

Epidemiologie pertuse v ČR a srovnání s ostatními evropskými státy

Fabiánová Kateřina, Zavadilová Jana,
Maixnerová Marina, Kříž Bohumír

Státní zdravotní ústav Praha
3.LF UK

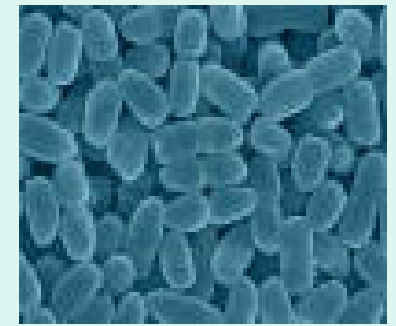
Pertuse

(zdroj: WHO)

- Odhad 20-30 miliónů lidí/rok (90% v rozvojových zemích)
- Úmrtí: 200 – 300 tisíc/rok (85% děti do dvou let věku)
- Před léčbou ATB smrtnost u kojenců do půl roku života: 85%



Bordetella pertussis



- drobný, nepohyblivý, G-, striktně aerobní kokobacil, citlivý na zevní prostředí
- povrchové antigeny 1,2,3,4,5,6,13 – nejčastější 1,3
- rod *Bordetella* v současnosti 9 druhů
 - ✓ *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. holmesii* → původci respiračních infekcí u lidí a savců
- *Bordetella pertussis* - tvorba řady látek
 - ✓ adheze a kolonizace v dýchacím traktu
 - ✓ rozvoj klinického onemocnění

Nejdůležitější biologicky aktivní látky <i>B. pertussis</i>	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, způsobuje vazokonstrikci, zánět a lokální nekrózu v místě působení <i>B. pertussis</i>

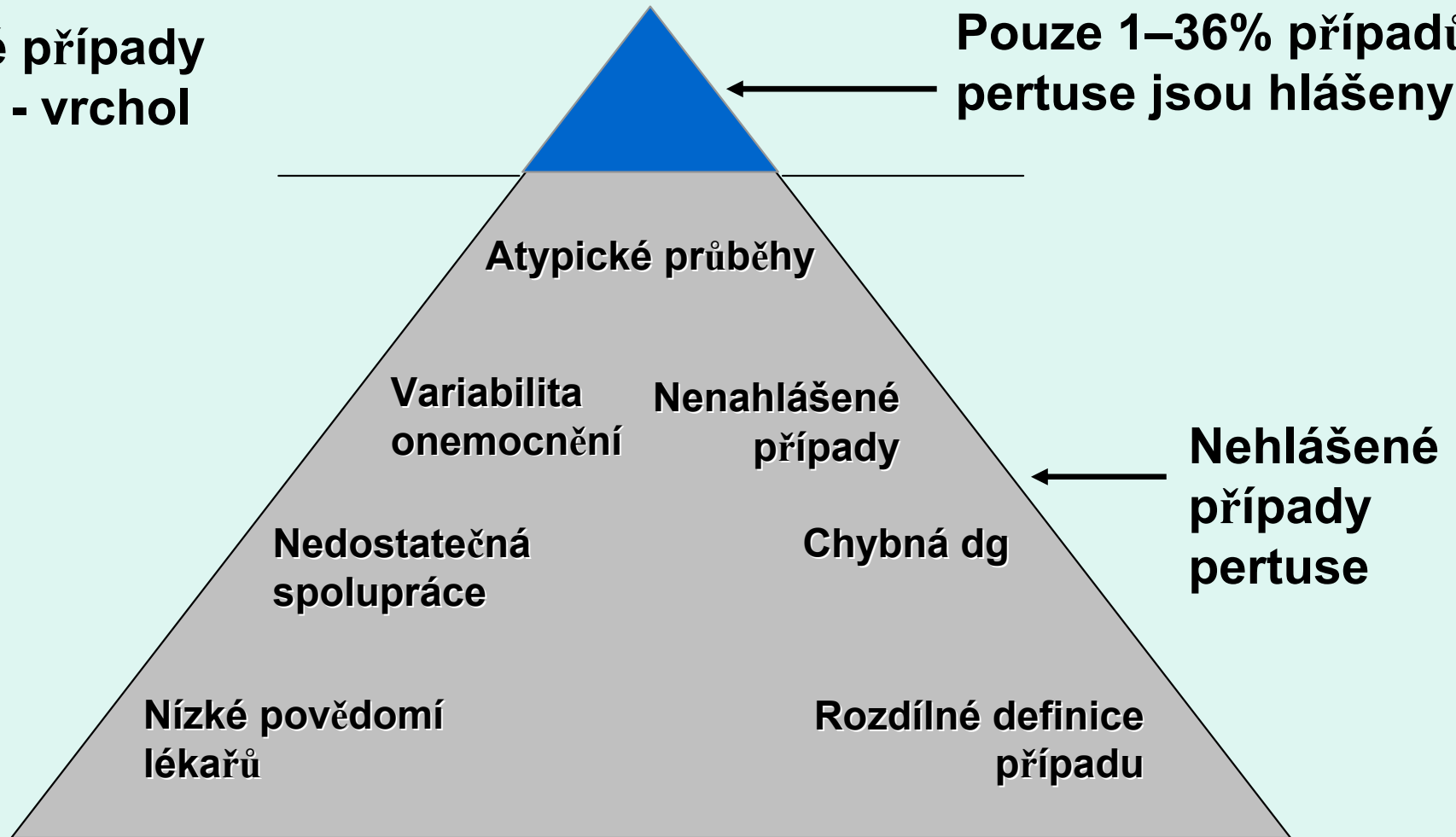
Výskyt

- na celém světě bez ohledu na podnebí, místo nebo rasu
- cyklické epidemie
- dívky onemocní častěji než chlapci
- posun věkové distribuce v zemích s vysokou proočkovaností
- přenos rodiče ↔ děti
- celosvětově posledních 15 let nárůst onemocnění (Kanada, USA, Austrálie, Japonsko, Argentina..)
- v Evropě zvýšená incidence od 90. let 20. století
- zvýšená morbidita a mortalita v nejnižší věkové skupině

Celosvětový problém: podhlášená incidence dávivého kašle

Hlášené případy
pertuse - vrchol
ledovce

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



Zdroj:

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

Současná situace

- Plán WHO: dosáhnout do roku 2000 incidenci pod 0,1 → tzn. 1 případ na 100 000
 - ✓ Japonsko incidence $<0,1/100\ 000$
 - ✓ Švýcarsko incidence $180/100\ 000$
- Návrat pertuse: Finsko, Francie, Nizozemí, Španělsko, Velká Británie, Kanada, USA...



Nizozemí a Švýcarsko



Nizozemí:

- konec 80. a začátek 90. let nemocnost 2,3/100 000 (pod hranicí 550 případů/rok)
- v r. 1996 nemocnost 27,2/100 000 (2778 případů)
- 89 % případů onemocnění u očkovaných
- věková skupina 1-9 let s maximem u 4letých dětí

Švýcarsko:

- 1992-93 nemocnost přibližně 70/100 000
- 1994 370/100 000
- 1995 280/100 000
- Celkem 40 000 případů pertuse za dva roky
- Většina případů u dětí <6let věku

Švédsko



- plošné očkování od roku 1950
- vakcinace přerušena v roce 1979
- 3 roky nízká incidence
- ale následně 2 epidemie: 1983 a 1985
- 1980-1985 pertuse laboratorně potvrzena u 36 729 pacientů
- z toho 11 % děti mladší 1 roku
- 69 % děti ve věkové skupině 1-6 let.
- incidence ve věkové skupině 0-6 let se vzrostla ze 700/100 000 v roce 1981 na 3200/100 000 v roce 1985

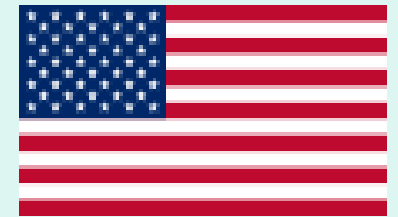


Anglie a Wales



- očkování proti pertusi na přelomu 50. a 60. let minulého století.
- 1967-1974 - kompletní imunizace u dětí do dvou let věku → 76-81%
- reakce veřejnosti na agravované postvakcinační komplikace - odklon od zavedeného schématu
- pokles proočkovanosti ze 77 % v r. 1974 na 30 % v r. 1978
- od r. 1977 nárůst incidence pertuse
- v letech 1978-1979 obrovská epidemie - největší od 50. let
- hlášeno 102 500 případů
- 5 000 dětí hospitalizace
- desítky úmrtí dětí
- hlavní příčina zvýšené incidence pertuse → snížení proočkovanosti

USA



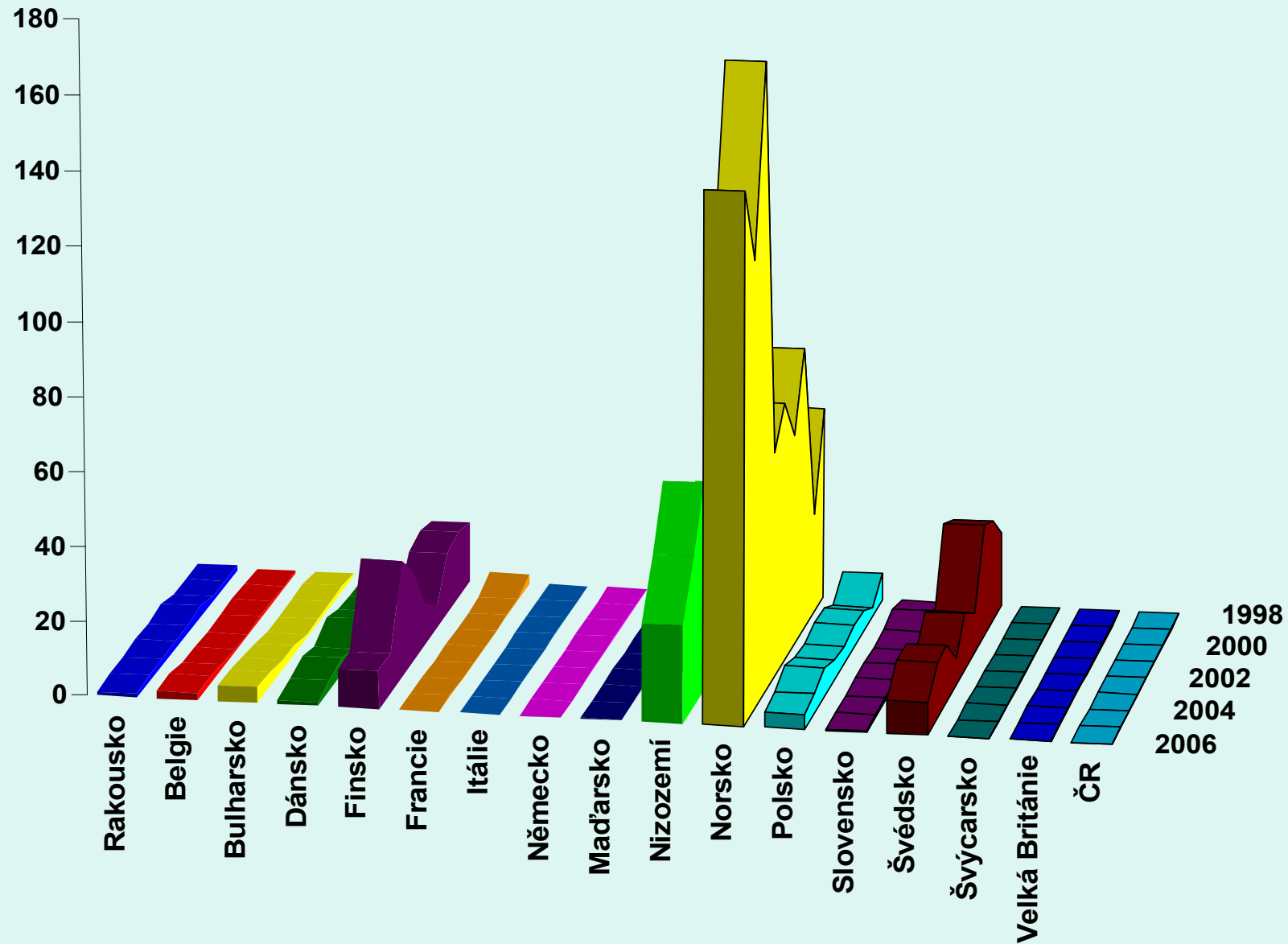
- před zahájením pravidelného očkování - hlášená nemocnost 157/100 000 obyvatel
- ale odhad skutečných případů - až 872/100 000
- > 93 % u dětí mladších 10 let
- v r. 1960 bylo hlášeno méně než 10/100 000
- v r. 1970 výskyt klesl pod 1/100 000
- od r. 1984 počet hlášených případů pertusse narůstá
- v r. 2002: 3,4/100 000 obyvatel
- asi 50% všech případů u osob starších 10 let

Incidence pertuse, 17 evropských států, 1998-2006, WHO Europe

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Rakousko	1,4	1,27	1,44	3,15	1,94	2,09	1,59	1,58	0,87
Belgie	0,46	0,53	0,82	0,89	0,26	0,57	0,92	2,22	1,88
Bulharsko	0,48	1,5	1,3	1,02	1,04	2,3	2,85	4,05	4,37
Dánsko	2,34	3,42	3,11	3,66	6,12	2,12	4,22	2,38	1,01
Finsko	16,14	17,77	16,21	6,07	11,17	24,23	31,2	10,52	10,16
Francie	2,67	-	-	-	-	-	-	-	-
Itálie	6,32	6,6	4,42	1,76	4,49	1,46	1,33	0,7	0,94
Německo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maďarsko	0	0,01	0,01	0,01	0,06	0,29	0,31	0,22	0,17
Nizozemí	14,34	39,71	30,37	43,55	36,41	0 !?	55,97	40,4	26,29
Norsko	52,13	27,05	76,44	57,09	69,85	60,57	168,49	119,74	141,87
Polsko	7,43	2,27	5,87	6,24	4,68	5,53	7,74	5,04	4
Slovensko	0,15	2	0,8	0,06	0,67	0,87	0,39	0,32	0,39
Švédsko	19,99	27,38	30,48	11	15,13	7,41	15,24	15,06	8,77
Švýcarsko	182,84	153,98	104,4	83,03	71,38	64,04	-	-	-
Velká Británie	3,25	2,49	1,47	1,79	1,78	0,87	0,28	0,59	0,79
ČR	0,24	0,94	1,82	1,21	3,23	3,35	3,65	4,03	2,31

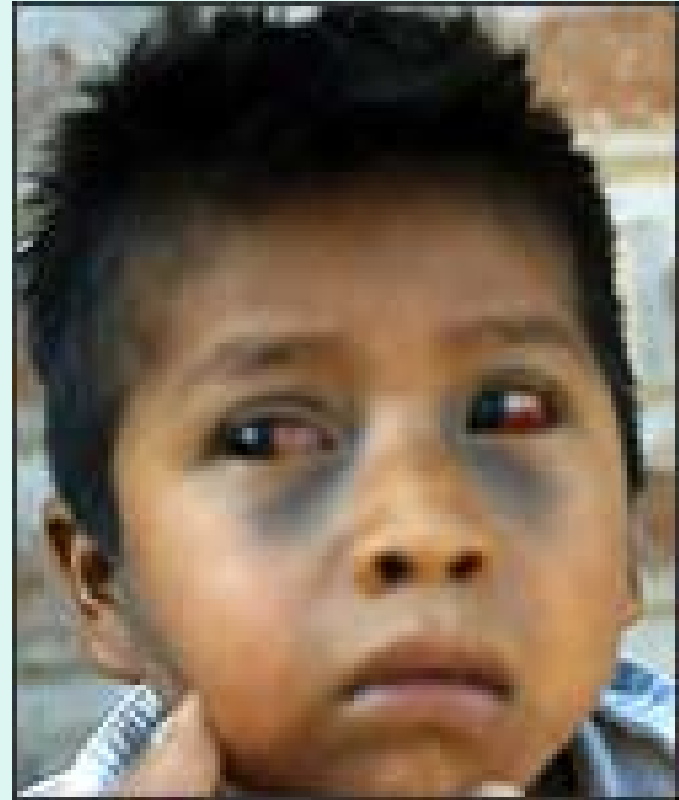
Incidence pertuse v Evropě, 1998-2006

Zdroj: WHO



Rezervoár *B. pertussis*

- striktně lidský patogen
- není znám žádný zvířecí ani přírodní zdroj



Inkubační doba

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



Přenos

- osobním kontaktem vzdušnou cestou, kapénkami, hlavně při kašlání a kýchání
 - ✓ rychlé šíření v uzavřených dětských kolektivech – jesle, školky, školy, ale i v kolektivech adolescentů a mladých dospělých např. ubytovny a vysokoškolské koleje, vojáci
 - ✓ vzácně přenos předměty potřísněnými sekrety horních cest dýchacích

Vnímavost

- všeobecná - onemocnění je vysoce nakažlivé
 - ✓ více než 90 % vnímavých tzv. domácích kontaktů onemocní
 - ✓ přenos mezi spolužáky ve škole 50-80 %
 - ✓ předvakcinační éra: „...pertusí onemocní každé dítě, dříve nebo později...“
- transplacentárně přenesené protilátky mizí v 4-8 týdnech života
- po onemocnění celoživotní imunita
- neexistuje zkřížená imunita s parapertusí
- imunita po vakcinaci proti pertusi klesá s věkem
→ titr protilátek postupně až na hraniční hodnoty₁₇

Období nakažlivosti

- koncem inkubační doby
- po celé paroxysmální stadium
- často i v rekonvalescenci



EU definice potvrzeného případu pro pertusi

Potvrzený případ = klinika + průkaz minimálně jednou z následujících tří laboratorních metod:

- Izolace *B.pertussis* z klinického materiálu
- Detekce nukleové kyseliny (PCR)
- Průkaz specifické protilátkové odpovědi

MUSÍ SE VYŠETŘOVAT AKUTNÍ A REKONVALESCENTNÍ SÉRUM SOUČASNĚ V JEDNÉ LABORATOŘI!!!

↓
sérologický průkaz je proto možný až v rekonvalescenci

↓
PRO VČASNOU DG PERTUSE používat PCR a kultivační průkaz

Vyšetření na základě jednoho vzorku séra i s vysokou hladinou protilátek NENÍ v souladu s EU definicí!!!!

NEEXISTUJE standardizovaná hodnota titrů protilátek postinfekčních a postvakcinačních

Faktory snižující záchytnost *B. pertussis* při kultivačním vyšetření

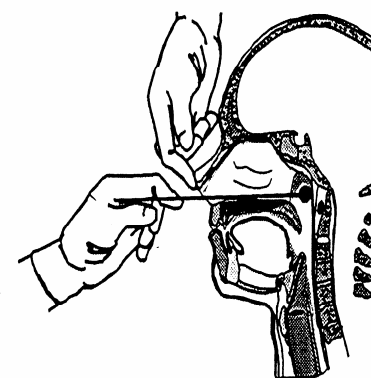
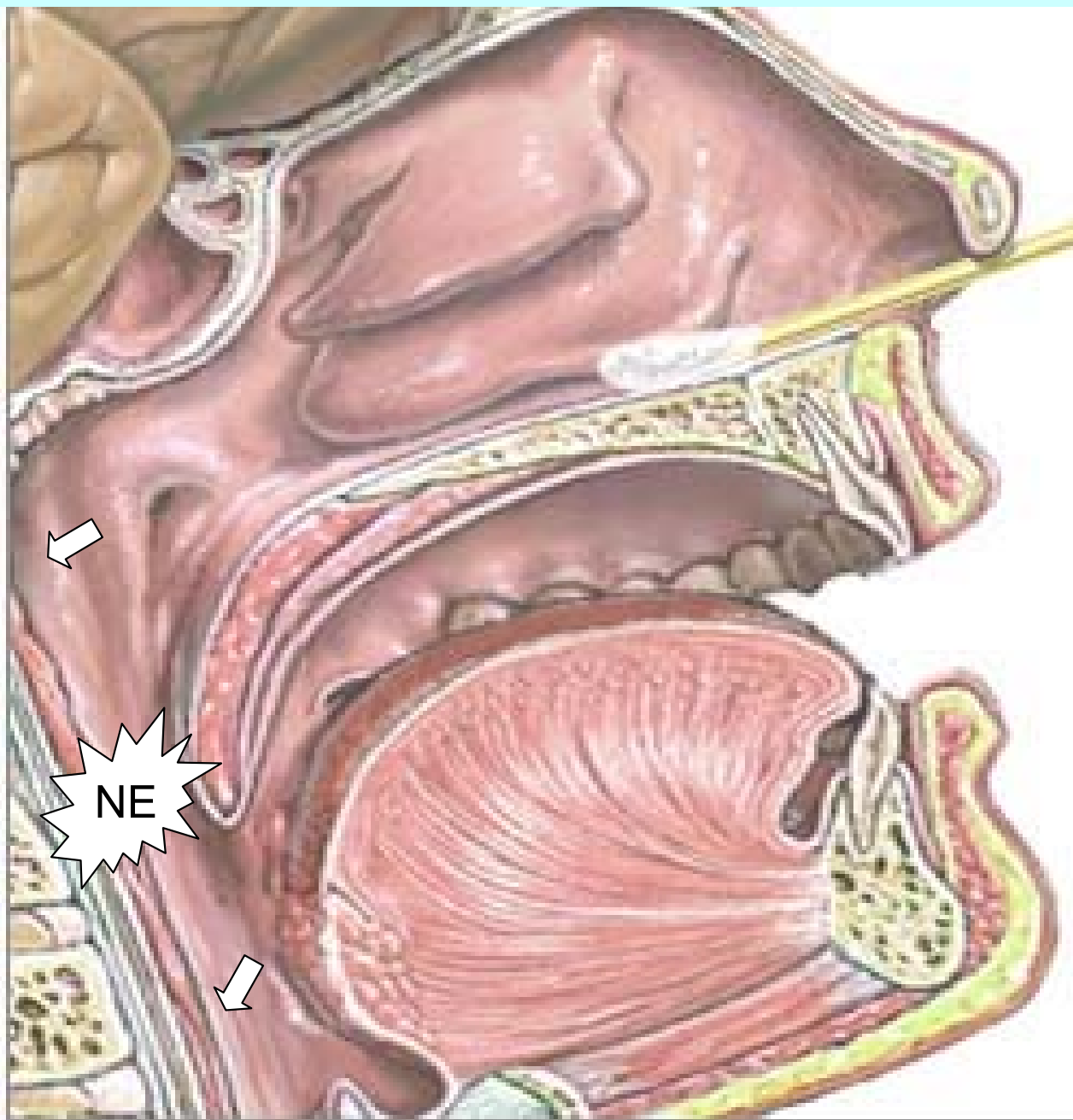
- tampón
 - ✓ neohebný
 - ✓ vatový
- technika odběru
 - ✓ kontaminace vzorku
 - ✓ jiný výtěr než laryngeální nebo nasofaryngeální
 - ✓ transport na nevhodném médiu
- čas
 - ✓ prodloužení doby mezi odběrem a kultivací
 - ✓ vysušení vzorku
 - ✓ doba trvání onemocnění (nad 3 týdny velmi nízká záchytnost)
- nevhodné kultivační médium
- nedávné očkování



Pro úspěšné kultivační vyšetření

- Včasnost odběru
- Před zahájením ATB terapie
- Výtěr na lačno (min. 3 hodiny po jídle)
- Výtěr laryngeální nebo nasofaryngeální
- Na PCR a kultivaci musí být 2 tampóny!
- Tampón – kalcium arginát nebo Dacron
- Tampón po odběru ihned zanořit do transportního média
- Doba od odběru do transportu max. 24hodin
- Žádat o vyšetření na pertusi

Mikrobiologické potvrzení důležité vzhledem ke zvýšenému množství atypických průběhů !!!



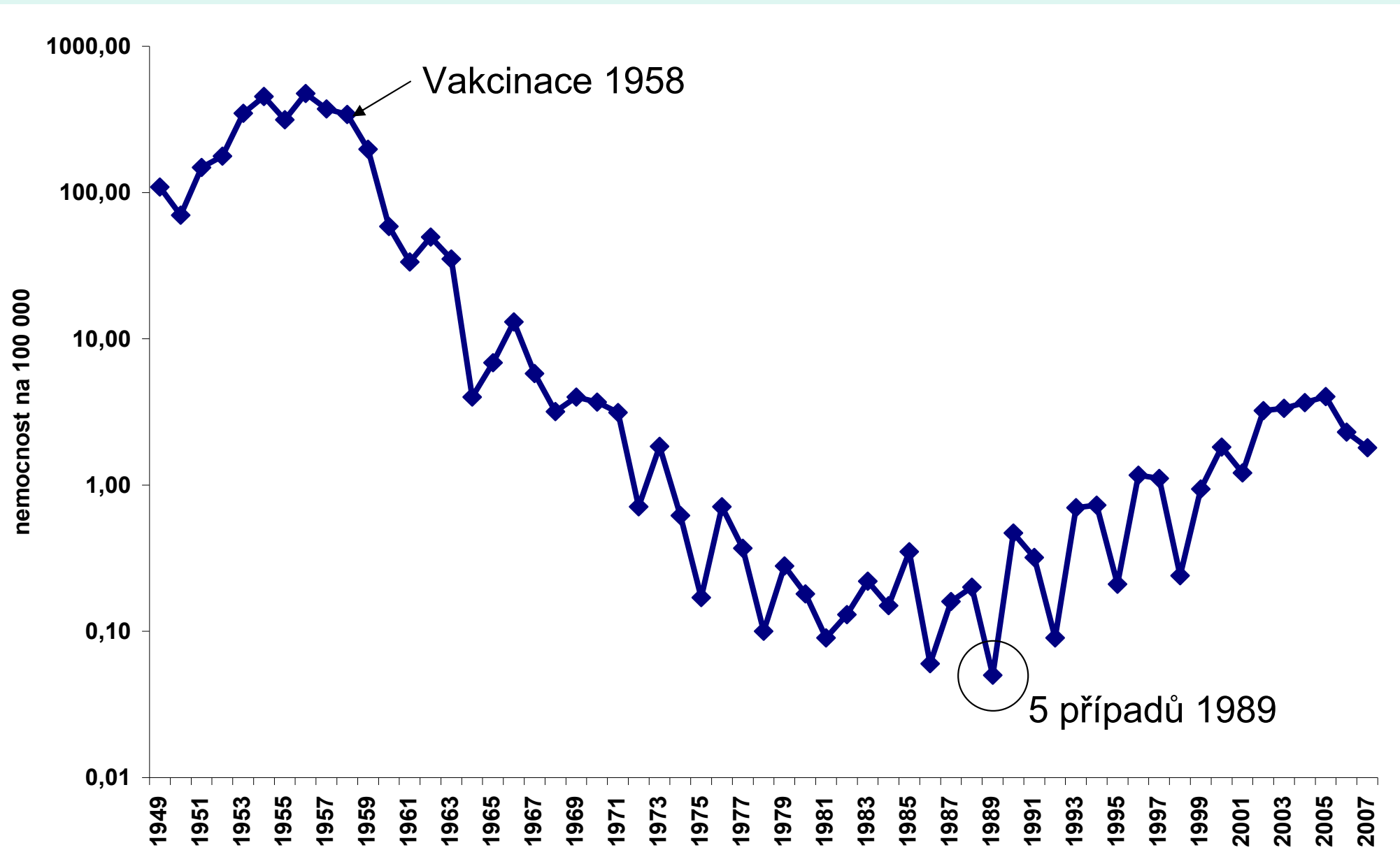
**NASOFARYNGEÁLNÍ
A LARYNGEÁLNÍ
VÝTĚŘ**

Doc. Buriánová-Vysoká

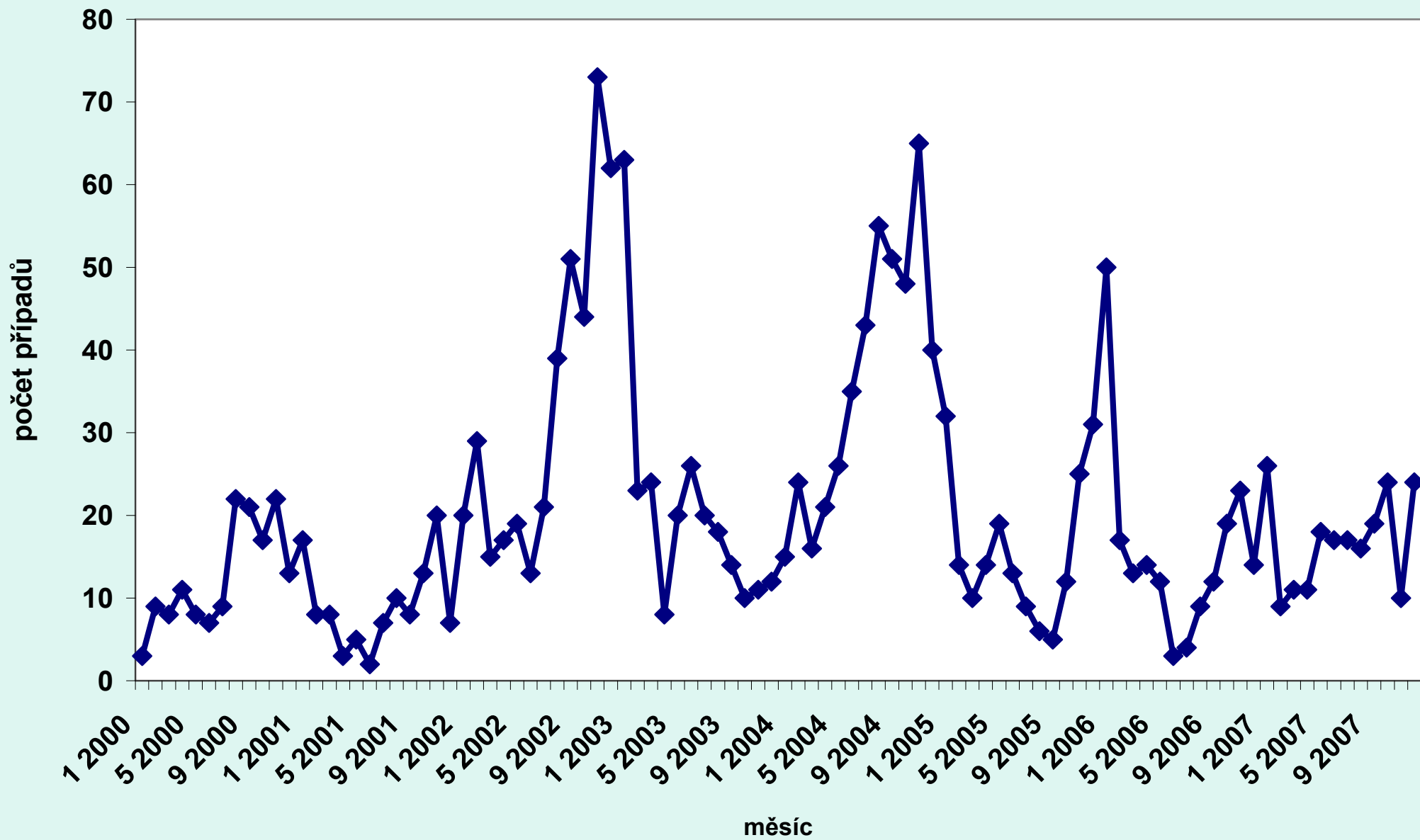
„Terapie pertuse nasazená pozdě nemůže již ovlivnit účinek bakteriálního toxinu vázaného na buňky epitelu dýchacích cest.“



Dávivý kašel (A37.0), ČR, nemocnost na 100 000 obyvatel, 1945-2007 (semilog.)

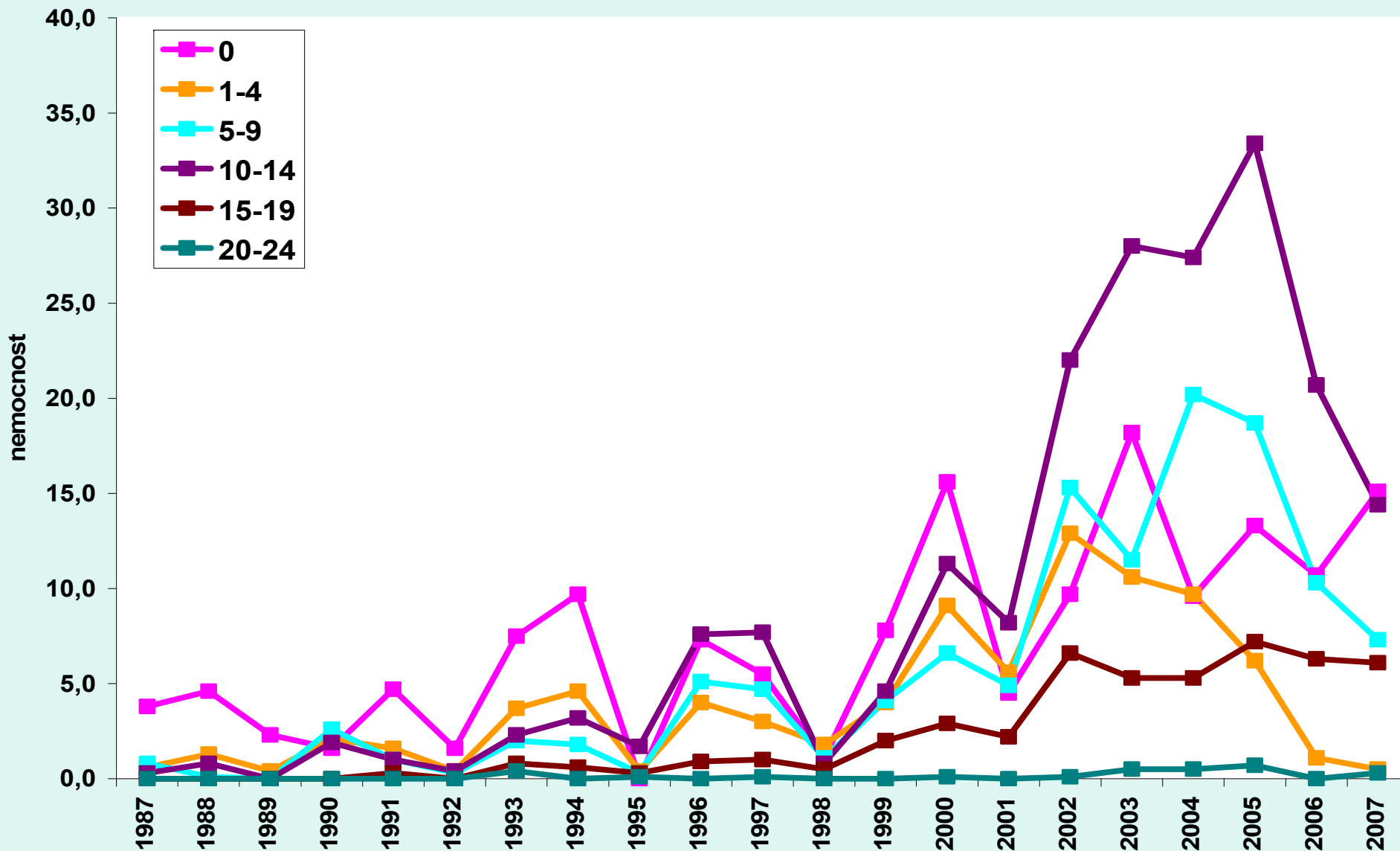


Sezónnost pertusse v ČR podle data 1. příznaků v letech 2000-2007

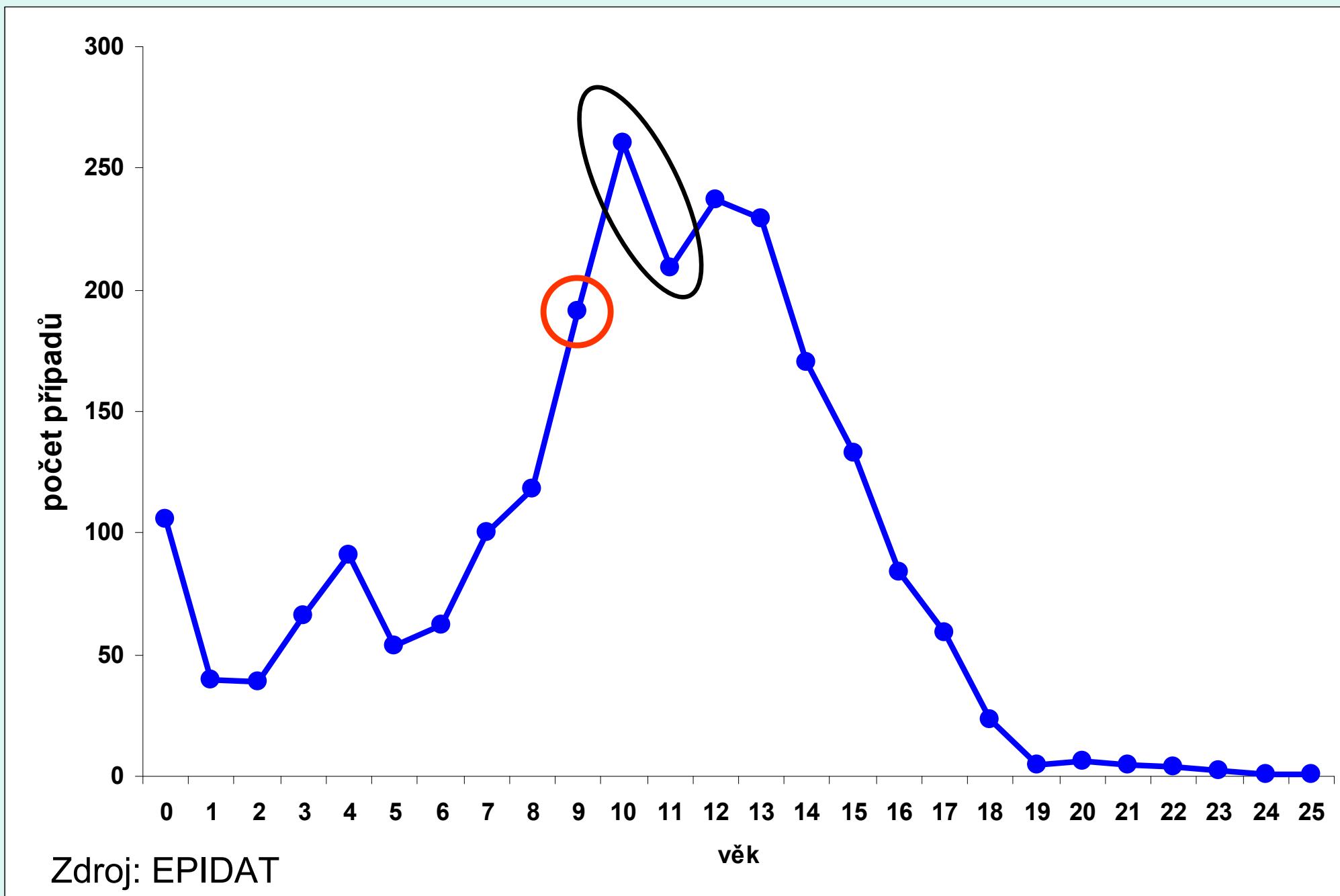


Dávivý kašel (A37.0), Česká republika, 1987-2007

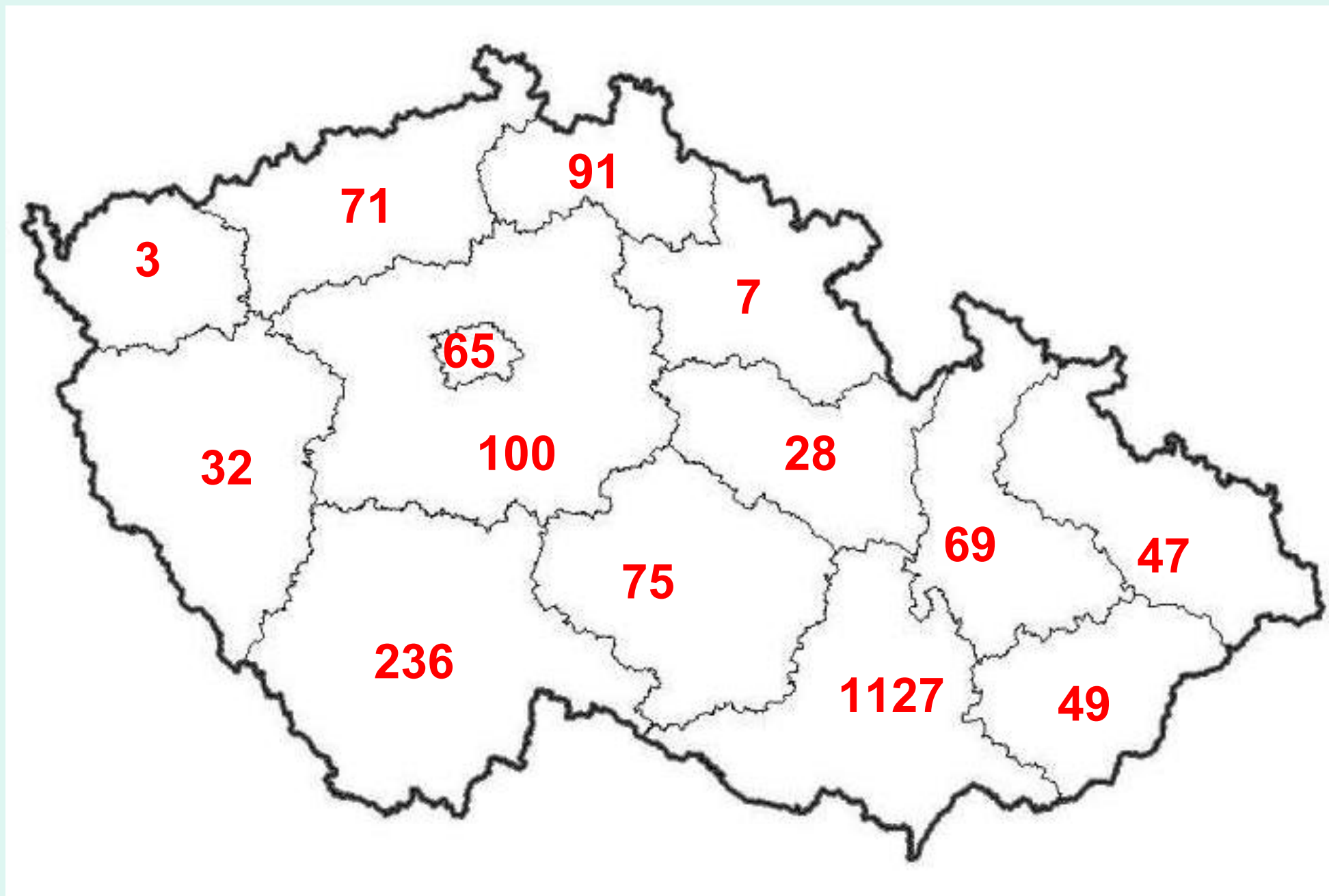
nemocnost podle věkových skupin (do 24 let), na 100 000 obyvatel



Pertuse ČR, 1997-2007, počet případů podle jednotek věku

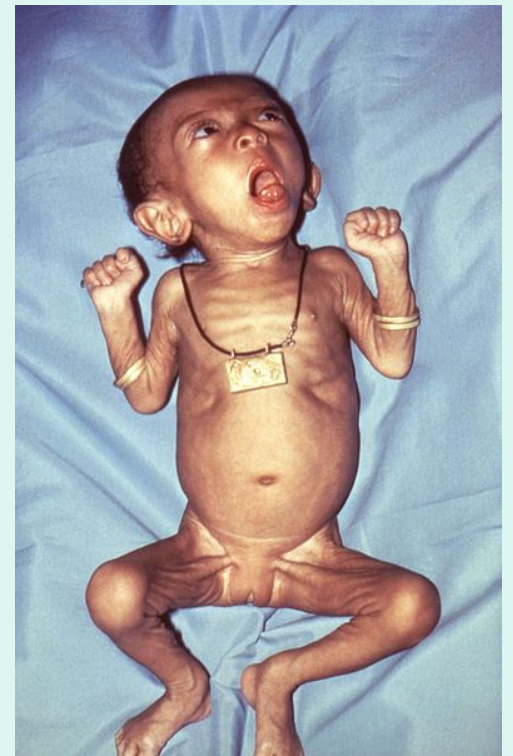


Hlášené případy dávivého kašle, kraje ČR období 2001 - 2007

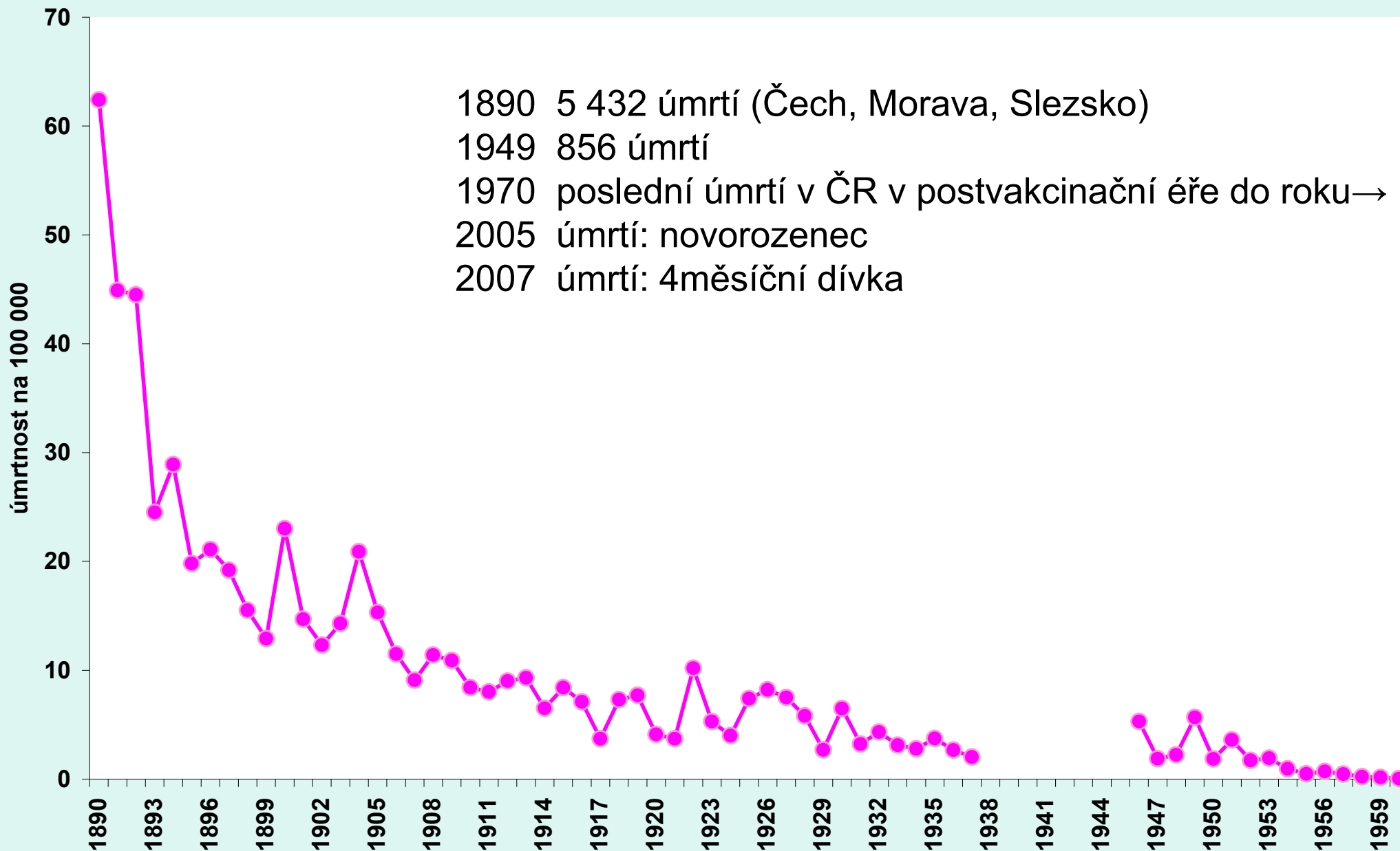


Úmrtnost

- 200 – 300 tisíc úmrtí/rok/svět
- 85% děti do dvou let věku
- Počet úmrtí v proočkované populaci nízký
 - ✓ Brazílie: proočkovanost $\geq 90\%$?!, ale děti < 1 rok – tvoří 92% úmrtí na pertusi
 - ✓ USA: proočkovanost $\geq 90\%$, rok 2000, 17 úmrtí, děti



Úmrtnost na dávivý kašel na územích ČR, 1890-1960



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

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

Věk v měsících	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	Celkem m 1949- 1956	Celkem %	1957	1957 %
- 1	673	280	463	234	276	157	89	87	2259	76,0	114	66,0
1-2	126	49	113	45	56	46	15	25	475	16,0	96%!!!	59
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

PRAVIDELNÉ OČKOVÁNÍ

Očkovací kalendář (týká se dětí narozených po 31.12.2006)

Podle vyhl. č. 537/z 8.prosince 2006 Sb. (částka 174), platné od 1.1.2007

TBC * (základní očkování)	nejdříve 4. den – konec 6. týdne
Záškrt, tetanus, dáivý kašel, Hib, polio, VHB (základní očkování)	od započatého 13. týdne, 3 dávky (v průběhu prvního roku života dítěte, interval nejméně měsíc mezi dávkami), 4. dávka – nejméně 6 měsíců po třetí dávce, nejpozději před dovršením 18. měsíce věku
Spalničky, příušnice, zarděnky (základní očkování)	nejdříve první den 15. měsíce
TBC *	
Spalničky, příušnice, zarděnky (přeočkování)	6 –10 měsíců po základním očkování
Záškrt, tetanus, dáivý kašel (přeočkování)	od dovršení 5. do dovršení 6. roku věku
Polio (IPV) (přeočkování)	od dovršení 10. do dovršení 11. roku věku
TBC (přeočkování při neg. tuberkulin. testu)	mezi dovršeným 11. rokem a dovršeným 12. rokem
VHB u dosud neočkovaných (základní očkování) (cca nar. v roce 1995 – po 1.7., tedy zbývají ročníky 1996 – 2001 do 1.7.)	ve schématu dle výrobce od dovršení 12. do dovršení 13. roku věku dítěte
Tetanus (přeočkování)	od dovršení 14. do dovršení 15. roku věku (další přeočkování po každých 10 – 15 letech)

Schéma očkování proti pertusi ve státech EU s „booster“ dávkou

(zdroj: EUVAC.NET srpen 2008)

STÁT	Druh očk. I.	Očkování do 2 let věku	Do 10 let	"Booster"	Platnost*
BELGIE	DTaP	2, 3, 4, 15 m.	5-7 let		2008
	dTpa			14-16 let	
FINSKO	DTaP	3, 5, 12 m.	4 r.,		2008
	dtap			14-15 let	
FRANCIE	DTaP	2, 3, 4, 16-18 m.		11-13 let	2007
ITÁLIE	DTaP	2-3, 4-5, 10-12 m.	5-6 let		2006
	dTap			11-15 let	
ISLAND	DTaP	3,5,12 m.,	5 let		2007
	dTaP			14 let	
NĚMECKO	DTaP	2, 3, 4, 11-14 m.			2007
	dTaP		5-6 let	9-17 let	
RAKOUSKO	DTaP	2, 4, 6, 12-24 m.			2008
	dTaP			13-16 let	
ŠVÉDSKO	DTaP	3, 5, 12 m.	5-6, 10 let		2008
	dTap			14 - 16 let	

Závěr

- Pertuse stále koluje v populaci
- Zvýšený nárůst po celém světě
- Velké rozdíly v dg, hlášení, prevenci a očkování (svět, Evropa, ČR)
- Posun incidence do vyšších věkových skupin
- Vyšší nemocnost dosud neočkovaných dětí
- „Waning“ imunity – snížená expozice divokému typu viru (po vakcinaci 3-12 let, po onemocnění 4-20 let) → **vyžaduje booster dávku**
- Očkování dospělých popř. vybraných skupin („coccon strategy“)
- Zlepšení surveillance pertuse

DĚKUJI ZA POZORNOST



Epidat, 1.-35. týden 1999-2008

MKN	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A37.0	26	99	77	125	263	143	294	132	93	268
A37.1	13	126	86	41	72	32	98	60	27	51

EPIDAT, 35. týden 2008, A37.0, A37.1

A37.0		PERTUSSIS Přehled dle týdne vykázání													
rok 2008	Celkem	11	21	31	32	41	42	51	52	53	61	62	71	72	81
35. týd.	11	0	0	0	0	0	2	2	1	1	2	0	2	1	0
na 100 000	0,110	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,242	0,466	0,181	0,196	0,384	0,00	0,312	0,167	0,00
1.-35. týd.	268	7	20	14	8	1	12	44	12	29	13	34	19	48	7
na 100 000	2,680	0,595	1,800	2,240	1,448	0,328	1,452	10,252	2,172	5,684	2,496	2,992	2,964	8,016	0,546

A37.1		PARAPERTUSSIS Přehled dle týdne vykázání													
rok 2008	Celkem	11	21	31	32	41	42	51	52	53	61	62	71	72	81
35. týd.	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
na 100 000	0,020	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,466	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1.-35. týd.	51	8	15	1	1	0	0	4	0	1	6	15	0	0	0
na 100 000	0,510	0,680	1,350	0,160	0,181	0,00	0,00	0,932	0,00	0,196	1,152	1,320	0,00	0,00	0,00

Antigení komponenty vybraných acelulárních pertusových vakcín

	Infanrix [®] Infants/ Children [†]	Boostrix [™] Adolescents [‡]	DAPTACEL [®] Infants/ Children [†]	ADACEL [™] Adolescents & Adults [‡]
PT (µg)	25	8	10	2.5
FHA (µg)	25	8	5	5
PRN (µg)	8	2.5	3	3
FIM 2 + 3 (µg)	—	—	5	5
D (Lf)	25	2.5	15	2
T (Lf)	10	5	5	5

[†] 6 weeks to <7 years of age.

[‡] Boostrix US license for ages 10-18 years.

[‡] ADACEL US license for ages 11-64 years.

PERTUSSIS (*Bordetella pertussis*) EU case definice

Clinical Criteria

Any person with a cough lasting at least two weeks

AND

At least one of the following three:

- Paroxysms of coughing
- Inspiratory “whooping”
- Post-tussive vomiting

OR

Any person diagnosed as pertussis by a physician

OR

Apnoeic episodes in infants



Laboratory Criteria: At least one of the following three:

- Isolation of *Bordetella pertussis* from a clinical specimen
- Detection of *Bordetella pertussis* nucleic acid in a clinical specimen
- *Bordetella pertussis* specific antibody response

Epidemiological Criteria

An epidemiological link by human to human transmission



Case Classification

A. Possible case: Any person meeting the clinical criteria

B. Probable case: Any person meeting the clinical criteria and with an epidemiological link

C. Confirmed case: Any person meeting the clinical and the laboratory criteria