

Pertusse – navracející se infekce?

Kříž B.^{1,2}, Fabiánová K.¹, Maixnerová M.², Beneš Č.¹, Malý M.¹

¹Státní zdravotní ústav, Praha

²Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha

Souhrn

Cíl práce: Cílem byla analýza výskytu pertusse v Českých zemích a vyhodnocení okolností, které tento výskyt ovlivňovaly, zejména vyhodnocení vlivu očkování na incidenci onemocnění, na klinickou závažnost onemocnění a na cirkulaci *Bordetella pertussis* v populaci. Cílem práce byla také analýza příčin nedostatků v diagnostice a hlášení onemocnění a vypracování návrhu na jejich zlepšení.

Metodika: Údaje o nemocnosti pertussí byly získány z archivu SZÚ a programů ISPO a EPIDAT-informačních systémů Hygienické služby. Údaje o úmrtnosti kromě uvedených zdrojů i z publikací. Definice případu onemocnění byla specifikována v Metodickém pokynu Surveillance pertusse a podle direktivy EC. Laboratorní diagnóza onemocnění byla prováděna kultivačním a sérologickým vyšetřením. Za pozitivní výsledek byl považován nejméně 4 násobný vzestup titru protilátek sér, vyšetřených v jednom pokusu.

Výsledky: Onemocnění pertussí patřilo spolu s difterií a spalničkami mezi nejnebezpečnější infekce dětského věku. Nejstarší údaje o úmrtnosti se datují do roku 1890–62/100 000. Ještě v roce 1951 dosahovala 3,6/100 000. Nemocnost dosáhla vrcholu v roce 1955–540/100 000. Očkování proti pertussí zahájené začátkem padesátých let vedlo k rychlému poklesu nemocnosti dětských věkových skupin. Stále se však pravidelně objevovaly ve 2–4letých intervalech roky s vyšším výskytem onemocnění (tzv. epidemické roky). Nejnižších hodnot dosáhla nemocnost až v průběhu 80. let. V následujících letech má však nemocnost stabilně stoupající trend. V roce 2006 došlo dokonce i k úmrtí novorozence na pertussí. Specifická nemocnost podle věku byla v letech 1980–2000 nejvyšší ve věkové skupině dětí mladších 1 roku. Toto zjištění spolu s pravidelně se vyskytujícími roky s vyšší nemocností ve 2–3letých intervalech znamená, že v populaci stále cirkuluje *Bordetella pertussis*. Zatímco v 80. letech se onemocnění pertussí vyskytovalo téměř výlučně u dětí mladších jednoho roku, v devadesátých se spektrum nemocných rozšiřuje o 1–4leté a postupně další dětské věkové skupiny a od roku 2001 prevaluje věková skupina 10–14letých.

Závěr: Vysoká proočkovanost (97 %) pěti dávkami kvalitní celobuněčné očkovací látky české výroby zavedené do praxe v r. 1958 se podílela rozhodujícím způsobem na snížení nemocnosti pertusse z hodnot vyšších než 500/100 000 v polovině padesátých let na hodnoty nižší než 0,5/100 000 v osmdesátých letech. Nicméně ani tato strategie nevedla k eliminaci původce pertusse v populaci. Je zřejmé, že současné očkovací schéma za použití současných očkovacích látek není schopno epidemiologickou situaci vyřešit. Vzhledem k tomu, že účinnost současných acelulárních očkovacích látek proti pertussí je v nejlepším případě stejná jako celobuněčných, nelze předpokládat zlepšení současného stavu. Pouze důsledně prováděná aktivní surveillance, používání nové generace více imunogenních pertussových očkovacích látek a opakované přeočkovávání starších věkových skupin populace může přinést žádoucí výsledky.

Klíčová slova: pertusse – vakcína – surveillance – protekční účinek vakcín – imunogenita – reaktogenita.

Summary

Kříž B., Fabiánová K., Maixnerová M., Beneš Č., Malý M.: Pertussis: a Reemerging Infection?

Study objectives: To analyze the incidence of pertussis in the Czech Republic, influencing factors and, in particular, the effect of vaccination on pertussis morbidity, clinical seriousness of the disease and circulation of *Bordetella pertussis* in the population. To study the causes of defective diagnosis and reporting and to propose remedial measures.

Methods: Data on pertussis morbidity were obtained from the archives of the National Institute of Public Health and the public health information systems ISPO and EPIDAT. Mortality data were taken from the above sources and literature. The case definition was used as specified in the Methodical Guidance for Pertussis Surveillance and the EC Directive. Laboratory diagnosis was based on culture and serology. An at least fourfold increase in the serum antibody titer found within an experiment was considered as a positive result.

Results: Pertussis together with diphtheria and measles used to be among the most dangerous infections in childhood. The oldest mortality data date back to 1890 when 62 deaths per 100,000 population were reported. In 1951, the death rate still reached 3.6/100,000. The pertussis morbidity peaked in 1955 with 540 cases per 100,000 population. Vaccination against pertussis since the early 1950's led to a rapid reduction of morbidity in children. Nevertheless, higher pertussis morbidity rates were observed at 2–4-year intervals (in the so-called epidemic years). The lowest morbidity rates were reported during the 1980's. However, a stable upward trend has been observed over the following years. In 2006, a neonate died from pertussis. The age specific morbidity rates in 1980 through 2000 were highest in children under one year of age. This fact together with the regularly increased morbidity rates observed at 2–3-year intervals indicate that *Bordetella pertussis* still circulates in the population. While in the 1980's, the cases of pertussis were reported almost exclusively in children under one year of age, in the 1990's, they became more common also among children 1–4 years of age and started to be prevalent in children 10–14 years of age since 2001.

Conclusion: A high immunisation coverage (97 %) with five doses of high quality whole-cell vaccine of Czech origin introduced into practice in 1958 played a crucial role in the reduction of pertussis morbidity from more than 500/100,000 in the mid-1950's to less than 0.5/100,000 in the 1980's. Nevertheless, this strategy did not lead to elimination of the causative agent in the population. It is evident that the current immunization scheme with the use of the available vaccines cannot solve the epidemiological situation. Since the efficacy of the currently available acellular pertussis vaccines is, at the best, the same as that of the whole-cell vaccines, any improvement of the current status cannot be expected. Only effective active surveillance, the use of new more immunogenic pertussis vaccines and revaccination of older age groups can result in desirable outcomes.

Key words: pertussis – vaccine – surveillance – vaccine protective effect – immunogenicity – reactogenicity.



V roce 2006 to bylo sto let, kdy Jules Bordet a Octavian Gengou poprvé kultivačně prokázali původce dáivého kašle, závažného onemocnění kojenců a batolat, ze sputa nemocných dětí a nazvali jej *Haemophilus pertussis*, později přejmenováno na *Bordetella pertussis* [2, 32, 64].

Dáivý kašel byl pravděpodobně zaznamenán již ve středověku: první zmínka o nemoci byla nalezena v Moulonově knize *The Mirror of Health*. První epidemie dáivého kašle byla zaznamenána v roce 1574 v Paříži. Dáivý kašel jako nemoc a jeho klasické příznaky poprvé popsal De Baillou v roce 1578. V roce 1679 Sydenham použil pro onemocnění termín *pertussis*, označení „whooping cough“ je prvně uvedeno v *Bills of mortality, London 1701* [67]. Téměř padesát let uplynulo od významného objevu, který ovlivnil epidemiologii této infekce – zjištění, že

Bordetella pertussis není antigenně jednotný mikroorganismus a že jeho protilátky jsou typově specifické [2, 12, 13].

Pertusse patří mezi akutní, vysoce nakažlivé onemocnění, šířící se kapénkami vzdušnou cestou. Inkubační doba je 1–3 týdny. Zdrojem nákazy je vždy člověk, a to 3–4 dny před začátkem onemocnění a pak během celého onemocnění až do rekonvalescence. Léčení antibiotiky neovlivňuje dobu vylučování *B. pertussis*. U sledovaných případů se vylučování pohybovalo od 2–7 týdnů, v ojedinělých případech byl kultivační nález pozitivní ještě 9.–13. týden, a to i po ambulantní léčbě chloramfenikolem [50, 61].

Původcem dáivého kašle je *Bordetella pertussis*, drobný gramnegativní, aerobní kokobacil, citlivý na vnější prostředí, vyvolávající onemocnění výlučně u lidí. Osídluje řasinkový epitel respiračního traktu, kde způsobuje katarální zánět až nekrózu postižené sliznice. Jsou drážděny receptory pro kašel a vznikají typické příznaky nemoci – vysilující, dráždivý, záchvatovitý kašel. Prostřednictvím pertusového toxinu mohou vznikat vzdálené systémové projevy onemocnění, i když již jeho původce není v těle přítomen [4, 43]. Onemocnění je možno rozdělit do tří stadií: 1) katarální, normálně trvající 10–15 dní, projevující se většinou jako zánět horních cest dýchacích; 2) paroxysmální, které obvykle trvá 1–4 týdny, ale i déle, s typickým dráždivým, záchvatovitým kašláním, s rudnutím a modráním v obličejí, které někdy končí vykašláním sputa nebo zvracením (dáivý kašel). V klinicky typických případech lze

pozorovat i apnoickou pauzu, po níž následuje hlasitý nádech připomínající zakokrhání kohouta; 3) stadium rekonvalescence. Námaha při paroxysmech kašle může vést často k subkonjunktiválním sufuzím (černý kašel). Po proběhlé pertussi může být následující respirační infekce provázena reflektorickými paroxysmy připomínajícími pertussi [25].

Čím je věk nemocného při onemocnění pertussi nižší, tím větší je pravděpodobnost komplikací. Mezi hlavní komplikace patří opakované zvracení, které může vést až k malnutrici, pneumonie, sekundárně vzniklé komplikace dané zvýšeným intrathorakálním a intraabdominálním tlakem, sekundární bakteriální a virové infekce, křeče, encefalopatie a smrt. Mezi hlavní systémové účinky patří leukocytóza, lymfocytóza, změny vaskulární permeability a neurologické komplikace [3, 23, 43, 65]. Po těžkém nebo komplikovaném průběhu mohou někdy zůstat trvalé změny (slepota, hluchota, mentální retardace), pravděpodobně důsledkem mozkové anoxie a lokálních hemoragií [23, 44].

Diagnostika

Při diagnostikování pertusse nelze spoléhat jen na klinický obraz onemocnění. Je třeba vyloučit jinou etiologii syndromu dávivého kašle, v úvahu přichází např. *Bordetella parapertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, viry influenzy a parainfluenzy, adenoviry, RSV, enteroviry, mykoplazmata, chlamydie a další. Standardním laboratorním testem pro diagnózu pertusse je kulturační průkaz *B. pertussis*. Ke kulturačnímu vyšetření se odebírá výtěr z nazofaryngu a laryngu tampónem na drátě, který se před odběrem ohne do patřičného úhlu o vnitřní okraj zkumavky nebo tampónem z umělé hmoty, upraveným při výrobě do vhodného úhlu. Pacient musí být vyšetřován na lačno, v ranních hodinách dne. Výtěr z tonzil či zadní klenby nosohltanu pomocí neohebného tampónu je naprosto nevhodný pro izolaci *B. pertussis*.

Odběr materiálu na kulturační vyšetření je třeba provádět před zahájením léčby antibiotiky. Nejvyšší záchytnost je v katarálním stadiu a v prvních 2 týdnech paroxysmálního stadia onemocnění.

B. pertussis je fragilní mikroorganismus, který je rychle inaktivován zevním prostředím. Pokud není výtěr po odběru rychle kulturačně zpracován, pravděpodobnost zachytu *B. pertussis* je minimální. V takovýchto případech je vhodné tampón bezprostředně po odběru zmrazit na směsi ledu se solí nebo suchém ledu. Je ověřeno, že takto ucho-

vaný materiál lze úspěšně kultivovat i po dvou dnech po odběru. Z transportních médií se doporučuje médium AMIES s obsahem Charcoal. Doba mezi odběrem a kultivací nesmí přesáhnout 24 hodin. Pro kultivace v našich podmínkách byla dosud používána Bordetova-Gengou půda. Její velkou nevýhodou je krátká exspirace. Tuto nevýhodu odstraňuje Charcoal agar (Regan-Lowe agar) obohacený 10 % koňské krve a Cephalosporinem (40 mg/1 litr), který má exspiraci 8 týdnů. Citovaný autor doporučuje vyzkoušet půdu s antibiotikem a půdu bez něj. Některé kmeny *B. pertussis* jsou údajně citlivé k Cephalosporinu [32].

Stejný biologický materiál může být vyšetřen metodou PCR (polymerázová řetězová reakce). PCR je velmi citlivý test, ale jeho validitu je třeba zajistit systémem externích i interních pozitivních a negativních kontrol [16].

Sérologická diagnostika je založena na průkazu signifikantního vzestupu titrů specifických protilátek (nebo sérokonverze z negativity do pozitivity) v párových testech infikovaných osob. K sérologickému vyšetření (aglutinace, ELISA a jiné testy) se odebírají 2 vzorky krve v 3týdenním intervalu. První vzorek krve se má odebrat co nejdříve v akutním stadiu onemocnění. Oba vzorky séra by se měly zpracovávat najednou a v téže laboratoři. Jakákoli hladina protilátek v jediném vzorku není průkazem akutně probíhajícího onemocnění [29, 32, 62].

Na trhu diagnostik je nabízena řada setů na vyšetření protilátek proti jednotlivým antigenním komponentám *B. pertussis*. Jejich senzitivita a specifita se většinou vzájemně liší, doporučení hranice positivity detekující recentní onemocnění je třeba brát s určitou rezervou. I zde platí, že vyšetření párových vzorků v jednom pokusu přináší nejjistější výsledky. Nepotvrdila se původní představa o tom, že protilátky proti pertussovému toxinu umožní odlišení očkování od prodělaného onemocnění. Neustále je vedena diskuse o hodnotách představujících recentní infekci.

Výskyt, nemocnost

Dávivý kašel patří mezi nejzávažnější onemocnění dětského věku. Je rozšířen po celém světě, ve všech hustě zalidněných oblastech, sporadicky a endemicky. V prevakcinační éře se epidemie pertusse objevovaly ve 2–5letých cyklech. Díky očkování je sice dnes nemocnost pertusse mnohem nižší než dříve, ale její cyklický výskyt se nezměnil [22]. Má stále sklon k epidemickému výskytu v přibližně 2–3letých intervalech v závislosti na dorůstání neimunních dětských kolektivů. V současné době podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) onemocní každý rok dávivým kašlem 20–40 milionů lidí, z toho 90 % v rozvojových zemích. Počet úmrtí na dávivý kašel

je odhadován celosvětově na 200–300 tisíc případů ročně [65]. Až 85 % všech současných úmrtí na pertussi je hlášeno u dětí do 2 let věku. Těžký průběh a hlavně úmrtí jsou hlášeny zejména u nejmladších neočkovaných kojenců (před léčbou antibiotiky byla smrtnost kojenců do půl roku života 80–85 %) [61].

Před zahájením pravidelného očkování byla v USA hlášena nemocnost 157/100 000 obyvatel. Odhadovalo se však, že skutečných případů je mnohem více, až 872/100 000. Více než 93 % z těchto onemocnění se vyskytovalo u dětí mladších 10 let. V roce 1960 bylo hlášeno méně než 10/100 000 a v roce 1970 výskyt klesl pod 1/100 000. Od roku 1984 počet hlášených případů pertusse v USA narůstá (v roce 2002: 3,4/100 000 obyvatel). Přibližně 50 % všech případů bylo diagnostikováno u osob starších 10 let [22]. Vzestup nemocnosti byl provázen jejím přesunem do věkových skupin adolescentů a dospělých [19]. V Kanadě dramaticky stoupla incidence hlášených případů z 5,4/100 000 v roce 1984 na 34,7/100 000 v roce 1994 [38].

V devadesátých letech minulého století došlo v řadě Evropských států k výraznému zvýšení nemocnosti pertussí [6]. Koncem osmdesátých a začátkem devadesátých let se nemocnost v Holandsku pohybovala pod hranicí 550 případů ročně (2,3/100 000). V roce 1997 však dosáhla 2778 případů (17,2/100 000). 89 % případů onemocnění bylo mezi očkovánými [36, 37]. Ve Švýcarsku byla nemocnost v letech 1992–93 přibližně 70/100 000. V následujících 2 letech však stoupla na 370/100 000 a 280/100 000 [31].

V Anglii ve zdravotnickém zařízení pokrývajícím území s 12 749 obyvateli diagnostikovali u osob s paroxysmálním dlouho trvajícím kašlem (průměrně 4 týdny) pertussi u 35,7 % nemocných [35]. V jiné studii zahrnující 356 pacientů (registrované populace 10 400 osob) s akutním spastickým kašlem prokázali pertussi představující nemocnost v dané populaci a čase 330/100 000, zatímco pasivní notificační systém v Anglii a Walesu vykazoval nemocnost pro tutéž časovou periodu menší než 4/100 000 [36]. Vysoká nemocnost pertussí byla prokázána i v další studii [7].

Pertussová očkovací látka

Ve třicátých letech minulého století bylo vyvíjeno a zkoušeno mnoho pertussových očkovacích látek. V roce 1938 byla v ČR vyrobena kombinovaná očkovací látka proti záškrtu, spále a dávivému kašli, kterou bylo naočkováno celkem 3000 dětí [24]. Od poloviny 40. let pak byla v USA zahájena rutinní vakcinace monokomponentní celobuněčnou pertussovou vakcínou a od roku 1947 kombinovanou vakcínou s difterickým a tetanickým toxoidem (DTP) [32]. Celobuněčná

očkovací látka proti pertussi obsahuje pertussový bakterin – čištěné suspenze inaktivovaných kmenů *B. pertussis*, vyráběné buď ze standardních sbírkových kmenů nebo z kmenů izolovaných v populaci státu, který očkovací látku vyrábí. Měla by obsahovat hlavní povrchové antigeny typu 1, 2, 3, které se vyskytují v kmenech *B. pertussis* v kombinacích 1,2 nebo 1,3 nebo 1,2,3 (tyto typy se používaly při produkci české pertussové vakcíny) [47]. Nedodržení tohoto požadavku bylo nejčastějším důvodem selhání očkovací látky.

Reaktogenitu očkovací látky ovlivňoval hlavně způsob purifikace bakterinu, použité adjuvans a konzervační látky [24, 26, 63]. Nepříjemným efektem očkování celobuněčnou vakcínou byla právě její reaktogenita; až 20 % očkováných dětí (některé studie uvádějí i vyšší čísla) mělo mírné lokální reakce: zarudnutí, otok, bolestivost. Celkové reakce jako teplota, ospalost, mrzutost, cyanóza, syndrom neztišitelného pláče, výjimečně anorexie, se snižovaly se zvyšujícím se počtem dávek [32]. U 0,1 % dětí se objevily křeče a u velmi malého počtu dětí bylo zaznamenáno závažné až irreverzibilní poškození centrálního nervového systému [54]. Celkové reakce mohly být ovlivněny i současným zdravotním stavem očkováného a technikou očkování.

Tab. 1. Rozdíly v obsahu antigenů dvanácti acelulárních pertussových očkovacích látek

Table 1. Differences in the antigen content between twelve acellular pertussis vaccines

Název	Jednotka	Množství antigenů	Medián	Pozn.
Pert. toxoid	µg/dávka	3,5–25	10	12/12
Fil. hemaglutinin	µg/dávka	2,5–35	20	10/12
Fimbriae	µg/dávka	0,8–10	5	4/12
Pertaktin	µg/dávka	2,0–8,0	3	5/12
Alum	mg/dávka	0,17–0,75	0,3	12/12
Tetanický toxoid	Lf/dávka	5,0–15,0	5	12/12
Difterický toxoid	Lf/dávka	6,7–29,0	15	12/12

Poznámka: počet vakcín obsahujících uvedený antigen/celkový počet DTaP

Lf = flokulační jednotka

Kvůli těmto vedlejším účinkům byla snaha vyvinout „bezpečnější“ acelulární očkovací látku. První acelulární pertussová vakcína (DTaP) se začala rutinně používat v Japonsku v roce 1981 a obsahovala pertussový toxoid a filamentózní hemaglutinin [23, 32].

V současnosti se vyrábí mnoho druhů acelulárních očkovacích látek (subjednotkových), které obsahují podle druhu vakcíny odlišný počet a množství jednotlivých komponentů např. purifikovaný pertussový toxoid (který je v nativní podobě faktorem virulence a vyskytuje se ve 3 anti-

genních variantách), dále filamentózní hemaglutinin, fimbriální antigeny, pertaktin, odlišné množství adjuvans i difterického a tetanického toxoidu [3, 32] a případně i antigenů dalších infekcí (Hib, VHB, poliomyelitidy). Všechny prošly příslušným schvalovacím řízením a studii prokazujícími jejich účinnost. Rozdíly v obsahu antigenů dvanácti acelulárních očkovacích látek uvádí tabulka 1 [43].

Pětikomponentní očkovací látku (pertusový toxoid, filamentózní hemaglutinin, pertactin, fimbriální aglutinogeny 2, 3) zavedla do očkovacího schématu dětí v Evropě jako první Anglie. Očkovací schémata používaná v EU se vzájemně liší [47]. Acelulární vakcíny dosud nebyly nikdy hodnoceny ve shodné klinické studii a porovnávání mezi jednotlivými produkty je tak možné pouze nepřímou. Například při srovnávání účinnosti celobuněčných a acelulárních vakcín v USA bylo konstatováno, že všechny DTP vakcíny, s výjimkou vakcíny Connaught USA, jsou více účinné než srovnatelné DTaP vakcíny [22]. Také předpoklad, že vícesložková acelulární vakcína bude mít větší protektivní účinek, se zatím nepotvrdil [5]. Studie, které se pokoušely to prokázat, vykazují metodologické nedostatky. Je třeba mít na paměti, že kontraindikace očkování proti pertussi jsou společné pro oba typy očkovacích látek. Nelze tedy zvolit acelulární očkovací látku z důvodu nejistoty, zda dítě má či nemá kontraindikace neurologického charakteru. S přibývajícím ročníky dětí očkovaných acelulárními očkovacími lát-

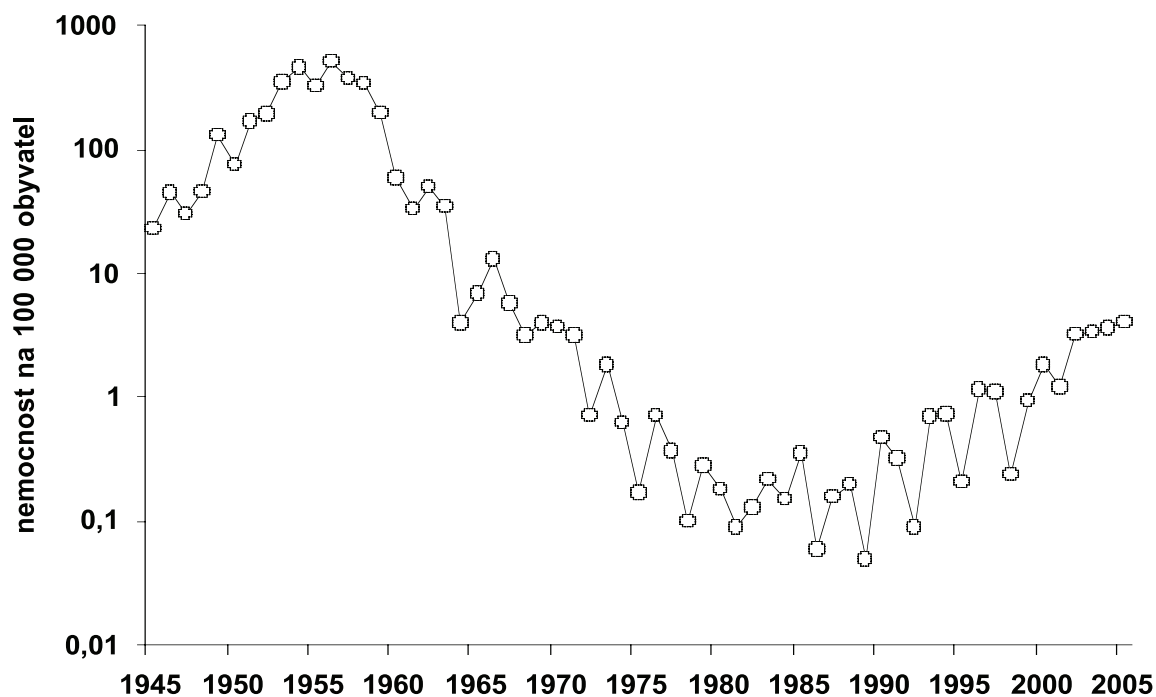
kami se začínají objevovat práce upozorňující na reakce po obdržení 5. dávky těchto látek. Z tohoto důvodu jsou v posledních letech připravovány speciální acelulární očkovací látky proti pertussi použitelné pro adolescenty a dospělé.

Epidemiologická situace v České republice

Hlášení onemocnění pertussis

První skutečně funkční hlásicí systém v Evropě (světě) byl zřízen v bývalém Rakousko – Uhersku výnosem Ministerstva vnitra dne 13.12.1888 [15]. Specifikoval povinnost hlášení obecním představeným příslušnému politickému úřadu „již prvního onemocnění neštovicemi, spálou, difterií, tyfem každého tvaru, dysenterii, choleroou, horečkou omladnic a pokud možno i spalničkami a kašlem zádušním“. Říšský zákon č. 67 ze dne 14.4.1913 rozšířil mimo jiné povinnost hlášení o dalších 10 infekcí a jeho novelizace v dalších letech zahrnovala v roce 1920 již povinnost hlášení 27 infekčních onemocnění včetně dávivého kašle. Nicméně údaje o úmrtnosti touto chorobou jsou k dispozici již od roku 1890. Údaje o nemocnosti v Českých zemích jsou dostupné od r. 1945 – graf 1. Hlášení onemocnění pertussis bylo vždy závislé především na ochotě lékařů první linie, pediatrů, praktických lékařů a infekcionista odebrat biologický materiál suspektně nemocným a na schopnosti mikrobiologů jej správně vyšetřit [11].

V období vysokého výskytu pertusse organizovala NRL pro pertussi vedená Doc. MUDr. Bělou



Graf 1. Pertusse, Česká republika, 1945–2005, nemocnost

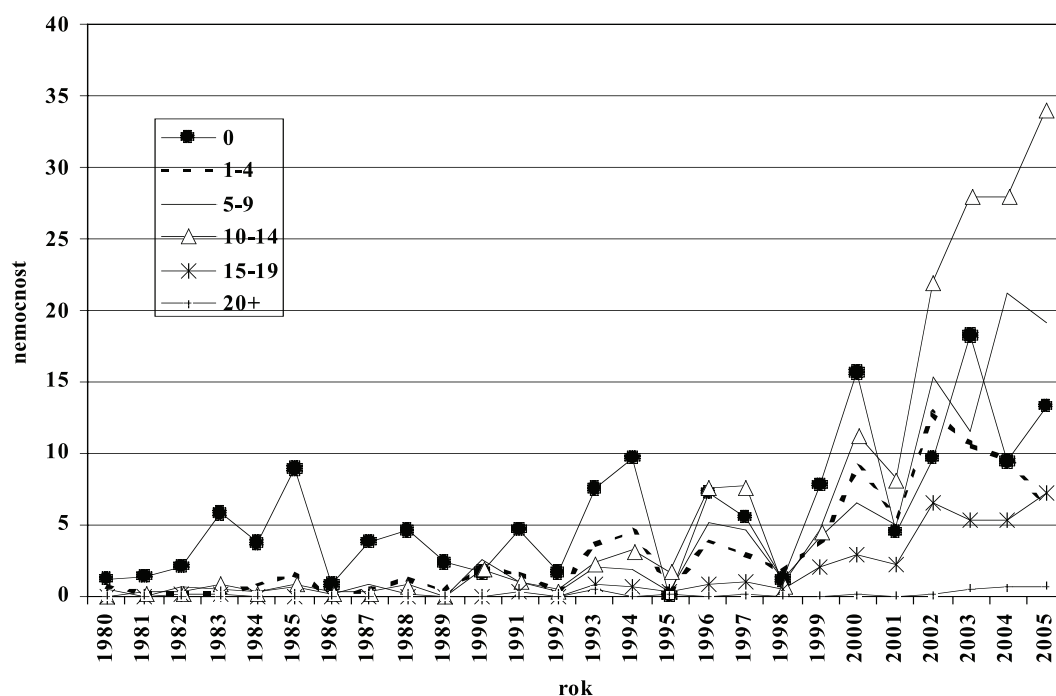
Fig. 1. Pertussis, morbidity 1945–2005, Czech Republic

Vysokou-Burianovou, DrSc. [62] ve spolupráci s mimopražskými laboratořemi aktivní surveillance a její členové se přímo podíleli na vyšetřování nemocných v terénu. V období nízkého výskytu efektivita tohoto systému klesala. Pertusse byla považována za vyřešený problém. Poslední desetiletí minulého století a současný stav však ukazují, že pertusse se v ČR a ve většině evropských zemí stala znovu se navracející infekcí. Její surveillance však v posledních letech nedosahovala kvalit předchozího období, zejména z důvodu nevyřešeného financování Národní referenční laboratoře pro pertussi.

Nemocnost

Spolehlivá data o nemocnosti pertussis jsou k dispozici od 50. let 20. století. Hlášená nemocnost na dáivý kašel se pohybovala okolo 342/100 000 v roce 1958 a nejnižší v roce 1989 0,05/100 000 [14, 44]. První očkovací pokusy

kteřá si však po celé období zachovávala typický trend střídání let s vyšší incidencí (tzv. epidemických) a nižší incidencí v 2–3letých intervalech. Ze srovnání s ovlivněním nemocnosti difterie očkováním v poválečném období [56] vyplývá, že k přerušení epidemického výskytu došlo u difterie podstatně dříve než u pertusse. V případě difterie k tomu došlo začátkem 70. let, nejnižších hodnot u pertusse bylo dosaženo teprve v osmdesátých letech a navíc nulových hodnot nebylo nikdy dosaženo. Po desetileté stagnaci výskytu pertusse, během které však nedošlo k přerušení přenosu *B. pertussis*, dochází začátkem devadesátých let k prudkému zvýšení výskytu tohoto onemocnění, provázenému změnou specifické věkové nemocnosti. Po dlouhodobé prevalenci nemocnosti ve skupině dětí mladších jednoho roku se přesouvá nemocnost do starších věkových skupin dětí a dospívajících. Hlášená nemocnost 10–14letých a 5–9letých dětí výrazně



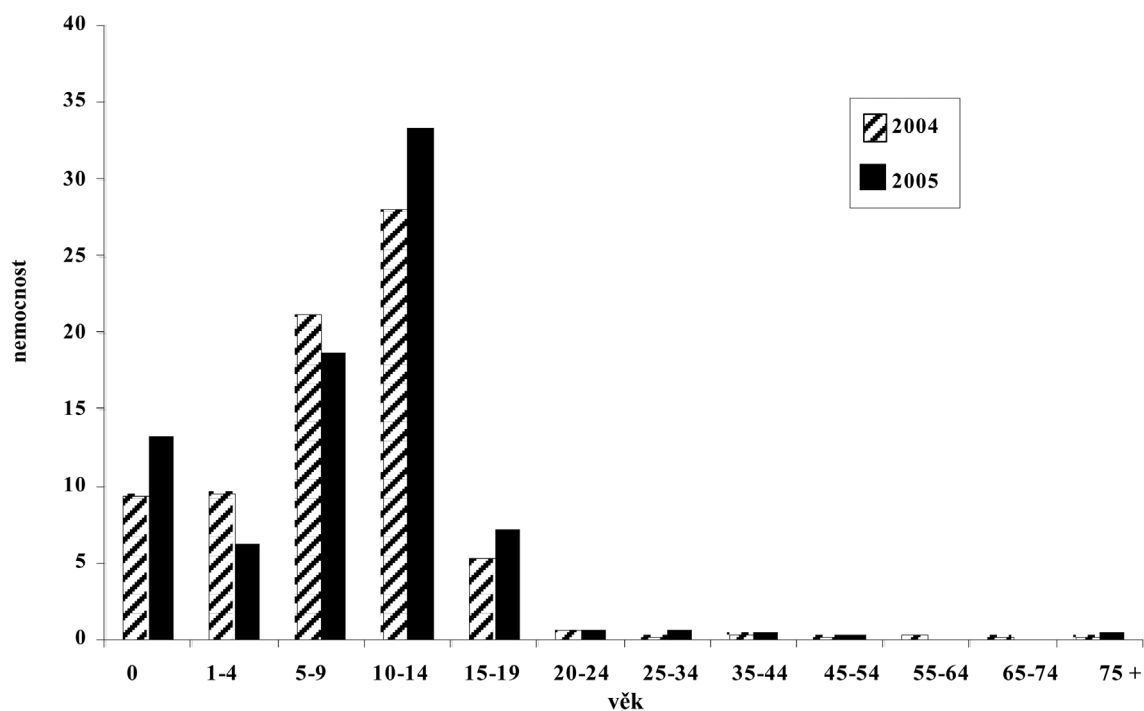
Graf 2. Pertusse, Česká republika, 1980–2005, nemocnost podle věkových skupin

Fig. 2. Pertussis, morbidity by age group, 1980–2005, Czech Republic

z konce třicátých let vakcínou vyrobenou ve Státním zdravotním ústavu (očkováno cca 3000 dětí) nemohly ovlivnit nemocnost celé populace. Další očkování začalo být prováděno českou očkovací látkou v padesátých letech. Po velkých epidemiích v letech 1954 a 1956 došlo po zahájení celostátního očkování novorozenců v roce 1958 očkovací látkou proti difterii, pertussi a tetanu k postupnému snižování nemocnosti,

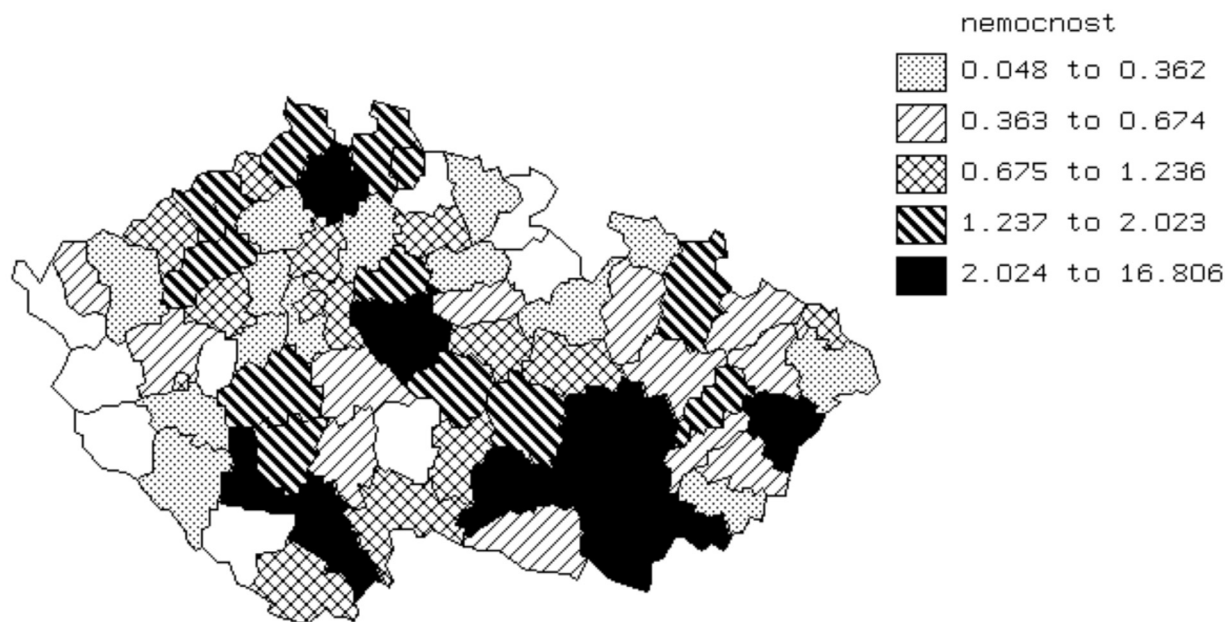
převyšuje v současnosti všechny zbývající věkové skupiny a vykazuje v posledních letech stále vzestupný trend – grafy 2, 3. V roce 2005 bylo hlášeno 412 případů onemocnění, nemocnost činila 4,02/100 000 a bylo zaznamenáno 1 úmrtí kojence [14]. Je zřejmé, že problematika pertusse je stále aktuální [59].

Pasivní surveillance, tak jak je prováděna v současnosti, neposkytuje věrohodné informace



Graf 3. Pertusse, Česká republika, 2004–2005, nemocnost podle věkových skupin

Fig. 3. Pertussis, morbidity by age group, 2004–2005, Czech Republic



Graf 4. Pertusse, Česká republika, Epilat, 1993–2005 – průměrná roční nemocnost, kvintily

Fig. 4. Pertussis, Epilat mean annual morbidity rates, quintiles, 1993–2005, Czech Republic

o výskytu této infekce. Z hlášených dat je možno odvodit do určité míry trend výskytu a věkovou distribuci případů onemocnění, nikoliv však skutečné riziko infekce (burden of the disease). Vyplývá to mimo jiné z geografického rozložení případů zobrazeném na grafu 4. Průměrná roč-

ní nemocnost rozdělená do kvintil v bývalých okresech ČR za období 1993–2005 jasně dokumentuje diametrálně odlišnou kvalitu diagnostiky a hlášení jednotlivých lokalit. Z 86 bývalých okresů v 9 nebyl za toto období hlášen ani jediný případ onemocnění. Průměrná nemoc-

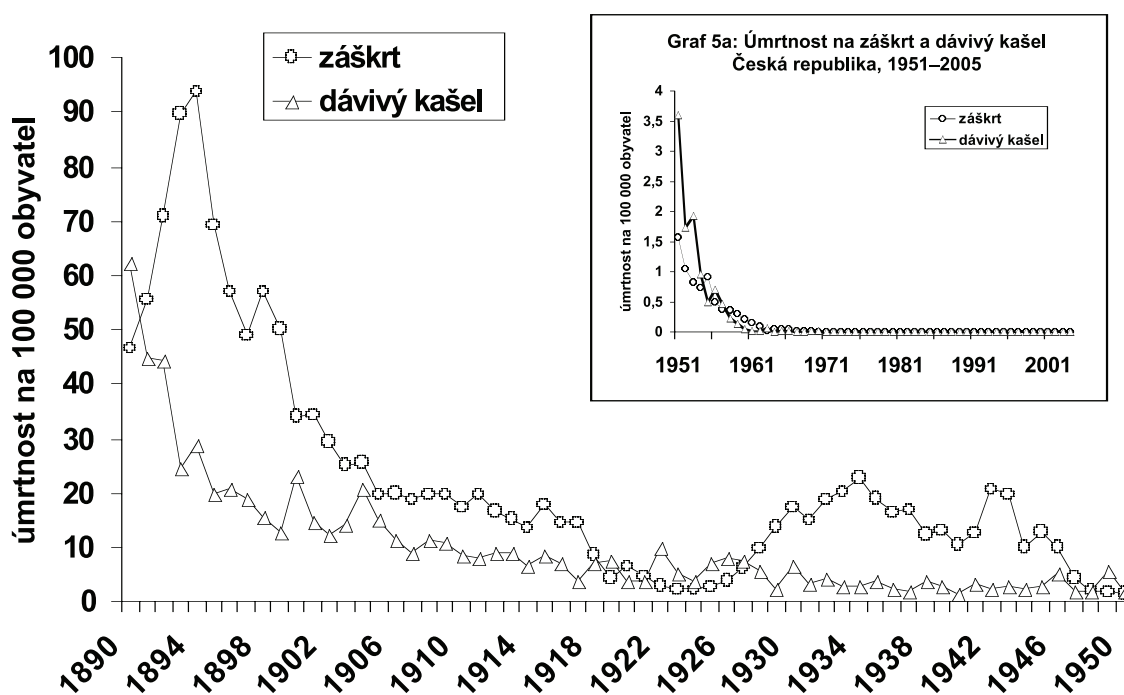
nost zbývajících se pohybuje v rozmezí 0,048–16,8/100 000. Odhad skutečné nemocnosti je velmi problematický, protože není žádné spolehlivé vodítko v podobě studie odhalující skutečný stav alespoň v jednom okrese. V nejvyšším kvintilu je 14 okresů s nejvyšší průměrnou nemocností v rozsahu 2,024–16,806/100 000. Geometrický průměr jejich nemocností je 4,15/100 000. V případě, že by míra výskytu byla v uvedeném období ve všech okresech stejná, vychází 5541 případů onemocnění oproti zaznamenaným 2293, což je cca 2,4krát více. V případě, že by za základní hodnotu nemocnosti byla zvolena 9,1/100 000, což zhruba odpovídá stavu v okresech Brno-město a Brno-venkov, které mají druhou a třetí nejvyšší nemocnost

mezi jednotlivými dávkami a používání acelulární očkovací látky pro další dávky po očkování zahájeném celobuněčnou očkovací látkou může vést k nižší protilátkové odpovědi očkovaných. Problematické je také dodržování chladového řetězce.

Úmrtnost

V roce 1890 bylo hlášeno na historických územích Čech, Moravy a Slezska 5 432 úmrtí na dáivý kašel (úmrtnost 62/100 000 obyvatel) – graf 5. Pro srovnání: úmrtnost z Anglie a Walesu z téhož roku byla 45/100 000 obyvatel [41].

Úmrtnost v ČR v dalších letech postupně klesala, až se ustálila v prvním desetiletí 20. století na hodnotách 15–20/100 000. Po roce 1914 setr-



Graf 5. Úmrtnost na záškrť a dáivý kašel v Českých zemích, 1890–1950
Fig. 5. Mortality from diphtheria and whooping cough in the Czech Lands, 1890–1950

Graf 5a. Úmrtnost na záškrť a dáivý kašel, Česká republika, 1951–2005
Fig. 5a. Mortality from diphtheria and whooping cough, Czech Republic, 1951–2005

(první je Hodonín, který pro výpočet není brán v úvahu jakožto příliš extrémní), pak by vyšlo 12 152 případů, tedy přibližně 5,3krát více než je hlášená nemocnost. I tato hodnota však by měla být ve skutečnosti vyšší, protože v obou zmíněných brněnských okresech byla nemocnost do roku 1999 velmi nízká.

Je však současně pravděpodobné, že na stále se horšící epidemiologické situaci ve výskytu pertusse se podílí i nižší proočkovanost způsobená přeceňováním kontraindikací a vedlejších reakcí po očkování. Nedodržování doporučených intervalů

vávala na hodnotách 3–5/100 000. V roce 1949 zemřelo na dáivý kašel v ČR ve věkové skupině 0–11 měsíců ještě 397 dětí, v roce 1955 30 dětí. V letech po druhé světové válce, kdy bylo v ČR dosaženo značných úspěchů v prevenci záškrť (hromadné očkování) a v léčbě spály (hospitalizace, podávání penicilínu), se dáivý kašel stal nejzávažnějším dětským nakažlivým onemocněním. Způsobil až třikrát více úmrtí dětí pod 1 rok než spalničky, příušnice, plané neštovice, spála, záškrť, poliomyelitida a meningitida dohromady [64].

Očkování

Terapie pertusse byla v období před očkováním a objevením antibiotik mnoho let pouze symptomatická. První pokusy o specifickou terapii u nás provedl Procházka a Škovránek s rekonvalescentním sérem a hyperimunním sérem, které se podávalo ve vysokých dávkách [61].

Celobuněčná inaktivovaná očkovací látka – bakterin byla od začátku vyráběna ze směsí kmenů izolovaných v Československu. Po objevu typů *B. pertussis* [2, 12, 13] se ukázalo, že shodou okolností obsahovala kombinaci všech tří typů. Imunogenita nových šarží vakcíny byla průběžně kontrolována Národní referenční laboratorii pro pertussi vedenou Doc. MUDr. Bělou Vysokou-Burianovou, DrSc. Vakcinační kmeny byly v několikaletých intervalech obměňovány [63]. Prokázalo se, že více imunogenní byly vakcíny vyrobené ze směsí kmenů *B. pertussis* typu 1,2 a *B. pertussis* typu 1,3 než vakcíny z kmene *B. pertussis* typu 1,2,3.

Od zahájení pravidelného očkování v ČR inaktivovanou celobuněčnou vakcínou proti pertussi v roce 1958 až do roku 1994 se aktivní imunizace prováděla podle následujícího schématu: 1. dávka od 9. týdne života dítěte, 2. dávka za 6–8 týdnů po 1. dávce a 3. dávka za 6–8 měsíců po 2. dávce. Revakcinační dávky se podávaly ve věku 3 a 6 let. V roce 1994 došlo ke změně očkovacího schématu z důvodů posílení imunitního stavu nejmladší dětské populace a bylo upraveno následovně: od 9. týdne života se dětem podávají první tři dávky v 1–2 měsíčních intervalech tak, aby 3. dávka byla podána do konce 1. roku života, 4. dávka v 18.–20. měsících věku podle schématu, nejdříve však za půl roku po 3. dávce a 5. dávka ve věku 5 let.

Od roku 2001 je schéma pravidelného očkování dětí v rámci očkovacího kalendáře rozšířeno o očkování proti hemofilovým invazivním onemocněním a proti virové hepatitidě B. Očkování proti hemofilovým invazivním onemocněním je aplikováno současně s očkováním proti diftérii, tetanu a dávivému kašli v prvních čtyřech dávkách (DTPHiB) a první dvě dávky očkování proti hepatitidě B se podávají simultánně s DTPHiB ale na oddělené místo.

Od roku 2007 dochází ke změně vakcinační strategie. Základní očkování se provede v době od započatého 13. týdne po narození dítěte, vždy však až po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti tuberkulóze, a to třemi dávkami hexavalentní očkovací látky s acelulární pertussovou složkou a inaktivovanou očkovací látkou proti přenosné dětské obrně v průběhu prvního roku života dítěte, podanými v intervalech nejméně jednoho měsíce mezi dávkami, a čtvrtou dávkou podanou nejméně 6 měsíců po podání třetí dávky.

Čtvrtá dávka hexavalentní očkovací látky se podá nejpozději před dovršením osmnáctého měsíce věku dítěte. Přeočkování proti záškrtu, tetanu a dávivému kašli se provede očkovací látkou proti těmto infekcím v době od dovršení pátého do dovršení šestého roku věku dítěte.

Podle údajů poskytovaných WHO za ČR se u nás proočkovanost proti pertussi v posledních deseti letech udržuje nad hranicí 97 % [65, 66].

Je třeba upozornit na to, že tvorba antibakteriálních aglutininů je závislá na věku pacienta a je negativně ovlivněna jakoukoli sekundární bakteriální komplikací. Nejnižší je u kojenců do 3 měsíců věku. Důležité je dodržování intervalu mezi jednotlivými dávkami očkování, zejména mezi první a druhou dávkou. Imunitní paměť organismu kojenců je v prvních měsících života na nízké úrovni a je navíc ovlivněna mateřskými protilátkami, takže při překročení intervalu cca 2 měsíců se může druhá dávka očkování chovat znovu jako první. To platí do jisté míry i o třetí dávce, nicméně interval může být v tomto případě delší (maximálně 6 měsíců). V každém případě je třeba dodržovat doporučení výrobce vakcíny.

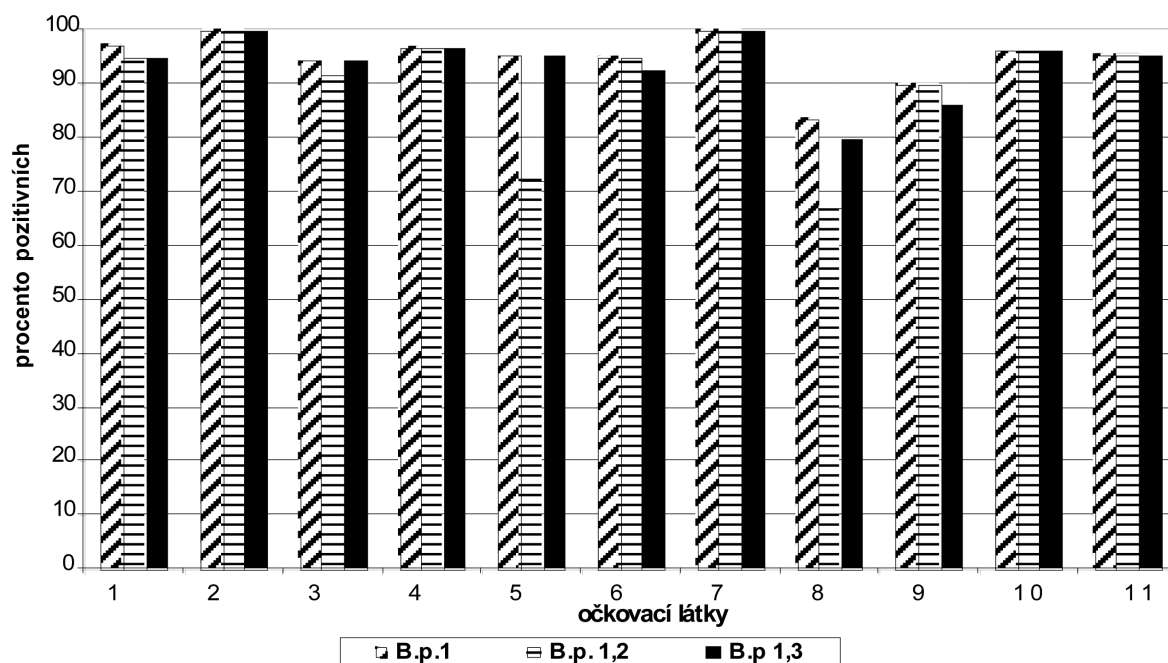
V minulých letech byla v ČR diskutována možnost přechodu z celobuněčné pertussově očkovací látky na acelulární [52] z důvodu snížení počtu dávek různých antigenů a předpokládané nižší reaktivity. Od začátku roku 2007 je používána hexavakcína s acelulární pertussovou komponentou.

Stav imunity malých dětí v ČR je neuspokojivý; podle sérologického přehledu z roku 2001 nemá detekovatelné protilátky 40 % vyšetřených jednoletých dětí [27].

V první polovině 80. let zorganizovala WHO studii, ve které byla testována imunogenita a reaktogenita 11 komerčně vyráběných celobuněčných očkovacích látek typu DTP od 8 výrobců (Wellcome, Behring, Berna, Glaxo, Maďarská očkovací látka, Jugoslávská očkovací látka, ÚSOL a Merieux). Studie byla provedena v ČR. Po ověření neškodnosti Státním úřadem pro kontrolu léčiv (2 další očkovací látky nevyhověly pro vysokou reaktogenitu a nebyly zařazeny do studie) bylo v kojeneckých ústavech provedeno očkování kojenců 3 dávkami. Každou očkovací látkou bylo očkováno 70 dětí. Před každou z dávek a 1 měsíc po poslední jim byla odebrána krev na stanovení protilátek. U všech dětí byly podle protokolu sledovány a měřeny ve stanovených intervalech kožní reakce a tělesná teplota. Byly očkovány pouze zdravé děti do horního zevního kvadrantu musculus gluteus.

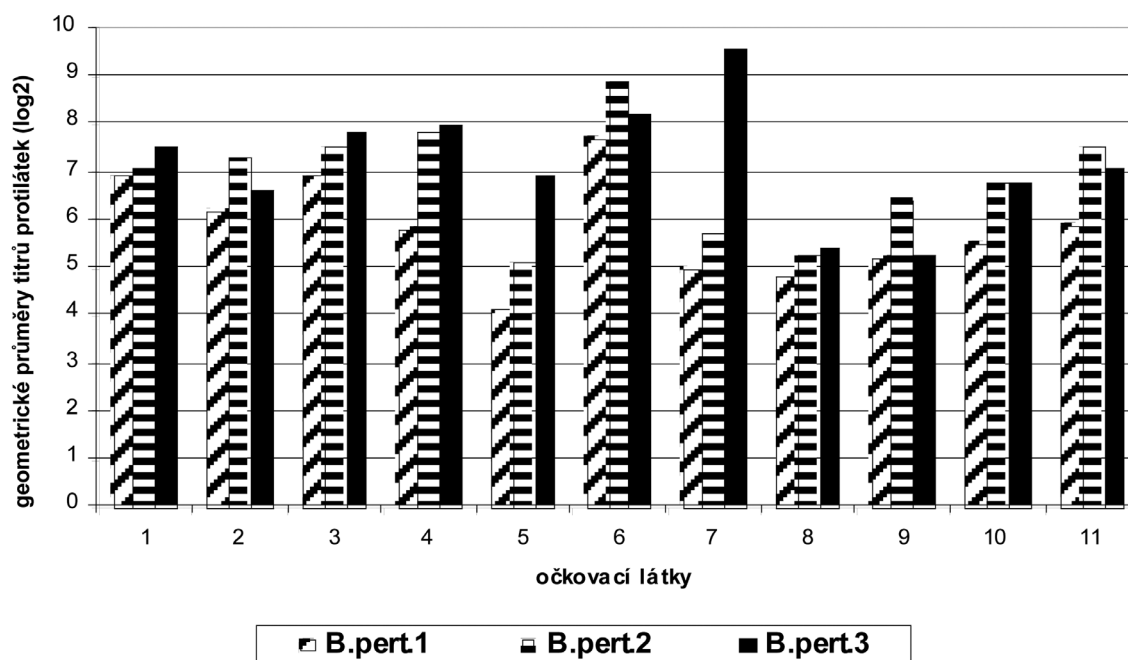
Reaktogenita jednotlivých očkovacích látek při striktně dodržované zásadě očkování „lege artis“ se navzájem zásadním způsobem nelišila.

Všechny tři typové specifické protilátky však



Graf 6. Procento protilátek proti pertussi za jeden měsíc po třetí dávce základního očkování dětí (3., 4., 5. měs. věku) 11 vakcínami DTP od 8 renomovaných výrobců

Fig. 6. Prevalence rates of anti-pertussis antibodies at one month after the third dose of vaccine in children (3, 4, 5 months of age) for 11 vaccines of 8 leading manufacturers



Graf 7. Geometrické průměry protilátek proti pertussi za jeden měsíc po třetí dávce základního očkování dětí (3., 4., 5. měs. věku) 11 vakcínami DTP od 8 renomovaných výrobců

Legenda ke grafům 6 a 7: Číslo 1–11 = srovnávané očkovací látky různých výrobců

Fig. 7. Geometric mean titers of anti-pertussis antibodies at one month after the third dose of vaccine in children (3, 4, 5 months of age) for 11 vaccines of 8 leading manufacturers

Note to Figures 6 and 7: 1–11 = vaccines of different manufacturers

byly zjištěny u 100 procent dětí pouze po očkování dvěma očkovacími látkami z jedenácti (výrobem jedné z nich byl ÚSOL). Očkovací látky byly kódovány a protokol o výsledcích studie byl pře-

dán WHO – graf 6 a 7. Uvádíme tyto informace proto, abychom upozornili na skutečnost, že účinnost celobuněčných očkovacích látek používaných jako kontrola v jednotlivých studiích efektivity

acelulárních očkovacích látek se s nejvyšší pravděpodobností lišila, takže tato okolnost by měla být při vzájemných srovnáních brána v úvahu.

Imunogenita očkovacích látek ÚSOL, Sevac a Sevapharma byla od padesátých let průběžně kontrolována metodou sérologických přehledů protilátek a cílených studií. Všechny nové šarže očkovací látky DTP byly kontrolovány v pokusech na zvířatech a po schválení Státním ústavem pro kontrolu léčiv testovány na dětech v kojeneckých ústavech. To zaručovalo, že do celostátní distribuce byly dodávány pouze vysoce účinné očkovací látky.

Kromě pravidelných kontrol proočkovanosti byly pravidelně prováděny sérologické přehledy. Do konce osmdesátých let každoročně, v dalším období pouze v letech 1991, 1996 a 2001 [27, 28, 56]. Protilátky proti pertussi byly stanovovány metodou přímé aglutinace se standardním pertusovým bakteriímem používaným v očkovací látce a typovými antigeny. Výsledky byly ihned využívány v praxi, jak na lokální, tak i celostátní úrovni. V roce 1994 vedly například k zásadní změně očkovacího schématu.

Diskuse

Jedním z nejdůležitějších elementů surveillanc je laboratorní diagnostika onemocnění. Zavedení acelulárních vakcín do prevence přináší i zvýšené nároky na diagnostické odlišení protilátek získaných přirozeným způsobem v průběhu onemocnění od protilátek získaných očkováním. Jednou z protilátek, do kterých byly vkládány naděje na odlišení obou typů protilátek, je anti-pertusový IgG [21]. Séroprevalence IgG protilátek proti pertusovému toxínu zjištěná v zahraniční studii 3418 osob však ukázala, že 11,5 % testovaných sér nemělo uvedené protilátky a že nebyly zjištěny signifikantní diference mezi jejich procentuálním zastoupením mezi jednotlivými věkovými skupinami, tedy očkovanou populací a populací přirozeně promořenou [49]. V řadě publikací je možno se setkat s názorem, že vysoké hodnoty titrů proti pertusovému toxínu (>125 jednotek/ml) znamenají recentní infekci. Většinou jsou však v sérologických přehledech detekovány napříč celým věkovým spektrem [42].

Zkušenosti českých autorů vyšetřujících sérologické přehledy ukazují, že v případě správně sebraných a správně vyšetřených sér četnostní rozdělení titrů v homogenní skupině sleduje Gausovo rozdělení a to jak u očkovanych, tak i přirozeně promořených, s extrémně vysokými a extrémně nízkými titry na obou koncích. Zatímco v oblasti nízkých titrů je důležité správné sta-

novení „cut off“ hodnoty, či mezinárodní jednotky představující hranici positivity, nejvyšší titry nemají žádný diagnostický význam. Uplatňují se samozřejmě v kalkulaci geometrického průměru, který představuje důležitý epidemiologický údaj.

Ačkoli je pertusse kontrolována v mnoha zemích vakcinačním programem, je evidentní, že cirkulace *B. pertussis* celosvětově pokračuje. Pertusse ve formě závažné, život ohrožující infekce, je stále přítomna hlavně v oblastech, kde je nízká proočkovanost. Pravděpodobnost styku s infekcí se v posledních letech zvyšuje vzhledem k velké migraci lidí zejména z a do oblastí s nízkou proočkovaností a vysokým výskytem pertusse a vzhledem k poklesu postvakcinační imunity se stoupajícím věkem. Jedním z možných efektů vysoké proočkovanosti je posun v incidenci hlášených případů pertusse z věkových skupin 1–9letých dětí do proočkované populace adolescentů a dospělých.

Zvýšená nemocnost adolescentů a dospělých je hlášena z mnoha zemí a tato skupina se pak může stát nebezpečným zdrojem pro vnímavé jedince (hlavně pro neproočkovanou populaci 0–11 měsíčních dětí) také proto, že u starších dětí a dospělých pertusse většinou probíhá atypicky a zůstává nerozpoznána [17, 22, 27, 32, 35, 46, 53, 58, 60]. V USA i v Kanadě je nejvyšší incidence hlášených případů mezi malými dětmi, ale stoupá nemocnost také mezi adolescenty a dospělými. Podle recentní informace z USA procento dospělých případů onemocnění pertusí činí 27 % [1]. Klinické příznaky zahrnují záchvatovitý kašel trvající 3 a více týdnů, apnoickou pauzu, zvracení po záchvatu kašle a u 2–8 % je komplikováno pneumonií. Podobné údaje jsou k dispozici ze Švédska, Kanady a Austrálie. Epidemiologie pertusse u této skupiny není dobře definována, protože existuje široké spektrum klinických příznaků; onemocnění se často manifestuje jen protrahovaným, necharakteristickým kašlem (hlavně mezi studenty na kolejích, vojenskými rekruty a zdravotníky) [1, 46].

Pro rok 2000 WHO ve svých doporučeních navrhovala, aby incidence pertusse v Evropě dosáhla 1/100 000 obyvatel. Cíle nebylo dosaženo a naopak, incidence pertusse se stále zvyšuje, hlavně se přesouvá do vyšších věkových skupin adolescentů a dospělých, kteří tak hrají velkou roli v přenosu onemocnění na nedostatečně imunizovanou populaci dětí [48]. Pochopení důvodů, proč incidence pertusse narůstá, může vést k lepší celosvětové kontrole onemocnění. K tomu by mohla pomoci spolehlivá surveillance infekčních nemocí, která je nutná pro racionální rozhodnutí v oblasti veřejného zdravotnictví, včetně stanovení vakcinačních strategií. Většina evropských zemí hlásí data, která jsou založena na pasivní surveillance, tj. na dob-

rovném pasivním hlášení z mikrobiologických laboratorí nebo klinických zařízení. Taková forma sběru dat neodpovídá skutečné, předpokládá se, že mnohem vyšší incidenci infekčních nemocí. Problém je také v nejednotnosti národních systémů surveillance pertusse (rozdílné case definice případu, metody diagnostiky a hlášení), což znemožňuje srovnání jednotlivých zemí mezi sebou.

Některé státy (Austrálie, Rakousko, Kanada, Francie a Německo) již přistoupily k začlenění booster dávky acelulární vakcínou do svého očkovacího schématu a zavedly očkování adolescentů, dospělých, popř. zdravotnických pracovníků. Je třeba se rovněž zaměřit na respektování očkovacího schématu; nedodržení termínů mezi jednotlivými dávkami se může podílet na zhoršování imunitního stavu populace [24, 30, 40, 53, 60]. Pertusse je považována v USA za jedinou infekci, preventabilní očkováním, jejíž nemocnost neustále stoupá. Komise pro imunizaci (ACIP) doporučila zavedení booster dávky DTaP pro všechny děti ve věku 11–12 a pro všechny adolescenty ve věku 13–18 let (catch up), kteří dosud neobdrželi DT vakcínu. V únoru 2006 doporučila ACIP tuto dávku pro zdravotnický personál s tím, že k očkování by se mělo přistoupit v co nejkratší době. Komise také doporučila DTaP booster pro všechny dospělé ve věku 10–64 let, zejména pro ty, kteří přicházejí do styku s kojenci < 12 měsíců věku [1].

Booster dávka pro adolescenty a dospělé (odlišnými očkovacími látkami v kombinaci většinou s DT) je v poslední době doporučována v řadě států. Kanada rozšířila věk cílové skupiny do 54 let. Vyhodnocení srovnání ekonomického dopadu tohoto typu očkování na redukci nákladů na léčbu vychází jednoznačně ve prospěch očkování [8].

I při používání acelulární očkovací látky dochází u očkovanych k výskytu nežádoucích reakcí: bolestivosti v místě vpichu v 65,7 %, erytému v 24,7 %, svědění v 21 % a otoku axilárních lymfatických uzlin v 6,5 %. V další studii došlo u očkovanych v následujících 15 dnech k horečce v 1,4 %, zimnici v 8,1 %, bolesti hlavy v 33,9 %, generalizované bolesti těla v 21,9 %, únavnosti v 24,3 %, nauzei a zvracení v 9,2 % a 3 %, průjmu 10,3 %, bolesti a otoku kloubů v 9,1 % [1].

Zatímco u celobuněčných očkovacích látek proti pertussi je reaktivita nejvyšší u prvních dávek očkování, u acelulárních očkovacích látek je opak pravdou. Nejvyšší je u páté dávky, což je pravděpodobně způsobeno senzibilizací organismu očkovanych. To vede výrobce k snižování koncentrací jednotlivých antigenů u acelulární očkovací látky určené pro adolescenty a pro dospělé.

Selhávání očkování

V posledních letech se množí hlášení dokumentovaných případů selhání očkování acelulární

vakcínou, či případů onemocnění v dobře proočkovanych komunitách. V Holandsku postihl vzestup nemocnosti všechny věkové skupiny, včetně očkovanych dětí [9, 10]. Ve Slovinsku došlo k epidemii pertusse v jeslích u prokazatelně očkovanych dětí v intervalu menším než 1 rok od začátku očkování [18].

Ve studii provedené v oblasti Oxfordu bylo zjištěno u klinicky a laboratorně prokázané pertusové infekce selhání očkování u 85,9 % plně očkovanych dětí [20].

Studie vyhodnocující rozšíření pertusse mezi žáky 8. třídy a jejich domácích kontaktů byla provedena v městské oblasti USA. Prokázala selhání očkování u 47 % správně očkovanych žáků a 23 % domácích kontaktů [34].

Z dat získaných ze všech 44 pediatrických oddělení v Rakousku v období od ledna 1996 do prosince 2003 vyplývá, že nemocnost hospitalizovanych poklesla v tomto období z 27,1/100 000 na 6,8/100 000. Signifikantně vyšší procento (19 %) plně očkovanych dětí mezi hospitalizovanimi pacienty bylo však pozorováno v letech, kdy byla používána výlučně acelulární očkovací látka, ve srovnání s érou používání celobuněčné očkovací látky (2 %) [45].

Vliv pertusového toxoidu na imunogenitu difterického a tetanického toxoidu byl studován během dvojité slepého pokusu účinnosti acelulární pertusové očkovací látky. Kojenci obdrželi difterický a tetanický toxoid s pertusovým toxoidem nebo bez něj. Výsledky prokázaly, že pertusový toxoid způsobil malé, leč signifikantní snížení imunogenity difterického a tetanického toxoidu [55].

Srovnání účinnosti dvoukomponentní, tříkomponentní a pětikomponentní acelulární pertusové vakcíny bylo provedeno ve Švédsku metodou randomizovaného kontrolovaného pokusu na 82 892 kojencích. Děti byly očkovány výše uvedenými vakcínami DTaP typu. Jako kontrola sloužila celobuněčná pertusová vakcína UK výroby. Děti byly sledovány po dobu tří let a byla zajištěna data o všech kultivačně pozitivních případech onemocnění pertussí. Výsledky očkování dvoukomponentní vakcínou byly rozkryty v průběhu studie pro malou účinnost. Výsledky prokázaly signifikantně vyšší účinnost pětikomponentní vakcíny oproti tříkomponentní [39].

Přechod z celobuněčné na pětikomponentní acelulární očkovací látku přinesl mimořádnou příležitost srovnat vliv obou na nemocnost dětí mladších deseti let. Analýzy byly provedeny na datech pasivní surveillance z let 1995–2005. Byla stanovena asociace mezi typem očkovací látky (celobuněčná, acelulární a kombinace obou) a nemocností pertussí analýzou Poisonovy regrese po věkové standardizaci (< 1, 1–4 a 5–9 let)

a očkovací anamnézy (tj. částečné nebo kompletní). U dětí narozených po roce 1997, kdy byla zavedena do očkování acelulární očkovací látka, byla nejvyšší nemocnost mezi kojenci a předškolními dětmi (1–4 roků). Z výsledků regrese vyplynulo, že ve skupině dětí, které obdržely celobuněčnou nebo kombinaci celobuněčné a acelulární očkovací látky, byla nemocnost pertusí nižší, než u dětí školního věku, na rozdíl od skupiny dětí očkovaných pouze acelulární očkovací látkou, ve které kojenci a předškolní děti (1–4 r) měli nemocnost vyšší než školní děti. Zavedení acelulárních vakcín nepřineslo tedy očekávaný efekt a je třeba revidovat jejich složení nebo imunizační praxi [57].

Je zřejmé, že protekční účinek acelulárních očkovacích látek je možno vyhodnotit až po jejich mnohaletém používání v terénu, kdy se prokáže nejenom jejich skutečná imunogenita, ale i přetrvávání takto získaných protilátek.

Současné acelulární očkovací látky proti pertusí prokázaly bezpečnost a účinnost v klinických pokusech. Přes vysokou proočkovanost, pertusse stále prevaluje a nemocnost stoupá pravděpodobně díky mizející imunitě. Přidávání dalších antigenů k současným vakcínám, jako například adenylate cyclase, může zvýšit imunitní odpověď, nicméně neprodlouží pravděpodobně trvání protekce. Intranazální, orální a DNA očkovací látky mohou být brzy zařazeny do fáze 1 pokusů [51].

Uvažuje se také o dalších příčinách zvýšené incidence dávného kašle: 1) vznikly genetické změny *B. pertussis*, které způsobují, že vakcíny proti pertusí jsou méně účinné; 2) snížila se účinnost samotných vakcín; 3) došlo k oslabení vakcínou indukované imunity; 4) na pertusí se více myslí v diagnostice; 5) zlepšily se metody laboratorního vyšetřování [22]. Poslední dvě možnosti však zcela jistě nelze aplikovat na české poměry.

Závěr

Základní podmínkou úspěchu v boji proti pertusí je kvalitní očkovací látka, obsahující v dostatečné koncentraci všechny antigenně aktivní komponenty tří typů *B. pertussis*, vysoká proočkovanost 4 dávkami základního očkování ve stanovených intervalech, přeočkování v 5–6 letech a další booster dávka v 9–10 letech života (případně proočkování skupiny adolescentů mladších 18 let), začlenění acelulární očkovací látky do schématu přeočkovávání dospělých proti tetanu (případně DiTe), lege artis prováděný výkon, lege artis zacházení s očkovací látkou po

jejím zakoupení, dodržení zásad správného skladování a zejména dodržování chladového řetězce a systém vzdělávání zdravotníků a zdravotní výchova široké veřejnosti.

Vysoká proočkovanost (97 %) pěti dávkami kvalitní celobuněčné očkovací látky české výroby zavedené do praxe v r. 1958 se podílela rozhodujícím způsobem na snížení nemocnosti pertusse v Českých zemích z hodnot vyšších než 500/100 000 v polovině padesátých let na hodnoty nižší než 0,5/100 000 v osmdesátých letech. Nicméně ani tato strategie nevedla k eliminaci původce pertusse v populaci. Je zřejmé, že současné očkovací schéma za použití současných očkovacích látek není schopno epidemiologickou situaci vyřešit. Vzhledem k tomu, že účinnost současných acelulárních očkovacích látek proti pertusí je v nejlepším případě stejná jako celobuněčných, nelze předpokládat zlepšení současného stavu. Pouze důsledně prováděná aktivní surveillance, používání nové generace více imunogenních pertusových očkovacích látek a opakované přeočkovávání starších věkových skupin populace může přinést žádoucí výsledky.

Literatura

1. Advisory Committee. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR*, 2006, 55, No. RR-17.
2. Andersen, K. E. Serological Studies on *H. pertussis*, *H. parapertussis* and *H. bronchisepticus*. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1953, 33, 2, 202–224.
3. Bakoss, P. *Epidemiológia*. Bratislava: Univerzita Komenského, 2005, 488 s.
4. Bednář, M., Fraňková, V., Schindler, J., Souček, A., Vávra, J. *Lékařská mikrobiologie*. Praha: Marvil, 1996, 558 s.
5. Bisgard, K. M., Rhodes, S. P., Connelly, B. L., Bi, D. et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. *Pediatrics*, 2005, 116, 285–294.
6. Celentano, L. P., Massari, M., Paramatti, D., Salmaso, S. et al. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24, 9, 761–765.
7. Crowcroft, N. S., Britto, J. Whooping cough- a continuing problem. *BMJ*, 2002, 324, 1537–1538.
8. De Carvalho, A. P., Pereira, E. M. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, 2006, 82, 3, 15–24.
9. De Greeff, S., Schellekens, J., Frits, M., de Melker, H. Pertussis incidence in the Netherlands after introduction of an acellular booster vaccination at 4 years of age. *Eurosurveillance Weekly*, 2004, 8, 27.
10. De Melker, H.E., Conyn-van Spaendonck, M.A.E., Rumke, H.C., van Wiljngaarden, J.K. et al. Pertussis in the Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerging Infectious Diseases*, 1997, 3, 175–178.

11. **Duřpektová, M., Hrstková, H., Valníčková, Z.** Problematika pertuse v dětském věku. *Čs Pediatr*, 2006, 61, 1, 6–11.
12. **Eldering, G., Holwerda, J., Davis, A., Baker, J.** *Bordetella pertussis* Serotypes in the United States. *Appl Microbiol*, 1969, 18, 4, 618–621.
13. **Eldering, G., Hornbeck, C., Baker, J.** Serological Study of *B. pertussis* and related species. *J Bacteriol*, 1957, 74, 2, 133–136.
14. EPIDAT, Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat, SZÚ.
15. **Fischer, L., Veselý, V.** Zákonná ustanovení o potírání nakažlivých chorob. Praha: Příruční knihovna časopisu „Praktický lékař“ Svazek XVIII, 1928, II rozšířené vydání, 79 s.
16. **Fry, N. K., Tzivra, O., Li Y. T., McNiff, A. et al.** Laboratory diagnosis of pertussis infections: the role of PCR and serology. *J Med Microbiol*, 2004, 53, 6, 519–525.
17. **Gilberg, S., Njamkepo E., du Chatelet, I. P., Partouche, H. et al.** Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis*, 2002, 186, 415–418.
18. **Grilc, E., Pirnat, N.** Pertussis outbreak in recently vaccinated children in a kindergarten in Ljubljana during a resurgence in pertussis incidence. *Euro Surveill*, 2005, 10, 8, E050818.4.
19. **Guris, D., Strebel, P. M., Bardenheier B., Brennan, M. et al.** Changing epidemiology of pertussis in the United States: Increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990–1996. *Clin Infect Dis*, 1999, 28, 1230–1237.
20. **Harnden, A., Grant, C., Harrison, T., Perera, R. et al.** Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ*, 2006, 333, 7560, 159–160.
21. **Holčíková, A., Štroblová, H., Jirsenská, Z.** Může být stanovení IgG protilátek k pertusovému toxinu pro diagnostiku nemoci přínosem? *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 2006, 12, 5, 184–188.
22. **Cherry, J. D.** The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics*, 2005, 115, 1422–1427.
23. **Christodoulides, M.** Pertussis vaccines: present status. *Adv Biotechnol Processes*, 1990, 13, 169–199.
24. **Kříž, B., Částková, J., Beneš, Č., Maixnerová, M., Fabiánová, K.** Pertusse – vracejí se infekce? In II. Hradecké vakcinologické dny, 19.10.–21.10.2006: sborník abstrakt, 2006, s. 18.
25. **Lobovská, A.** Infekční nemoci. Univerzita Karlova v Praze: Nakladatelství Karolinum, 2002. 263 s.
26. **Maixnerová, M., Vysoká-Buriánová, B., Stránský, V.** Surveillance of whooping cough in Czechoslovakia. II. Incidence of antigenic types of *B.pertussis* in Czechoslovakia in the years 1966–1970. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1972, 16, 267–272.
27. **Maixnerová, M.** The 2001 Serological survey in the Czech Republic – pertussis. *Cent Eur J Public Health*, 2003, 11, Suppl., 23–24.
28. **Maixnerová, M.** The 2001 Serological survey in the Czech Republic – parapertussis. *Cent Eur J Public Health*, 2003, 11, Suppl. 23–24.
29. **Maixnerová, M.** Současná problematika dávného kašle. *Vox pediatrie*, 2005, 5, 4, 22–24.
30. **Marešová, V.** Očkovací látky pro děti dostupné v ČR. *Pediatric pro praxi*, 2001, 2, 1, 17–18.
31. **Matter, H. C.** Whooping cough in Switzerland. *Eurosurveillance Weekly*, 1997, 1, 35.
32. **Matoo, S., Cherry, J. D.** Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18, 2, 326–382.
33. **Miller, E., Fleming, D. M., Ashworth, L. A., Mabbett, D. A. et al.** Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Commun Dis Public Health*, 2000, 3, 2, 132–134.
34. **Mink, C. A., Sirota, N. M., Nugent, S.** Outbreak of pertussis in a fully immunized adolescent and adult population. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994, 148, 2, 153–157.
35. **Mitchell, A. A., Liddell, K. G., Criggie, W.** Adult pertussis in a general practice. *Health Bull (Edinb)*, 2000, 58, 1, 34–37.
36. **Neppelenbroek, S. E., de Melker, H. E., Schellekens, J. F. P., Conynvan, M. A. E.** The incidence of pertussis in the Netherlands has remained high since an outbreak occurred in 1996. *Eurosurveillance Weekly*, 1997, 5, 5, 970529.
37. **Neppelenbroek, S. E., de Melker, H. E.** The incidence of pertussis in the Netherlands has remained high since an outbreak occurred in 1996. *Surveillance report*, 1999, 4, 12, 133–134.
38. **Nteyayabo, B., De Serres, G., Duval, B.** Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 22–27.
39. **Olin, P., Rasmussen F., Gustafsson, L., Hallander, H. O. et al.** Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350, 9091, 1569–1577.
40. **Pebody, R. G., Gay, N. J., Giammanco, A., Baron, S. et al.** The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infection in Western Europe. *Epidemiol Infect*, 2005, 133, 1, 159–171.
41. **Pelc, H.** Zdravotní stav obyvatelstva Československé republiky v jejím prvním desetiletí. Praha, 1929. 183 s.
42. **Pichichero, M. E., Deloria, M. A., Rennels, M. B., Anderson, E. L. et al.** A Safety and Immunogenicity Comparison of 12 Acellular Pertussis Vaccines and One Whole-Cell Pertussis Vaccine Given as a Fourth Dose in 15- to 20-Month-Old Children. *Pediatrics* 1997, 100, 772–788.
43. **Pittmann, M.** Neurotoxicity of *Bordetella pertussis*. *Neurotoxicology*. 1986, 7, 2, 53–68.
44. **Procházka, J., Kryl, R.** Problematika pertuse. *Prakt Léč*, 1959, 6, 241–246.
45. **Rendi-Wagner, P., Kundi, M., Mikolasek, A., Vecsei, A. et al.** Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine*, 2006, 24, 33–34.
46. **Senzilet, L. D., Halperin, S. A., Spika, J. S., Alagaratnam, M. et al.** Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adult and adolescent. *Clin Infect Dis*, 2001, 32, 15, 1691–1697.
47. **Salmaso, S.** and the Eurosurveillance editorial team. Pertussis vaccine schedules across Europe. *Euro Surveill*, 1999, 4, 12, 127.
48. **Schellekens, J., Von Konig, C.H., Gardner, P.** Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24, 5, 19–24.
49. **Socan, M., Prosenec, K., Vegnuti, M.** Seroprevalence of IgG antibodies to pertussis toxin in the Slovene

- population. Wien Klin Wochenschr, 2006, 118, 11–12, 336–340.
50. **Stejskalová, M., Kolková, A., Koutová, J.** Výskyt pertuse a parapertuse v dětských kolektivech na území hl. města Prahy. Prakt Lék., 1959, 6, 246–248.
 51. **Storsaeter, J., Wolter, J.** Is there a need for a new generation of vaccines against pertussis? Expert Opin Emerg Drugs, 2006, 11, 2, 195–205.
 52. **Škovránková, J., Komárek, V., Maděrová, K.** Indikace očkování proti tetanu z áskrtu a černému kašli vakcínou obsahující acelulární pertusovou složku. Pediatrie pro praxi, 2004, 2, 67–68.
 53. **Tan, T., Trindade, E., Skowronski, D.** Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24, 5, 10–18.
 54. **Todar, K.** Bordetella pertussis and Whooping Cough. [Todár's Online Textbook of Bacteriology] rev. 2006. Dostupný z WWW: </pertussis.html>
 55. **Trollfors, B., Taranger, J., Lagergard, T., Sundh, V.** Reduced immunogenicity of diphtheria and tetanus toxoids when combined with pertussis toxoid. Pediatr Infect Dis J, 2005, 24, 1, 85–86.
 56. Víceúčelový sérologický přehled protilátek proti vybraným infekcím, u nichž se provádí očkování. Zprávy CEM, 2003, 12, (příloha 1), 65 s.
 57. **Vickers, D., Ross, A. G., Mainar-Jaime, R. C., Neudorf, C., Shah, S.** Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children. CMAJ, 2006, 175, 10, 1213–1217.
 58. **Von Konig, C. H., Halperin, S., Riffelmann, M., Guiso, N.** Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis, 2002, 2, 12, 744–750.
 59. **Vospělová, J., Zapletalová, J.** Stále aktuální pertuse. Pediatrie pro praxi, 2004, 4, 204–206.
 60. **Vysoká-Buriánová, B.** K současné problematice epidemiologie dáivového kašle. Česk Epidemiol Mikrobiol Imunol, 1963, XII, 3, 158–168.
 61. **Vysoká-Buriánová, B.** Epidemiologie. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1981, 298 s.
 62. **Vysoká-Buriánová, B., Maixnerová, M.** Dáivový kašel v ČSR v roce 1973 a problémy v diagnostice. Česk Pediatr, 1974, 29, 6, 325–328.
 63. **Vysoká-Buriánová, B., Burian, V., Maixnerová, M.** The Role of Antigenic Types of *Bordetella pertussis* Strains in Vaccines and the Immunological Answer in Children. International symposium on pertussis, Bilthoven, 1969, in Symp. series immunobiol. standard, Karger, Basel, München, New York, 1970, 13, 132–137.
 64. **Vysoká-Buriánová, B.** Pertusse – Parapertusse. Praha, disertační práce, 1961. 122 s.
 65. www.who.int/topics/pertussis/en [online] [cited 2006-11-10]
 66. World Health Organization. CD Update. Communicable Diseases Report, 1997, 1–4.

Do redakce došlo 10. 1. 2007

Doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc.
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
e-mail: bohukriz@szu.cz



UPRAVUJEME VODU DOMA I NA CHATĚ

Václav Michek, Anita Daříčková

Kniha určená všem, kdo řeší problémy s kvalitou pitné vody v domácnosti, na chalupě nebo na chatě, nebo při volném pobytu v přírodě. Ti, kdo chtějí vědět, co pijí, získají informace o vodě ve vodovodu, balené vodě, o vodě ve studni i o laboratorním vyšetření kvality pitné vody a naučí se číst správně rozbor. Hlavním přínosem publikace jsou pak podrobné návody na úpravu, dezinfekci a filtraci vody, doporučení, jaká zařízení k úpravě vody jsou vhodná pro domácnost, jak se starat o vodu ve studni i na táboře a mnoho dalších cenných rad.

Vydalo nakladatelství Grada Publishing, a.s. v roce 2006, formát A5, brožovaná vazba, 108 stran, cena 99 Kč, 156 Sk, ISBN 978-80-247-1546-9, kat. číslo 6635

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

Těšíme se na vaše objednávky, Váš obchodní partner
GRADA Publishing, a.s.
Zákaznický servis
U Průhonu 22
170 00 Praha 7

tel.: 220 386 511-2
fax: 220 386 400
e-mail: obchod@gradapublishing.cz