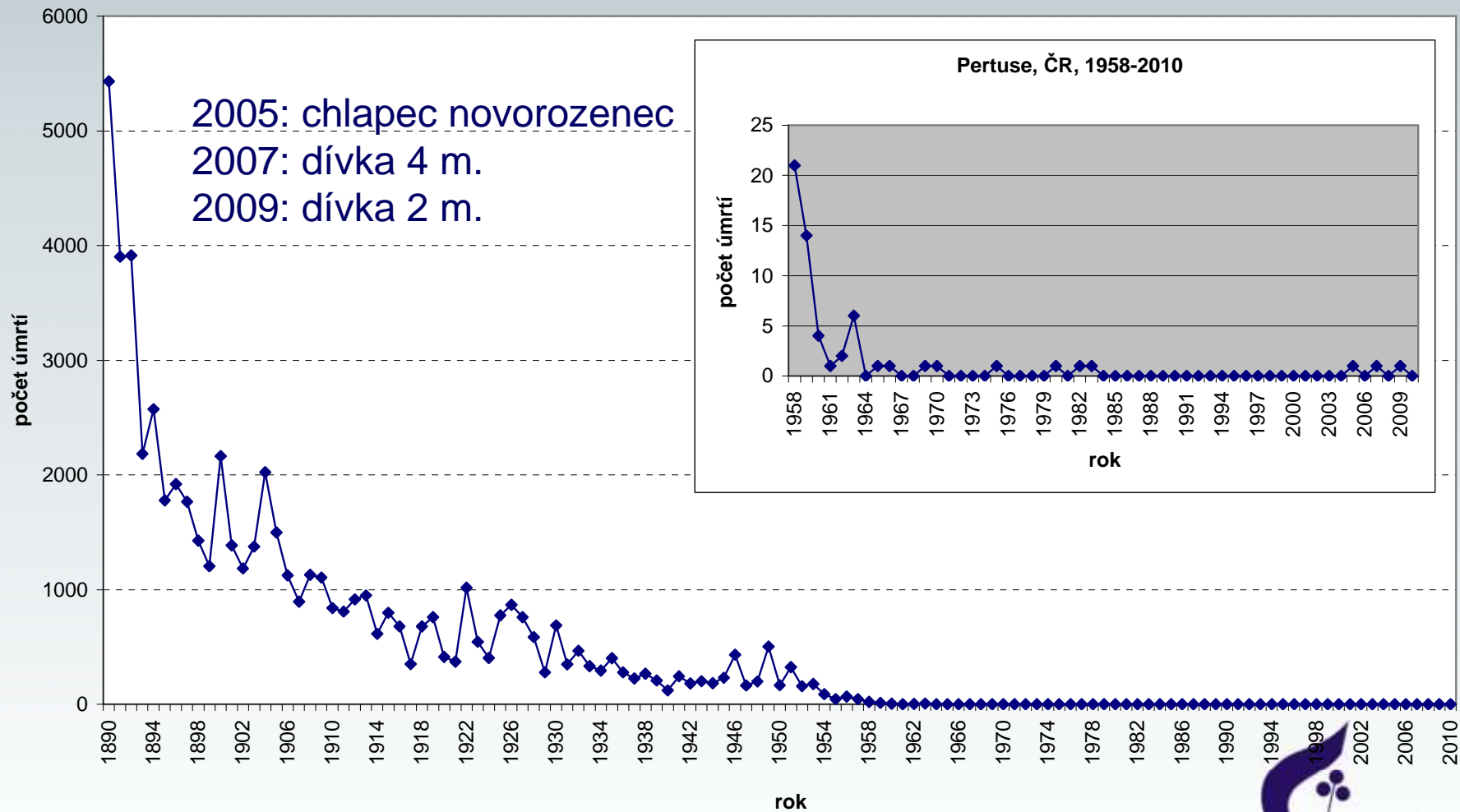
Česká republika



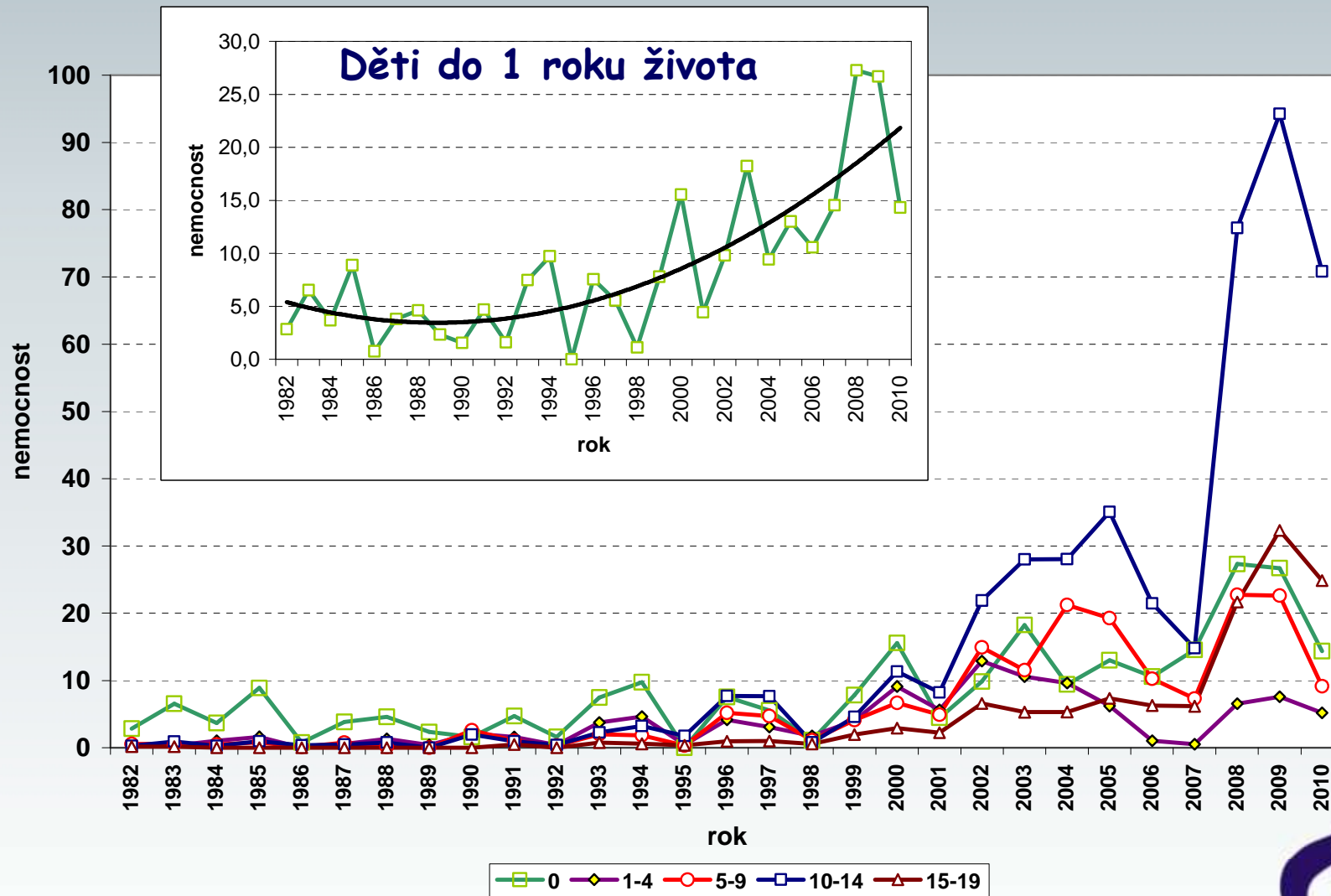
Pertuse, ČR, 1955-2010, nemocnost na 100 000 obyvatel



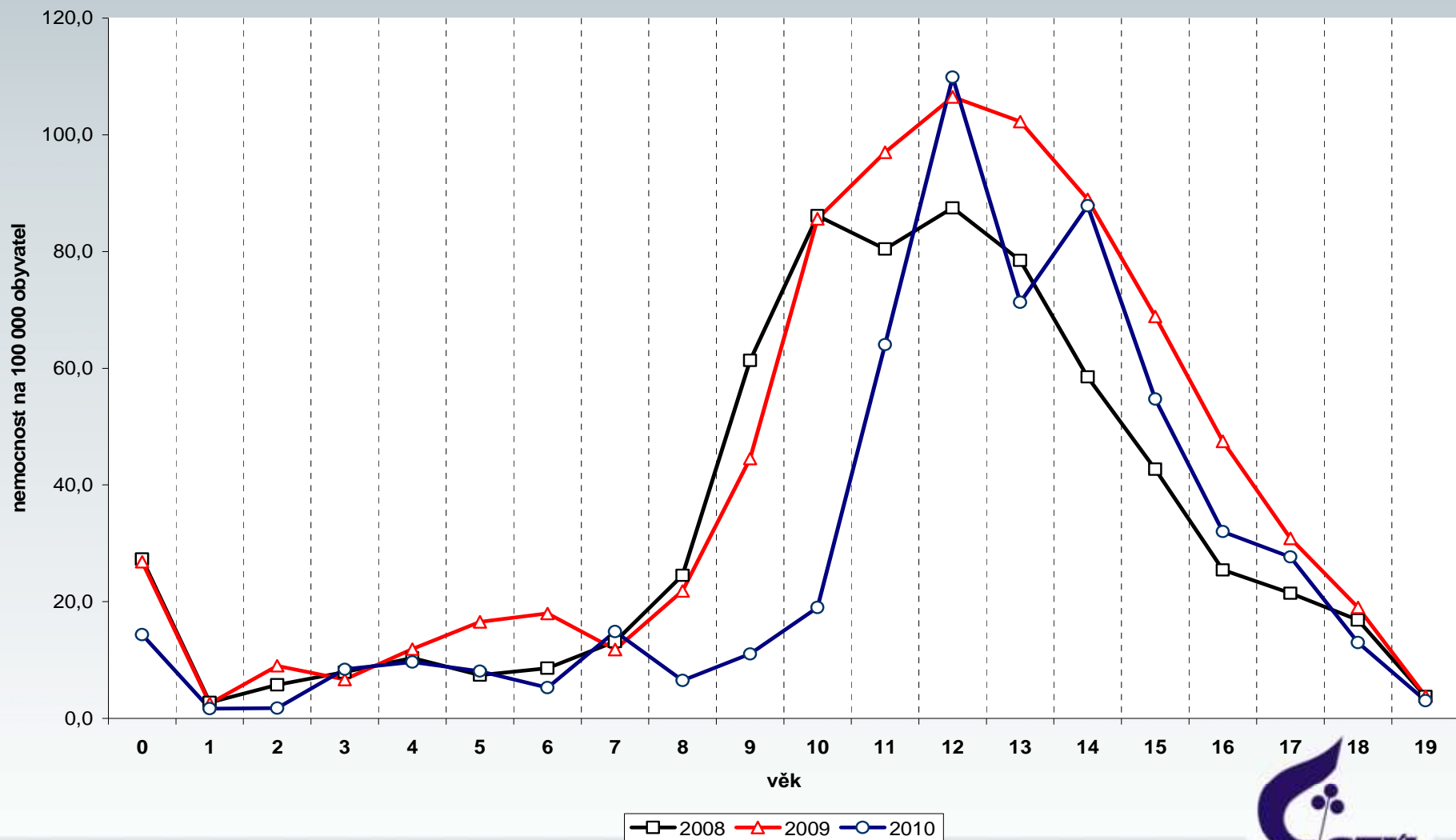
Pertuse, úmrtí, historické země a ČR, 1890-2010



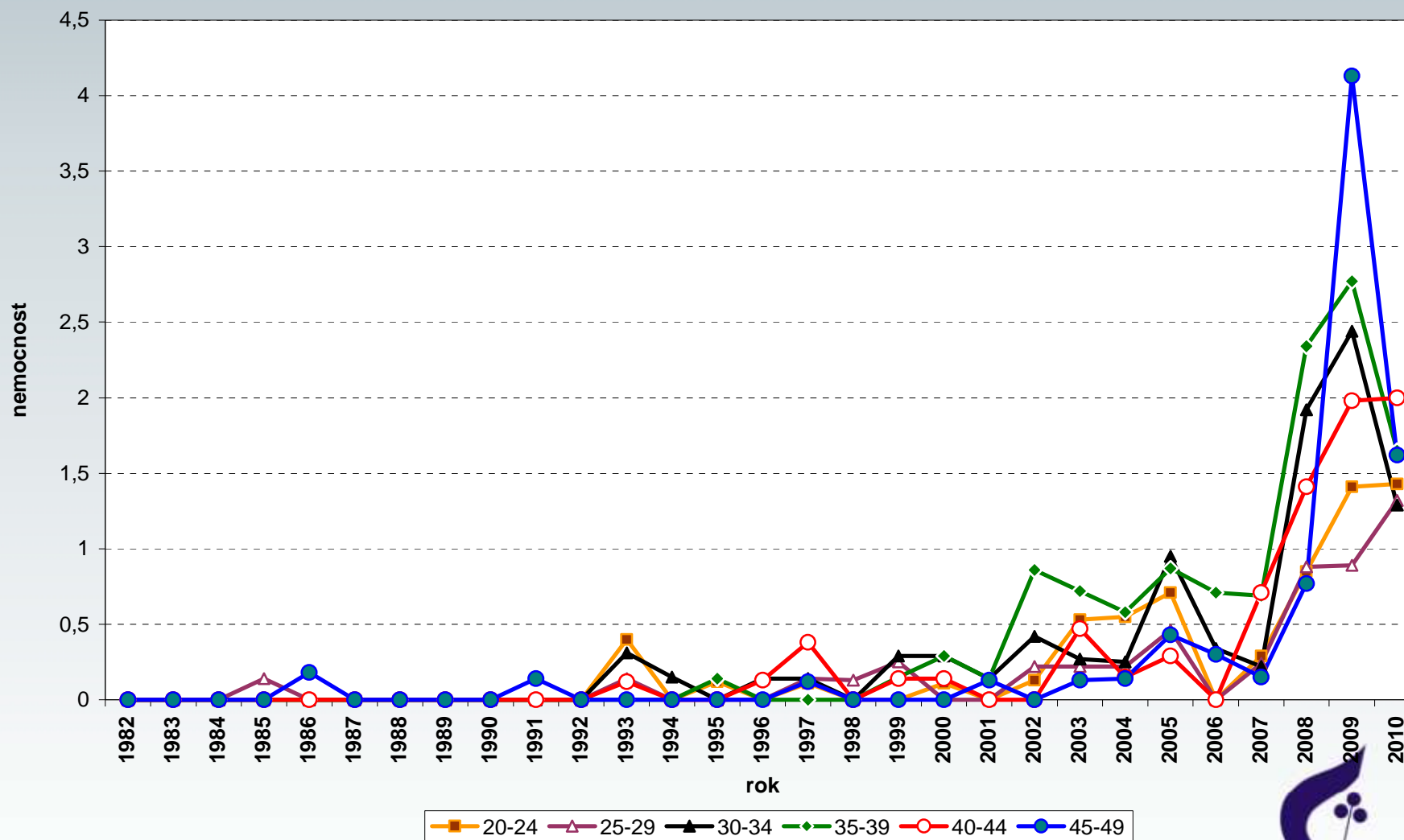
Incidence pertuse , ČR, 1982-2010, ≤ 19 let



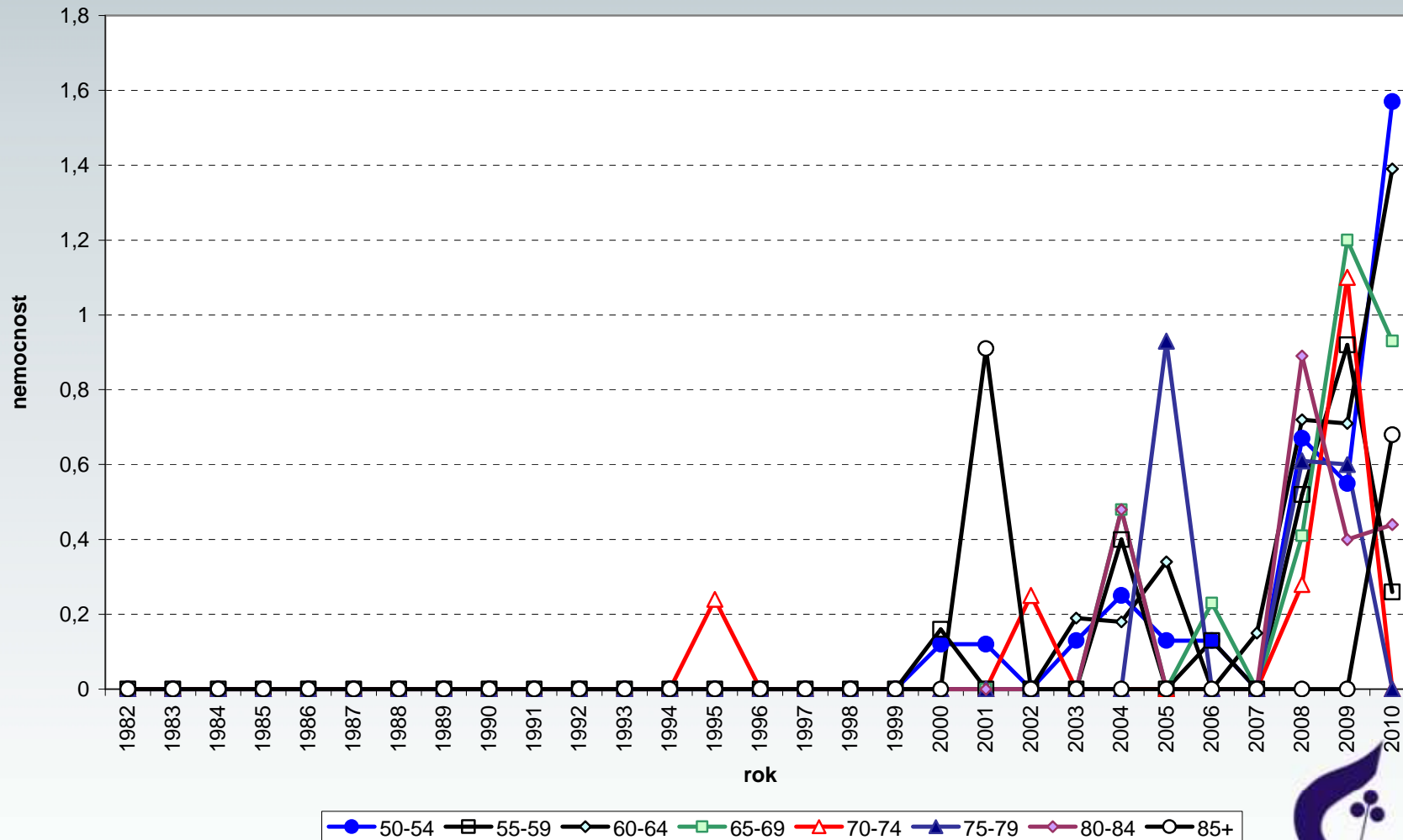
Pertuse, ČR, 2008-2009, do 19 let, nemocnost na 100 000 obyvatel



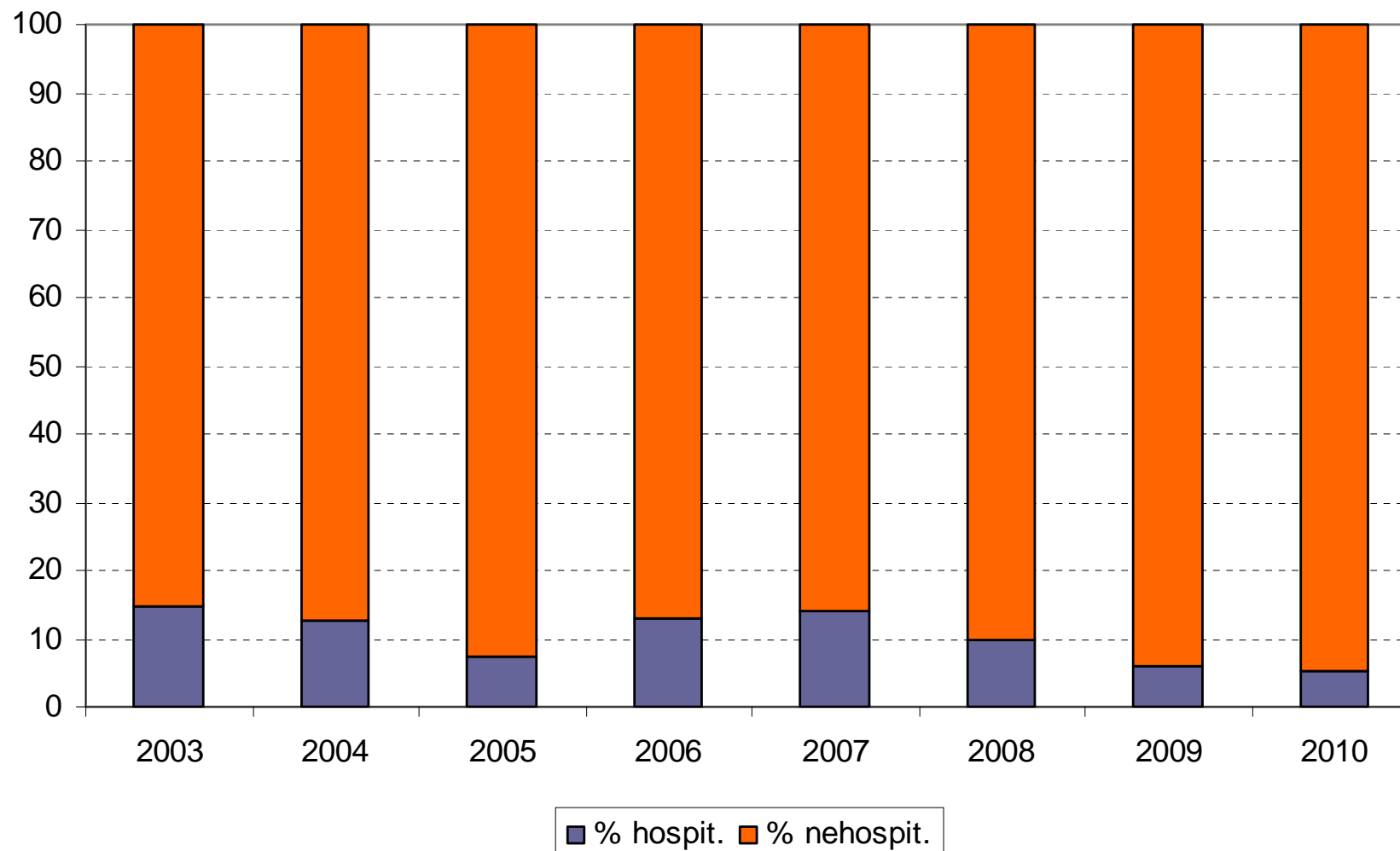
Incidence pertuse, ČR, 1982-2010, 20-49 let



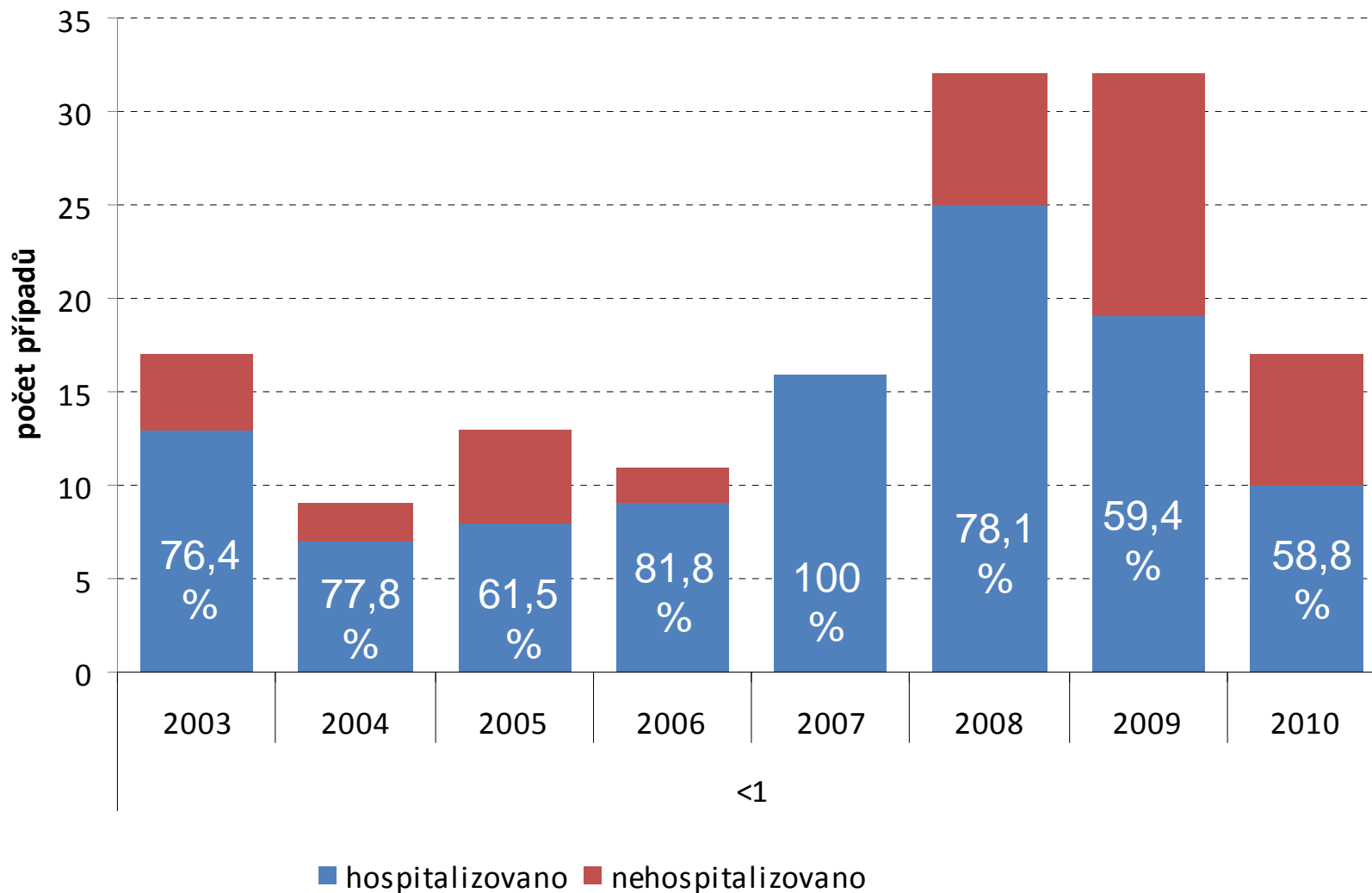
Incidence pertuse, ČR, 1982-2010, ≥ 50 let



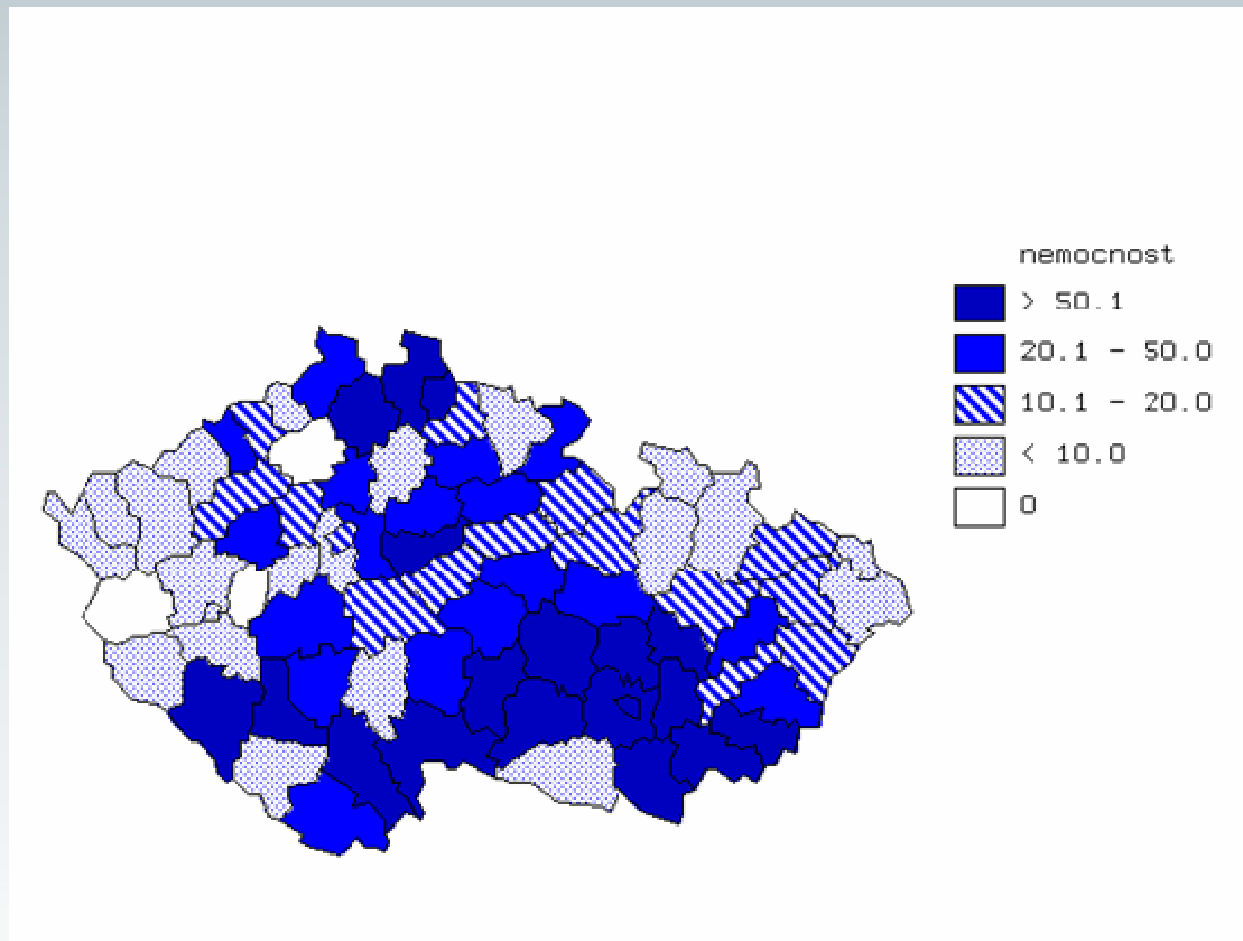
Pertuse, ČR, 2003-2010, hospitalizovaní v %



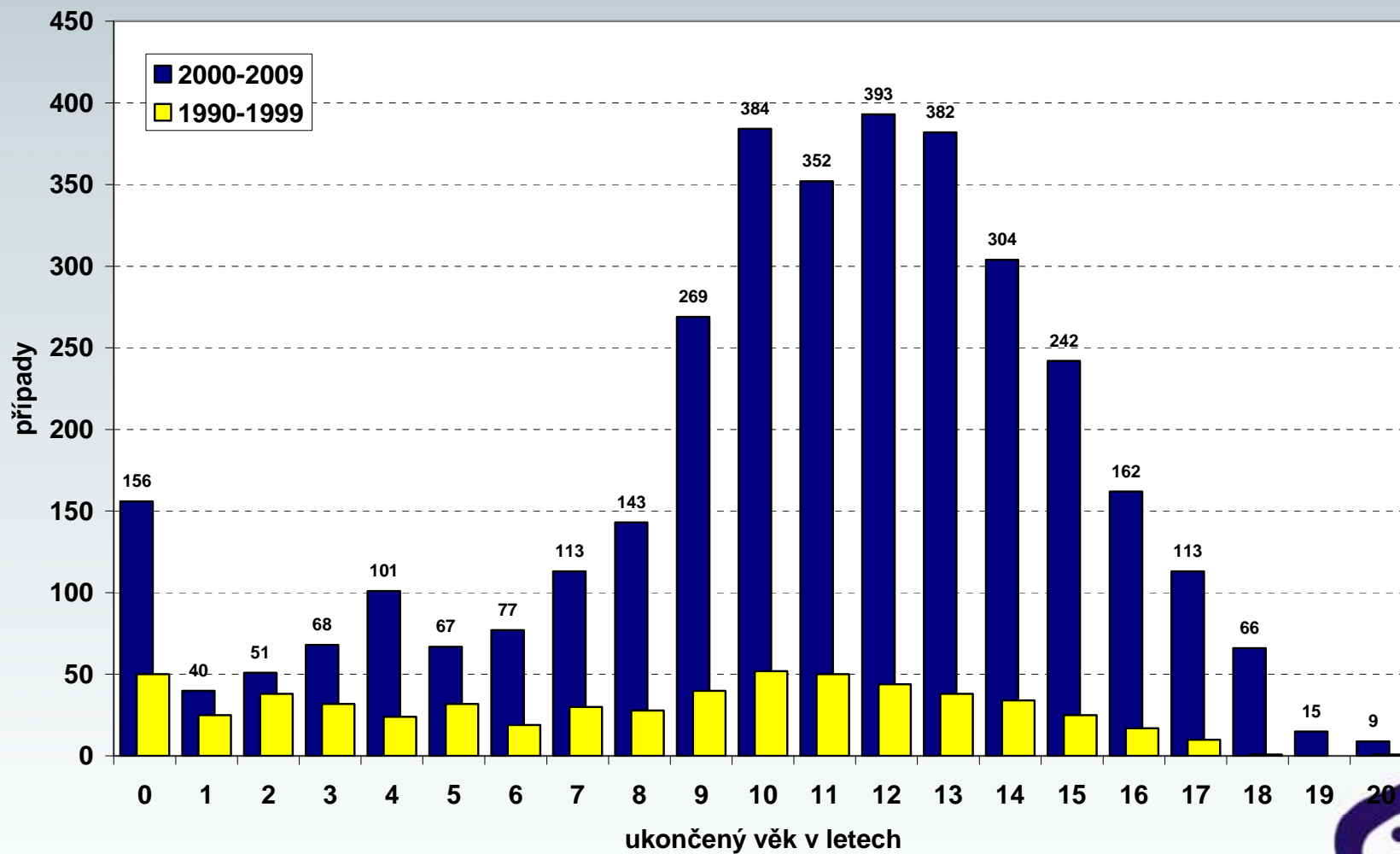
Pertuse, ČR, 2003-2010, hospitalizovaní < 1 rok



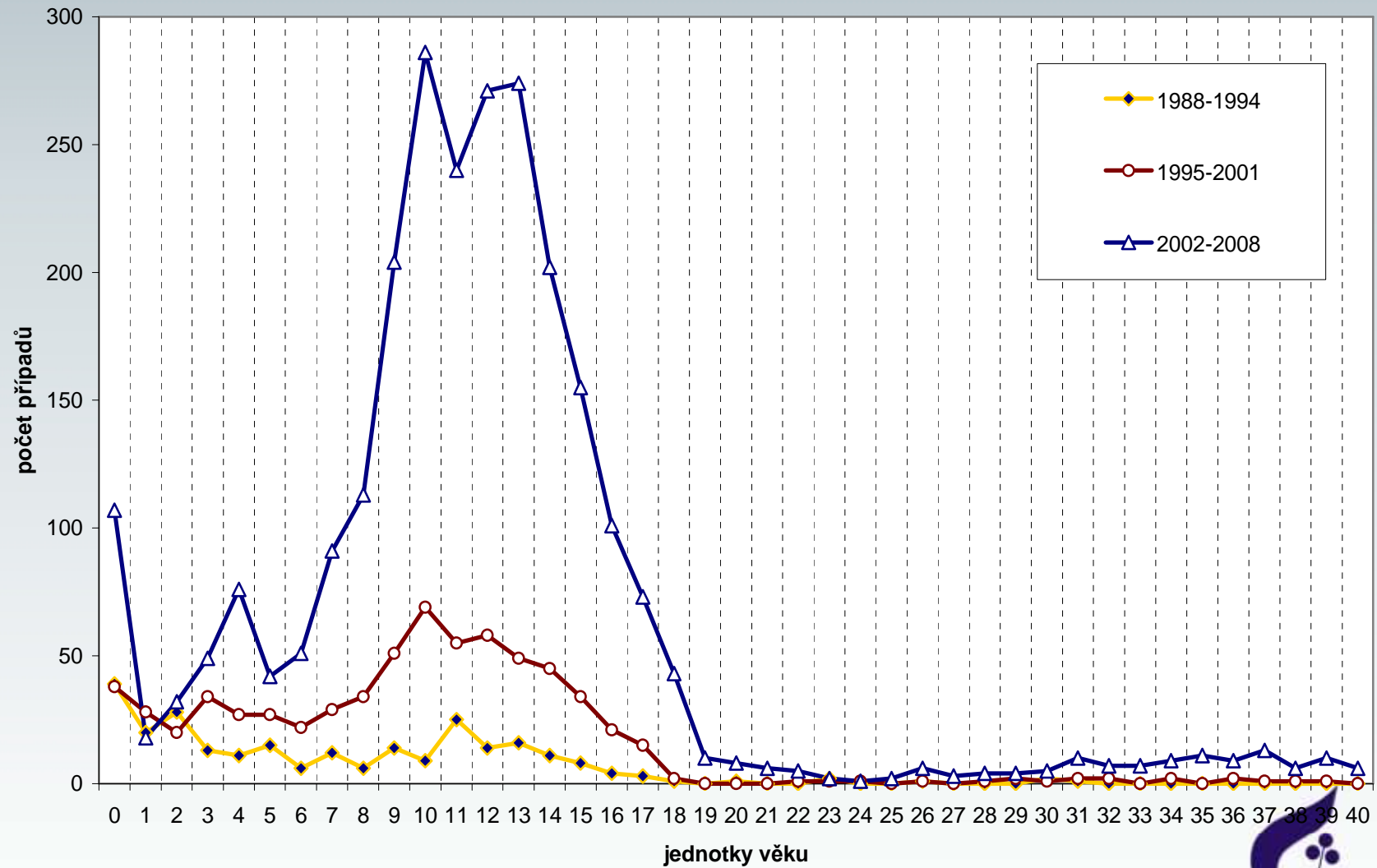
Pertuse, ČR, hlášená nemocnost podle okresů, 2000-2009



Pertuse, ČR, podle věku, do 20 let, počet případů v dekadách 1990-1999 a 2000-2009



Vývoj pertuse v ČR, 1988-2008



Laboratorní dg. podle EPIDATu, 2010

- 662 potvrzených případů
- 645 laboratorně potvrzených
 - ✓ Kultivace 48x (28 pozitivních)
 - ✓ PCR 12x
 - ✓ Sérologie 615x

Problémy surveillance v ČR

- Podhlášenost
- Příliš mnoho sérologických vyšetření
- Sérologie užívaná v rozporu s „case definicemi“
- Minimum kultivací a PCR
- Terapie „na slepo“
- Hlášení z laboratoří, z terénu vážne
- Epidemiologické šetření

Závěrem

Celosvětově narůstá incidence pertuse

Pertuse se vyskytuje ve všech věkových skupinách

Atypické průběhy onemocnění v proočkované populaci

Podhlášenost - skutečná incidence je mnohem vyšší

Adolescenti a dospělí zdrojem onemocnění pro nejmenší děti

Narůstá incidence a mortalita nejmenších dětí

Duální infekce + ostatní Bordetella species

Je nutné na pertusi myslet v každodenní praxi



Zlepšit surveillance pertuse ve všech jejích částech + udržet vysokou proočkovanost populace

Děkuji za pozornost

