

Je pertussis problémom dospelej populácie?

XIII. Kongres Slovenskej lekárskej spoločnosti

23.-25.apríl 2009



*Mária Avdičová RÚVZ Banská Bystrica
Zuzana Krištúfková FVZ SZU Bratislava*

Pertussis – čierny kašeľ, podľa MKCh 10 „divý kašeľ“

ÚVOD:

- prísne ľudská nákaza
- vysoko nákazlivá
- ťažký priebeh u dojčiat a batoliat
- charakteristický klinický obraz

Prečo o pertussis opäť hovoríme?

- mnohé vyspelé krajiny vykazujú pri podrobnejších analýzach dát a posilnení surveillance zvýšenú chorobnosť, ako aj výskyt úmrtí, napr.:
- **Švédsko** v r.1999 - 2200 prípadov a 2 úmrtia
- **Kanada** v r. 1994 chor. 34,7/100 000
 - presun aj do vyšších vekových skupín
- **UK** - napriek vysokej zaočkovanosti, vhodnej imunizačnej schéme približne 10 úmrtí ročne na pertussis
- **USA** - zvýšenie chorobnosti u starších detí 10-14 ročných a adolescentov
- Mnohé krajiny doposiaľ podávajú nedostatočný obraz o výskyte ochorenia

Ako to vyzerá na Slovensku?

Pertussis

Pôvodca nákazy: *Bordetella pertussis*

- Prísne aeróbný nepohyblivý G - kokobacil
- Citlivý na vonkajšie prostredie
- Virulentné faktory: Adhesiny – filamentózny hemaglutinín, pertacin(P69 protein), pertusický toxín (PT), fimbrie. Spôsobujú kolonizáciu slizníc dýchacieho traktu a rozvoj klinického ochorenia

Spôsob šírenia: kvapôčkovou cestou (dolet do 150 cm)

Inkubačný čas: 9-10 dní (rozpätie 6-20)

Vnímavosť: v predvákcináčnej ére všeobecná

Nákazlivosť: vysoká (50-100% priamych kontaktov ochorelo, v priemer 80%)

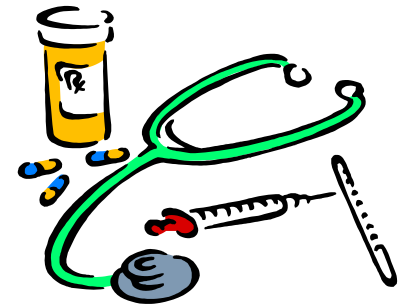


Imunita: po prekonaní ochorenia takmer celoživotná, v súčasnosti sa uvádza aj po prekonaní ochorenia pokles ochranných protilátok pod protektívnu hranicu

Imunita po očkovaní: dochádza k poklesu ochrannej hladiny protilátok už po 5 rokoch, teda u adolescentov a u mladých dospelých

Pertussis - typický klinický obraz

Delí sa na 2 štádiá:



1. *Katarálne štádium - má tieto príznaky:*

- pokašliavanie
- nádcha
- mierne zvýšené teploty
- svrbenie očí
- únava, nechutenstvo.



2. záchvatovité štádium divého kašľa je závislé od veku

Väčšie dojčatá a malé deti:

- náhle, často v noci, celý rad kašľavých hlučných nádychov
- hlasné, štekavé nádychnutie
- celý záchvat sa viackrát opakuje
- vykašliavanie či vyvracanie malého množstva hustého hlienu
- záchvaty bez liečby trvajú aj niekoľko týždňov.



Dojčatá:

- **príznaky ako väčšie dojčatá, ale bez vykašliavania, pretože dojčatá nemajú kašľací reflex**
- **posmrkávajú**
- **dušia sa**
- **ochorenia dojčiat boli preto sprevádzané vysokou smrtnosťou**
- priebeh sa často komplikoval, sekundárne infekcie, podvýživa,...



Dospelí:

- viac než 10 dní dráždivý suchý kašeľ
- nemávajú teplotu
- ženy pri kašli niekedy neudržia moč
- únava sa stupňuje



<http://www.pertussis.com/>



Pertussis

Liečba:

- **ATB – pôvodne Chloramfenikol**
Erytromycin
- **T.č. semisyntetické makrolidy**
 - roxytromycin
 - klaritromycin
 - azitromycin

Pertussis - diagnostika:

spôsob	problémy
--------	----------

- **Kultivácia –vysoká špecificita („zlatý štandard diagnostiky“)**
- **Sérológia**
- **PCR – v súčasnosti najdôležitejšia metóda**

- **Nízka senzitivita, nesprávne vykonané odbery, neskoro vykonané odbery**
- **Nedajú sa odlíšiť IgG protilátky postvákcináčné a postinfekčné, párové vzorky – výsledok z hľadiska potreby klinika neskoro**
- **Vykonáva ju len obmedzené množstvo mikrobiologických laboratórií, nemožno sledovať citlivosť na antibiotiká**

Pertussis - štandardná definícia podľa rozhodnutia EK č.2002/253/ES v znení z apríla 2008

Klinická charakteristika

Klinický obraz zodpovedajúci pertussis, t.j. kašeľ trvajúci minimálne 2 týždne s jedným z nasledujúcich príznakov: záchvaty kašľa, kašeľ pri inspiriu alebo vracanie po záchvate kašľa bez iných zjavných príčin.

Laboratórne kritériá pre diagnózu

- Dôkaz špecifikovanej protilátkovej odpovede proti *Bordetella pertussis* u osôb, ktoré neboli v nedávnom čase očkované,
- Dôkaz nukleovej kyseliny *Bordetella pertussis*,
- Izolácia *Bordetella pertussis* z klinickej vzorky.

Epidemiologické kritériá

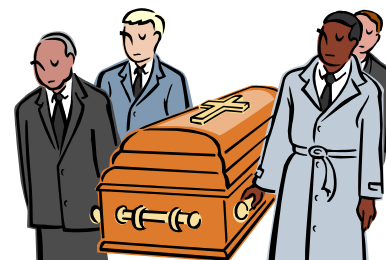
Epidemiologická súvislosť – interhumánny prenos

Klasifikácia prípadu

- Možný: Prípado zodpovedajúci klinickej definícii
- Pravdepodobný: Prípado zodpovedajúci klinickej definícii a v epidemiologickej súvislosti s potvrdeným prípadom
- Potvrdený: Prípado, ktorý je laboratórne potvrdený

Výskyt v SR– historické údaje

Rok	počet zomrelých
1919	291
1920 - 1925	priemer 300 zomrelých
1926	1326
1927 - 1940	priemer 300-500 zomrelých ročne
1941	374



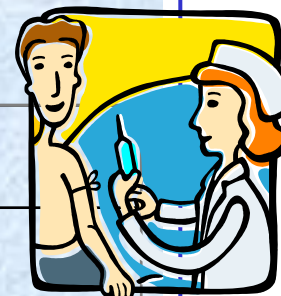
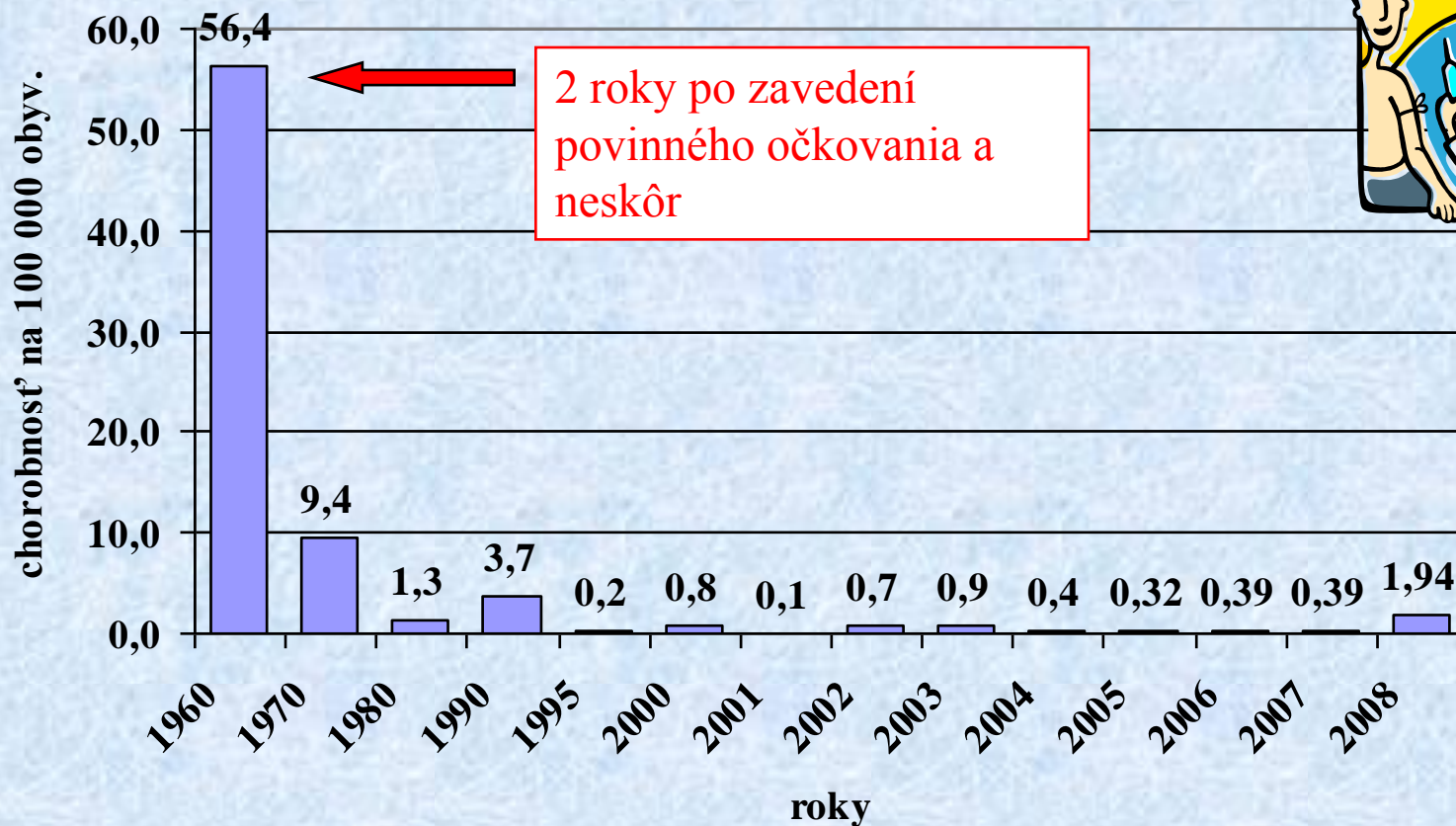
Prameň: Povereníctvo zdravotníctva v Bratislave

**Počet úmrtí na divý kašeľ v Československu podľa vekových skupín,
v rr. 1949-1957 (Prameň: Fabiánová – 4. Hradecké vakcinologické dni)**

Vek v mesiacoch	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	Celkom 1949 - 1956	Celkom %	1957	1957 %
-1	673	280	463	234	276	157	89	87	2259	76,0	114	66
1-2	126	49	113	45	56	46	15	25	475	16,0	59	34
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	0,2		
nezn.vek	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0,2		
Celkom	856	348	616	295	362	250	120	125	2972	100,4	173	100

Pertussis - Incidencia v rr. 1960 - 2008 Slovensko

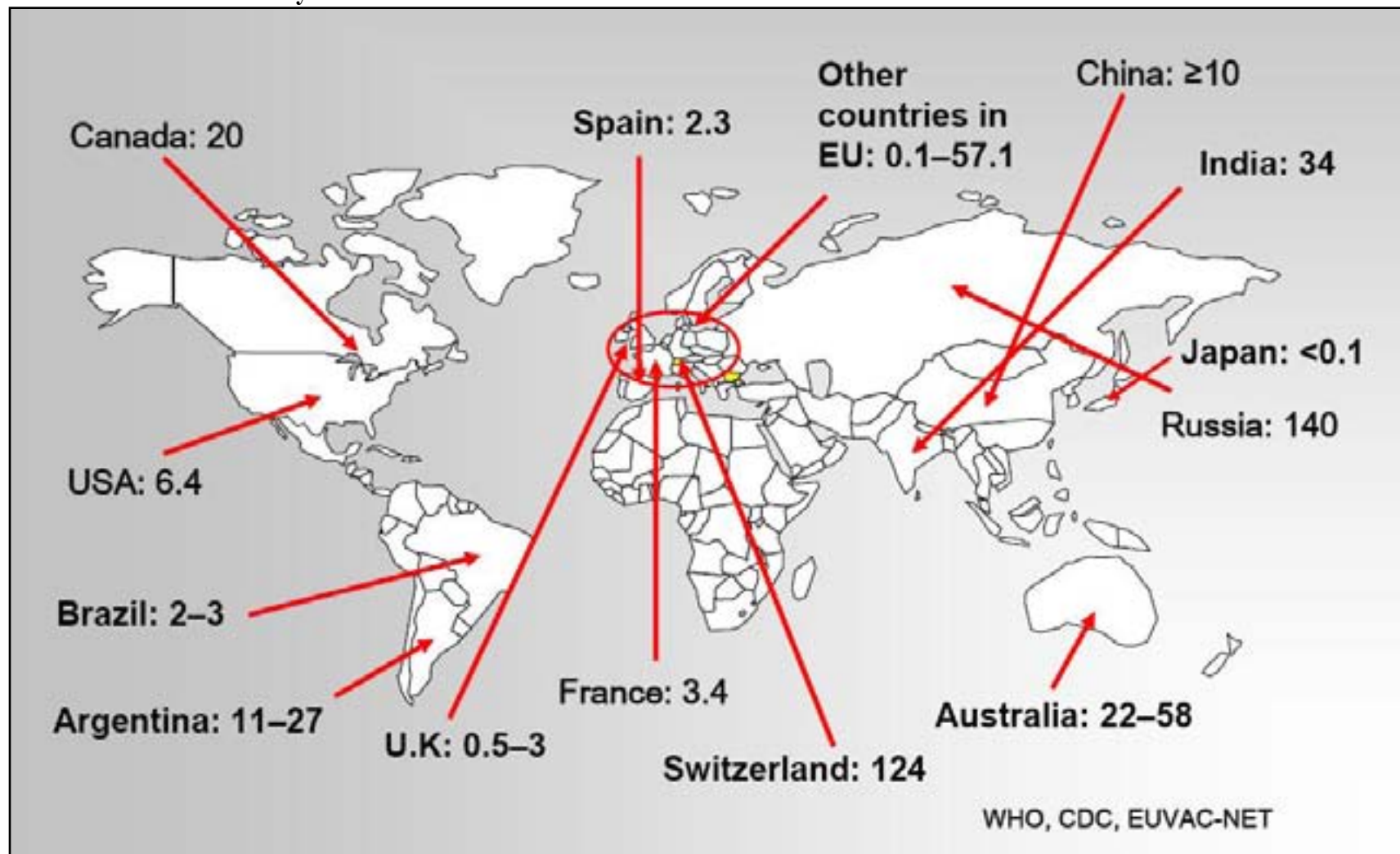
Chorobnosť na čierny kašeľ v r.1960 - 2008



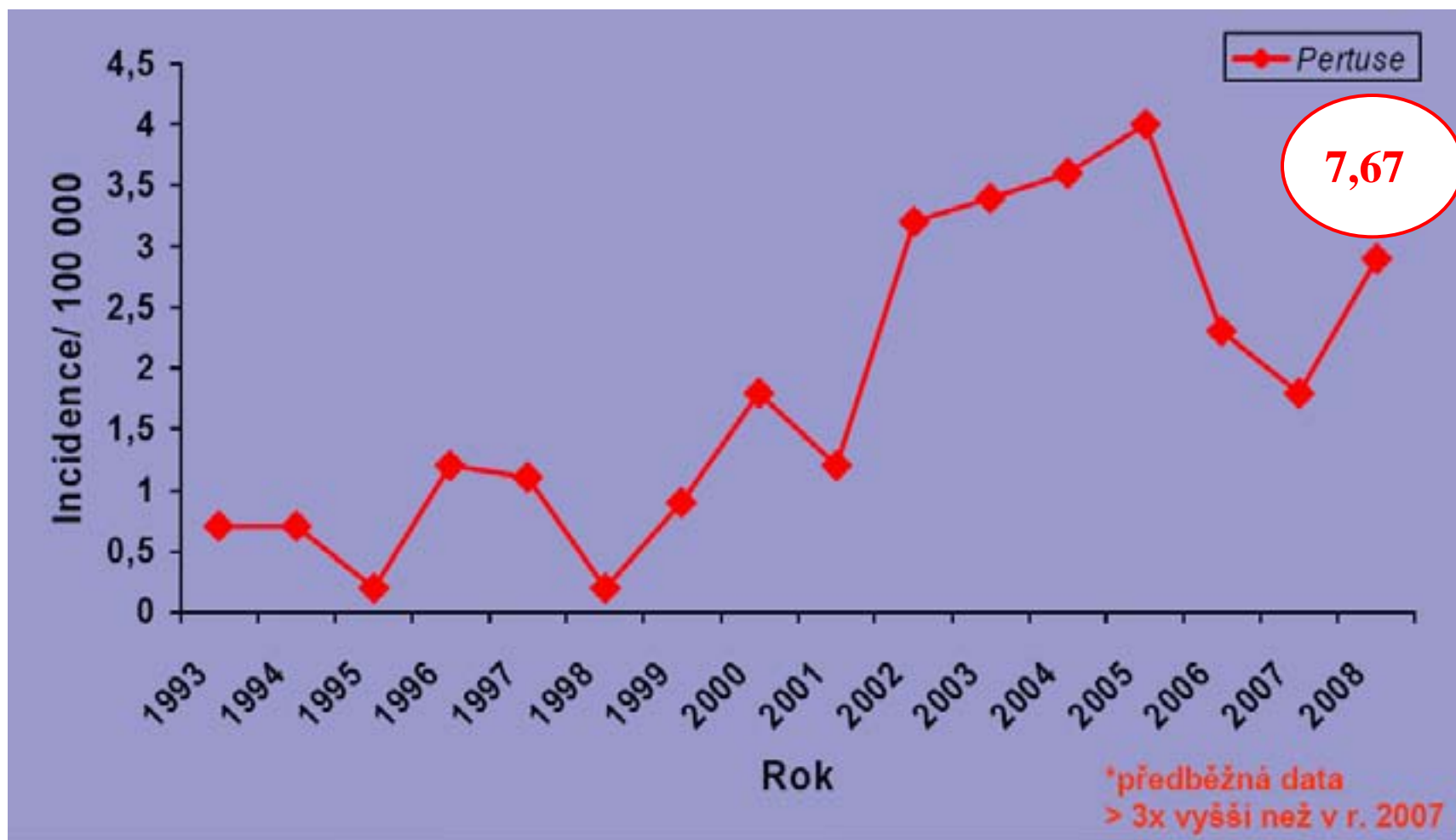
Súčasný stav

Výskyt divého kašľa vo svete (2006)

CHorobnosť/100.000 obyvateľov



Incidenca pertussis v ČR 1993-2008

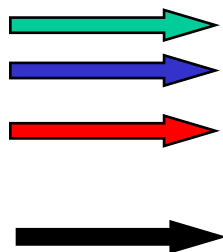


Zdroj: EPIDAT(Dr.Beneš), CEM SZÚ

Súčasný stav – výskyt v krajinách EÚ

Table 4.27.1. Number of pertussis cases in the EU and EEA/EFTA, 2005

Country	Report type*	Reported cases	Incidence /100 000
Austria	C	136	1.66
Belgium	C	169	1.62
Cyprus	C	6	0.80
Czech Republic	C	412	4.03
Denmark	C	129	2.38
Estonia	A	63	4.68
Finland	—	—	—
France	—	—	—
Germany	—	—	—
Greece	C	5	0.03
Hungary	C	21	0.21
Ireland	C	83	2.02
Italy	C	801	1.37
Latvia	C	15	0.65
Lithuania	C	64	1.87
Luxembourg	C	0	0.00
Malta	C	3	0.74
Netherlands	C	6 550	40.17
Poland	C	1 608	4.21
Portugal	C	75	0.71
Slovakia	C	17	0.32
Slovenia	C	76	3.80
Spain	C	370	0.86
Sweden	C	1 360	15.09
United Kingdom	C	358	0.60
EU total		12 321	3.96
Iceland	C	6	2.04
Liechtenstein	—	—	—
Norway**	C	880	19.10
Total		13 207	4.18



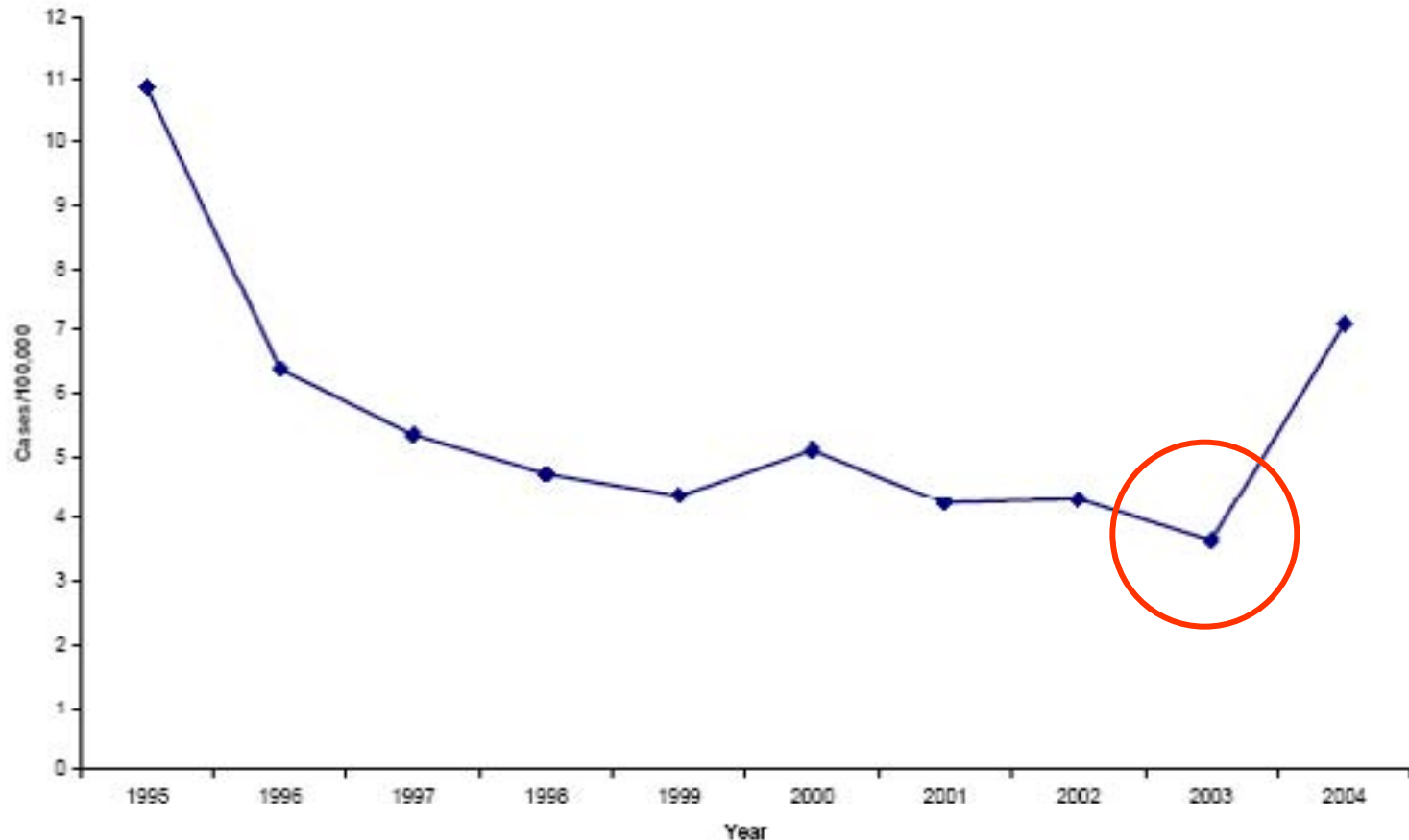
Source: Country reports. *A: Aggregated report; C: Case-based report;—: No report.

**Data from Norway refer to children less than 10 years of age only.

Súčasný stav

Trend výskytu v krajinách EÚ

Figure 4.27.1. Incidence rate of pertussis cases in EU and EEA/EFTA countries by year reported, 1995–2004



Source: Eurostat. Data missing for Liechtenstein.

Súčasný stav

(A37.0) Výskyt divého kašľa.
Vekovošpecifická chorobnosť.
Rok 2008, mesiac január až december, SR.

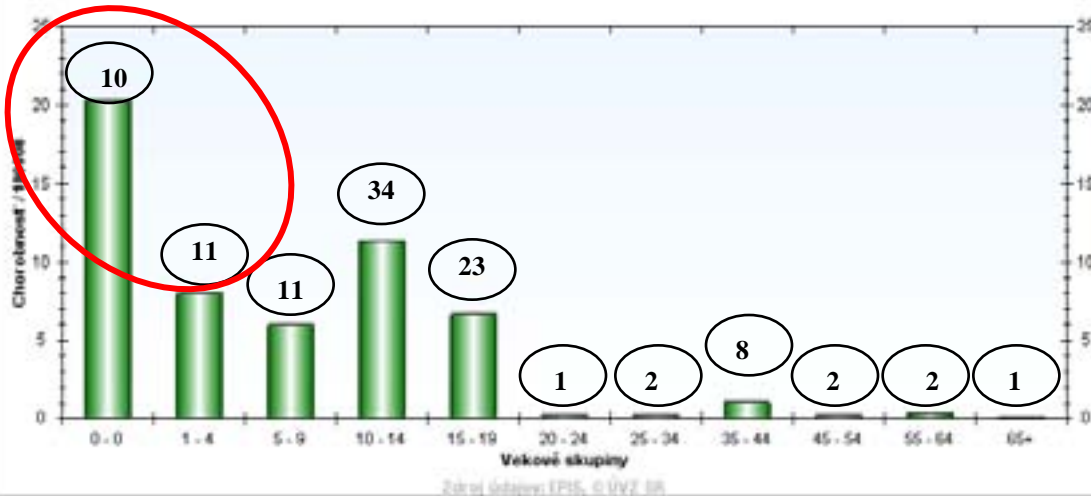
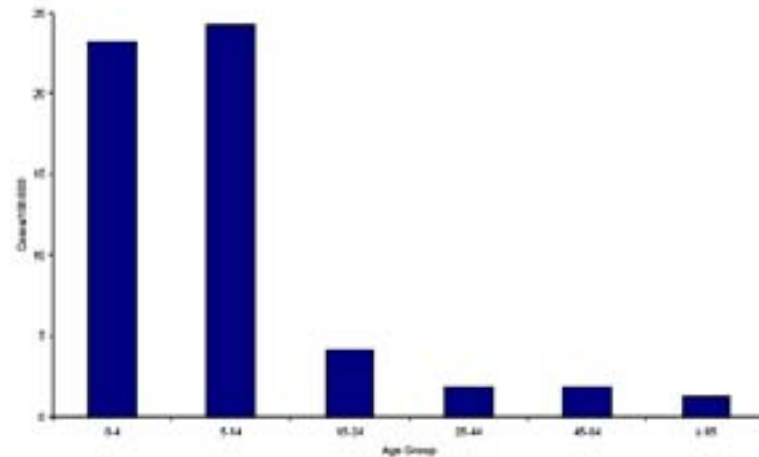


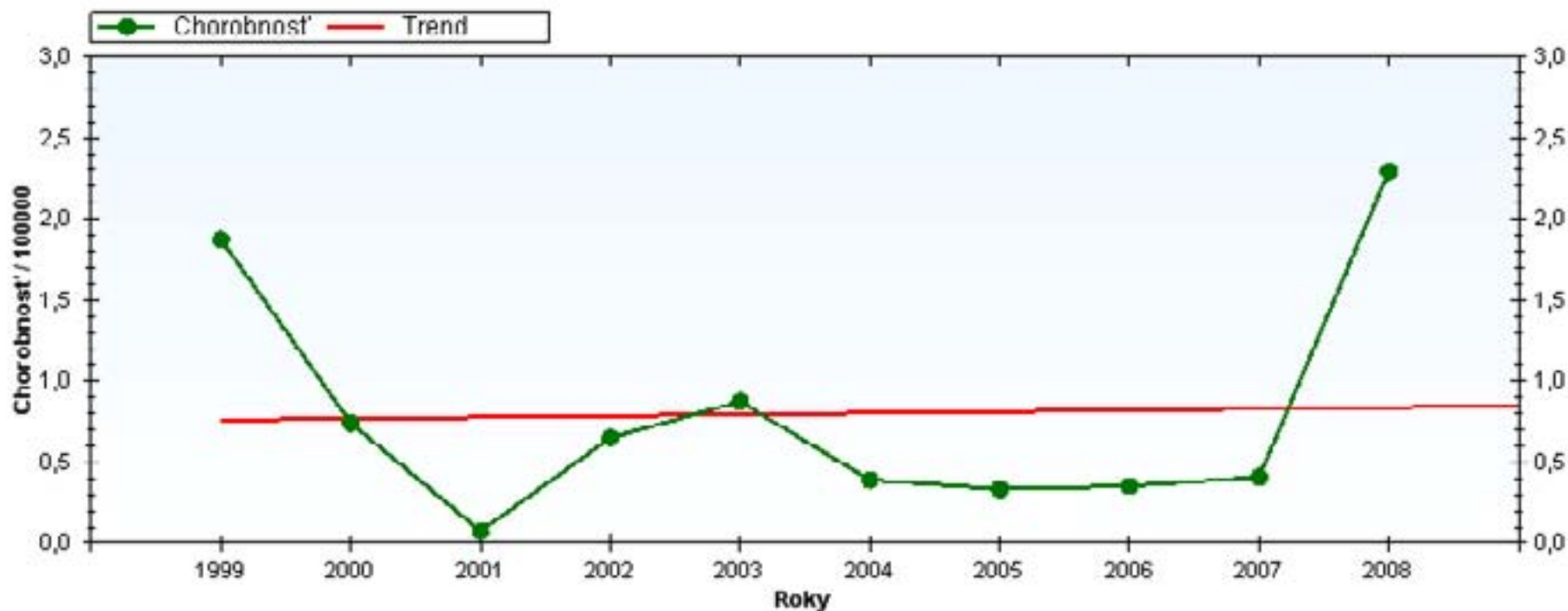
Figure 4.27.2. Age-specific incidence distribution of pertussis cases for selected European countries, 2005 (n = 10 750)



Source: Country reports. Reports with age-specific data were available from: Belgium, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Malta, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, Iceland and Norway.

Trend výskytu v SR

(A37.0) Výskyt divého kašľa .
Trend za 10 rokov.
Rok 2008. SR.



Zdroj údajov: EPIS, © ÚVZ SR

Súčasný stav

(A37.0) Výskyt divého kašľa.
Vekovošpecifická chorobnosť.
Rok 2008, mesiac január až december, SR.

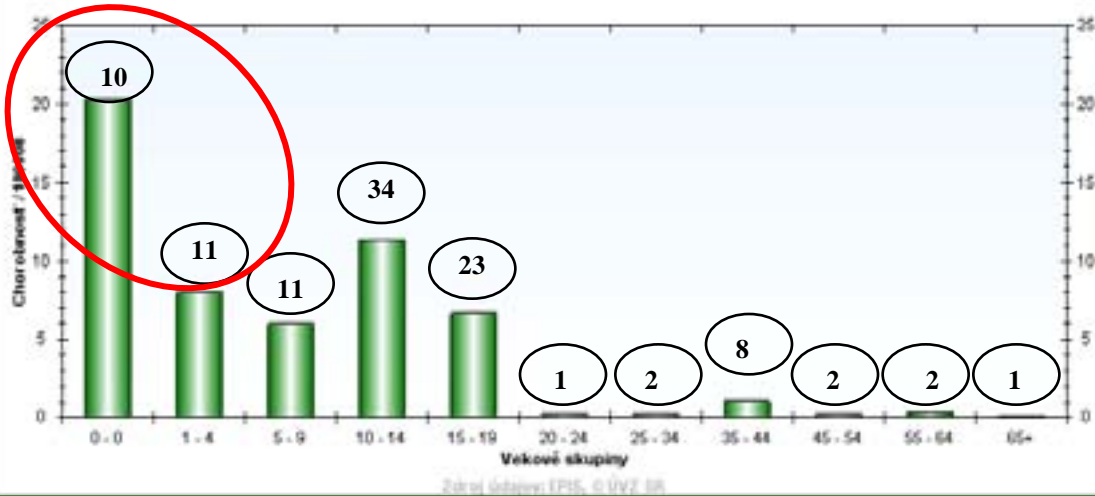
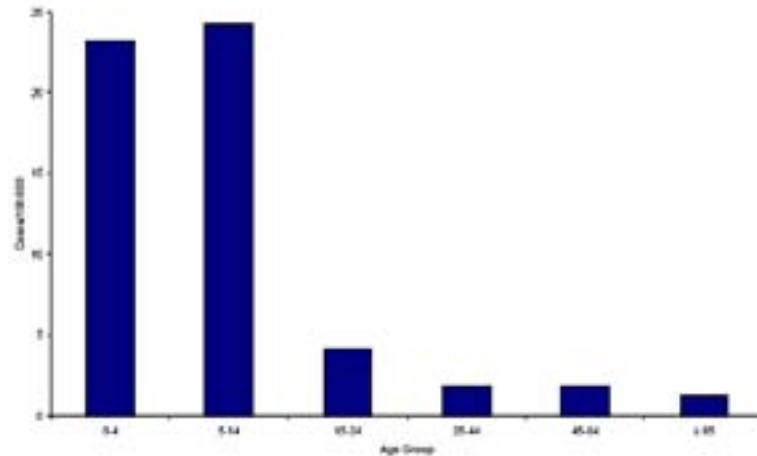


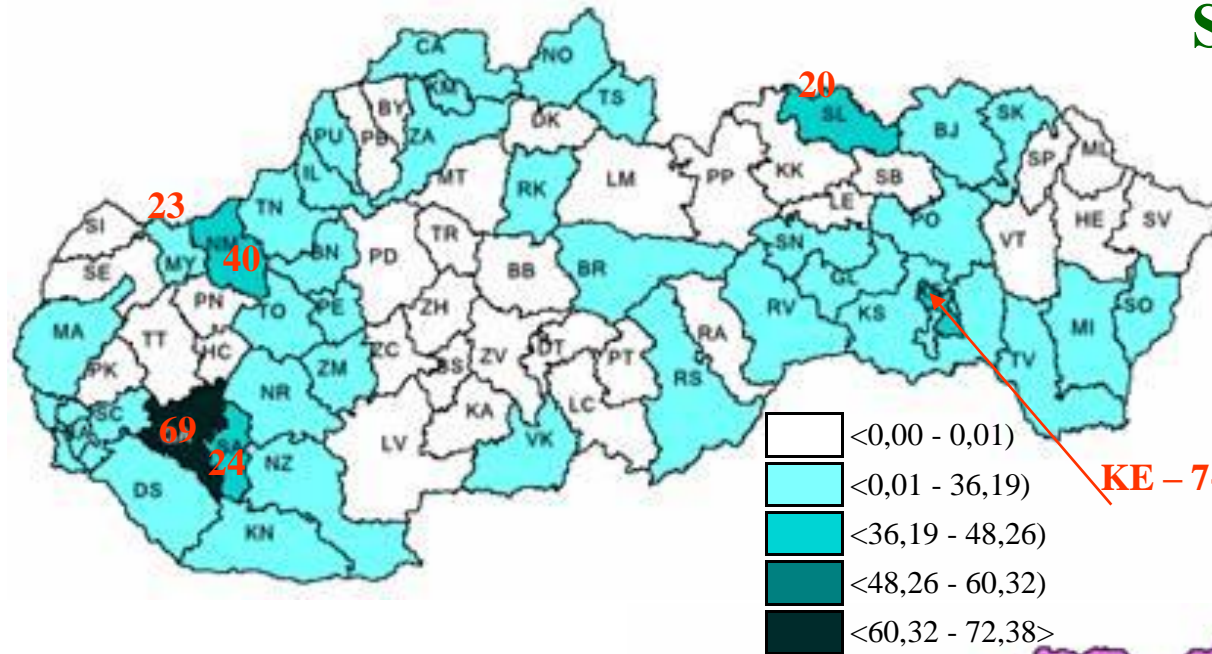
Figure 4.27.2. Age-specific incidence distribution of pertussis cases for selected European countries, 2005 (n = 10 750)



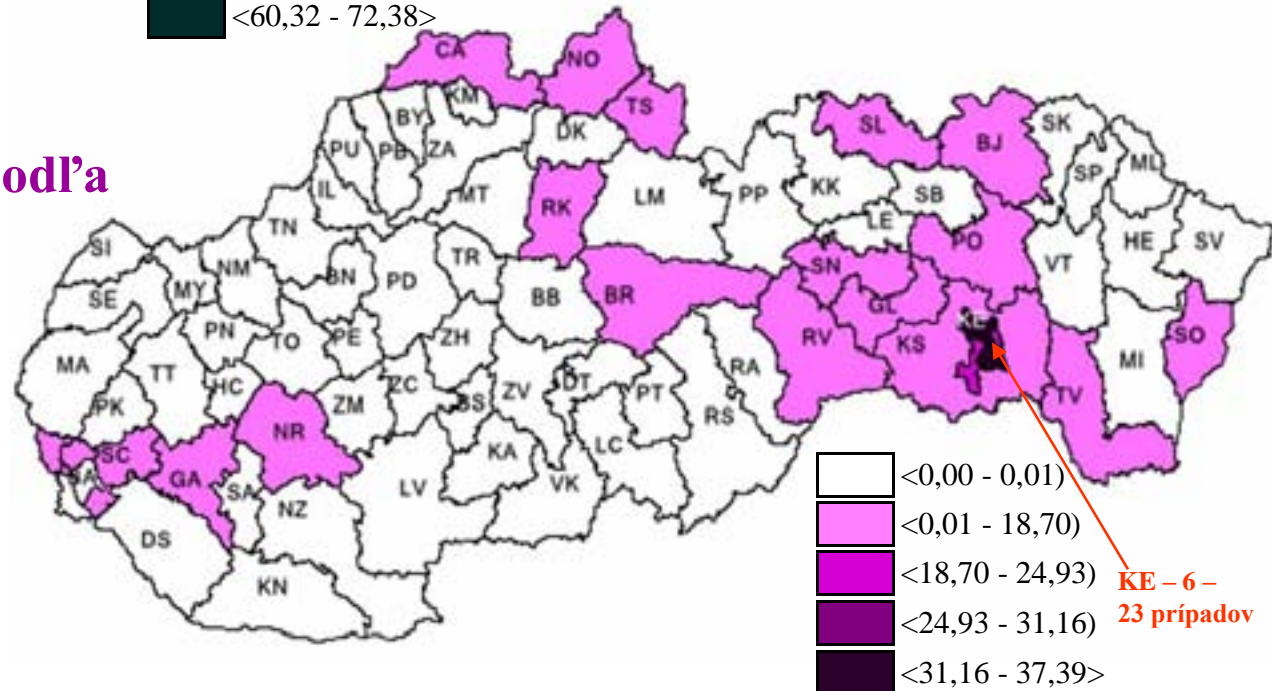
Source: Country reports. Reports with age-specific data were available from: Belgium, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Malta, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, Iceland and Norway.

Súčasný stav

Pertussis (A37.0) v SR podľa
okresov miesta nákazy
od 1. 1. 1999 do 31. 12. 2008
422 prípadov



Pertussis (A37.0) v SR podľa
okresov miesta nákazy
v r.2008 – 105 prípadov



Výskyt v roku 2008 – základné epidemiologické charakteristiky



- Počet hlásených prípadov **105- sporadický výskyt**
- ochorenia sa vyskytli:
 - 70x u riadne očkovaných - **66,6%**
 - 18x u neočkovaných, z toho 7x pre vek, 11 x pre kontraindikáciu - **17,1%**
 - 6x podaná len jedna dávka, z toho 3x vzhľadom na vek, 3x pre kontraindikáciu
 - 11x sa údaj o očkovaní nepodarilo zistiť (osoby nad 25 rokov veku)

- podľa analýzy diagnostiky sa jedná:

- **98 x o laboratórne potvrdený prípad**

Použité laboratórne testy:

ELISA IgM 87 x

KFR – vzostup titrov protilátok 3x

Nepriama aglutinácia 1x

Priama aglutinácia bez pohybu titrov 8x

PCR – 7x

- **7x sa jednalo o pravdepodobné ochorenie**

- **Počet úmrtí 0**



Skutočný prípad z roku 2009

- ✓ Neočkované 3,5 mesačné dievčatko z 2. gravidity plne kojené
- ✓ Prvé príznaky v 15. týždni veku (20.1.2009)
- ✓ Katar horných dýchacích ciest, zvýšená teplota, mierna nádcha, pokašliavanie
- ✓ Po 10 dňoch infekcie dieťa dňa 2.2.2009 prijaté na detské oddelenie DFNsP
- ✓ 2.2.2009 odobratý nasofaryngeálny výter
- ✓ 5.2.2009 PCR potvrdená B. Pertussis
- ✓ Dieťa v ťažkom klinickom stave, intubované, hospitalizácia trvala viac ako mesiac

Epidemiologická anamnéza

- ✓ 13,5 ročná sestra riadne očkovaná od 30.12.2008 mierne teploty a kašeľ
- ✓ V čase prvých príznakov novorodenca t.j. 20.1.2009 kašeľ u staršej sestry pretrváva, nikto u nej nemal podozrenie na pertussis
- ✓ Na základe výsledkov novorodenca doporučený odber 2 vzoriek krvi u staršej sestry (odber materiálu na PCR už nebol vhodný)
- ✓ 1. vzorka odobratá 5.2.2009
- ✓ 2. vzorka bola odobratá 24.2.2009
- ✓ Ku 28.2.2009 bolo ochorenie na základe sérologického vyšetrenia potvrdené ako pertussis

Prevenencia pertussis - očkovanie

Povinné očkovanie:

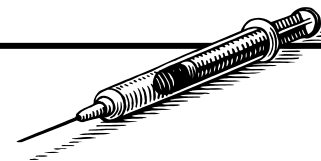
- od roku 1958 - kombinovanou trojvaccínou DTP (celobunečná vakcína proti pertussis) – AlDiTepera
- Postupne rôzne ďalšie kombinácie celobunečných vakcín – D.T.COQ, TetractHib, PentactHib.
- od r. 2005 čiastočne a od roku 2006 celoplošne vakcína s acellulárnou zložkou proti pertussis pre základné očkovanie - **Infanrix Hexa**, **Infanrix Penta**, **Infanrix Hib**, **Infanrix IPV+HiB**, **Infanrix**, **Hexavac**
- od 1.4.2009 preočkovanie 5 ročných proti pertussis vakcínou s acellulárnou zložkou proti pertussis – **Infanrix-Polio**

Antigénne zloženie vybraných acelulárnych vakcín proti pertussis pre deti, adolescentov a dospelých

	Infanrix® Dojčatá/deti †	Boostrix™ Adolescenti ‡
PT (µg)	25	8
FHA (µg)	25	8
PRN (µg)	8	2,5
D (Lf)	25	2,5
T (Lf)	10	5

† 6 týždňov < 7 rokov veku

‡ 8 roční a starší



Princípy surveillance pertussis v SR, alebo prečo musíme byť bdelí

- **Ochorenia podliehajú povinnému hláseniu (zákon 355/2007 Z.z. (príloha 6)**
- Vykonáva sa tzv. aktívna surveillance, t.j. šetrí sa každý **hlásený prípad**, vyhľadávajú sa ďalší podozriví z ochorenia a podozriví z nákazy
- **Epidemiologické šetrenie sa zameriava na:**
 - **zistenie možného prameňa nákazy**
 - **zdravotný stav priamych kontaktov**
 - **zistenie anamnézy o očkovaní, termín posledného očkovania, úplnosť očkovania vzhľadom na vek, dodržanie očkovacích schém**
- Opatrenia sú zamerané na zabránenie ďalšieho šírenia nákazy, izoláciu, vyšetrowanie kontaktov, u vnímavých kontaktov karanténa (DJ, MŠ, ZŠ)...



Záver:

- Výskyt pertussis v SR mal dlhodobo charakter sporadických prípadov a bol veľmi nízky, v r.2008 významne stúpol (5x).
- Ochorenia mali stredne ťažký priebeh.
- Úmrtie nebolo zaznamenané.
- Ochorenia sa vyskytli vo všetkých vekových skupinách s maximom vo vekovej skupine 0-4 ročných a u 10-19 ročných adolescentov, sporadicky u dospelých.
- Ochorenia sa vyskytli len v určitých regiónoch pravdepodobne preto, že sa v súčasnosti diagnostike tohto ochorenia nevenuje dostatočná pozornosť zo všetkých regiónov.

- NRC pre pertussis je pripravené vykonávať
 - Kultiváciu na Bordettovej pôde
 - Priamy dôkaz nukleovej kyseliny metódou RT PCR
 - Sérologické vyšetrenia (ELISA IgM,IgA,IgG)

- Adresa NRC – **NCR pre pertussis**
Oddelenie lekárskej mikrobiológie
Cesta k nemocnici 1
RÚVZ Banská Bystrica 975 56
Telef.:048 4367262
Vedúca NRC: MVDr. Desana Kohútová



Odporúčania na zlepšenie surveillance pertussis podľa SZO, CDC Atlanta a ECDC

Vychádzajú z poznatkov, že veľmi pravdepodobne je **podhodnotené hlásenie ochorení**, ktoré sa vyskytujú u adoslescentov a v starších vekových skupinách, u týchto sa diagnostika nevykonáva alebo sa nevykonáva správne, čo dokumentujú mnohé literárne zdroje.

Infekciou sú ohrozované najmladšie vekové skupiny, ktorým infekciu zanášajú osoby s nespoznávaným pertussis.

Preto sa odporúča:

I. Posilnenie diagnostiky v NRC o:

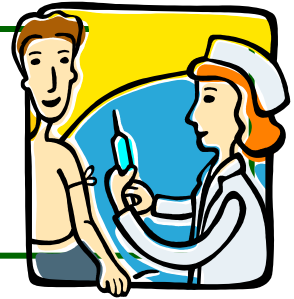
- kultivačné vyšetrenie
- zavedenie molekulárnych metód (PCR)

II. Posilnenie surveillance

- dodržiavať definície prípadov
- sledovať zmeny v epidemiológii !! Zmeny vo vekovej distribúcii
- zamerať sa na rezervoár, t.j. adolescentov a dospelých a to neočkovaných i očkovaných
- populácia v riziku – novorodenci a malé dojčatá



Ako znížiť riziko nákazy pertussis v budúcnosti?



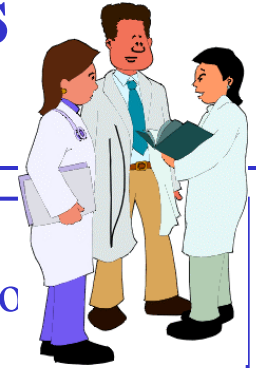
Pre riešenie tejto situácie existujú odporúčania, ktoré sú postavené na viacerých princípoch.

Je to najmä:

- **dodržiavanie súčasného očkovacieho kalendára, do ktorého je zahrnuté aj očkovanie proti pertussis acellulárnou vakcínou**
- **dodržiavanie včasnosti podania prvej dávky základného očkovania,**
- **dodržiavanie odstupov stanovených pre tieto očkovania.**
- **dôležitým princípom je tiež ochrana novorodenca a dojčiat do doby očkovania pred stykom s osobami, ktoré majú uvádzané príznaky ochorenia.**

Tieto dva princípy sú v rukách rodičov a ošetrojúcich lekárov, v starostlivosti ktorých je dieťa.

Ako znížiť riziko nákazy pertussis v budúcnosti



Ďalšie princípy ochrany populácie pred ochorením sú v rukách vedcov a odborníkov verejného zdravotníctva.

- Vzhľadom k tomu, že hladiny protilátok u adolescentov a v dospelosti podľa **literárnych údajov** klesajú, riešením sa javí pravidelné preočkovanie adolescentov i dospelých, podobne ako sa v súčasnosti preočkovávajú proti tetanu, záškrtu a detskej obrne.
- Veda už ponúkla riešenie a pripravila očkovaciu látku s nižším obsahom antigénov vyvolávajúcich tvorbu protilátok proti divému kašľu a výrobcovia ju pripravili v kombinácii s inými očkovacími látkami proti chorobám, ktoré si vyžadujú pre zachovanie imunity preočkovávanie aj v dospelosti.
- Úlohou odborníkov verejného zdravotníctva bude
 - zozbierať odborné argumenty pre iniciovanie zavedenia preočkovania adolescentov a neskôr i dospelých proti pertussis do rutinej praxe,
 - určiť schému pre preočkovanie a
 - ďalšie princípy.

Aké argumenty je potrebné získať?

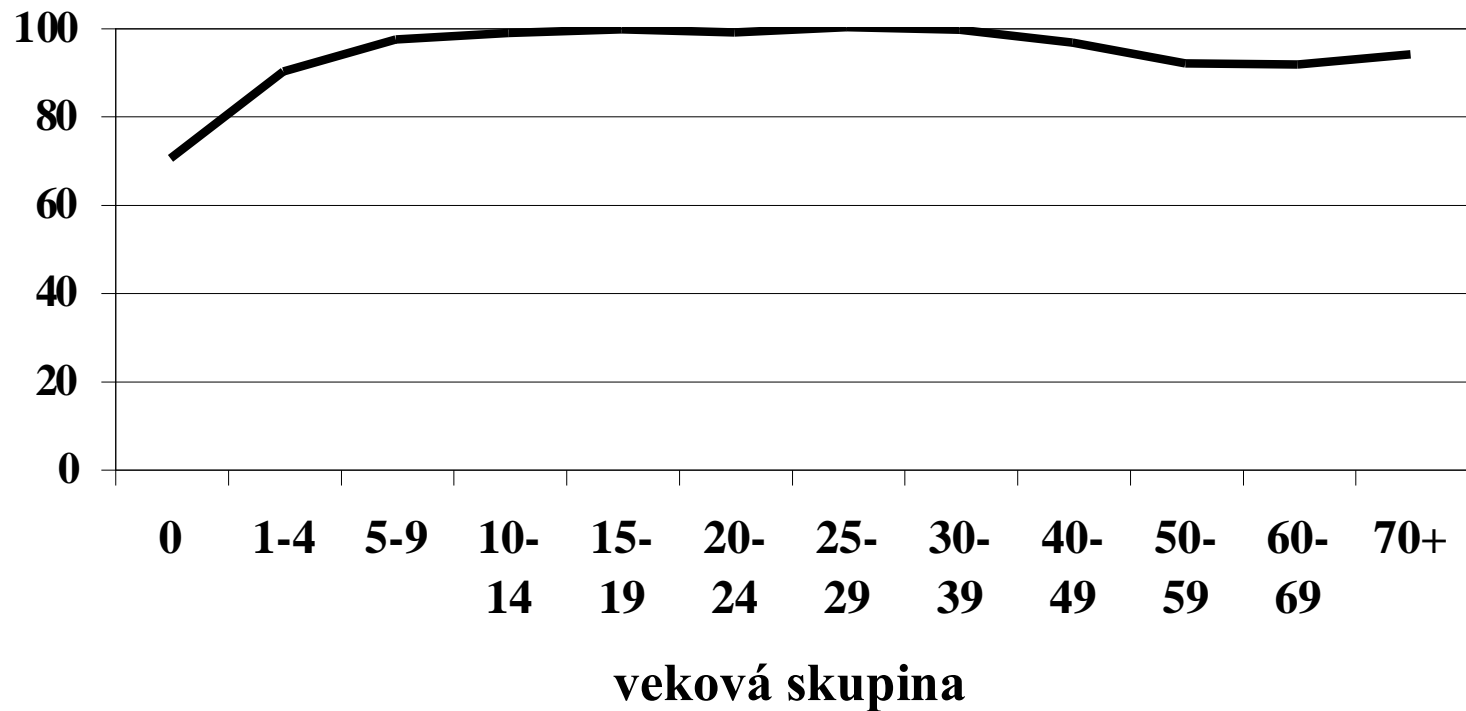
- Reprezentatívne imunologické prehľady, ktorými sa určí vek, kedy dochádza k poklesu protilátok a teda optimálny vek na preočkovanie
- Získať údaje o cirkulujúcich kmeňoch *B.pertussis* v SR a jej citlivosti na antibiotiká
- Získať údaje o výskyte na celom území SR, teda skvalitniť na celom území SR diagnostiku

IMUNOLOGICKÝ PREHĽAD, SR 1998

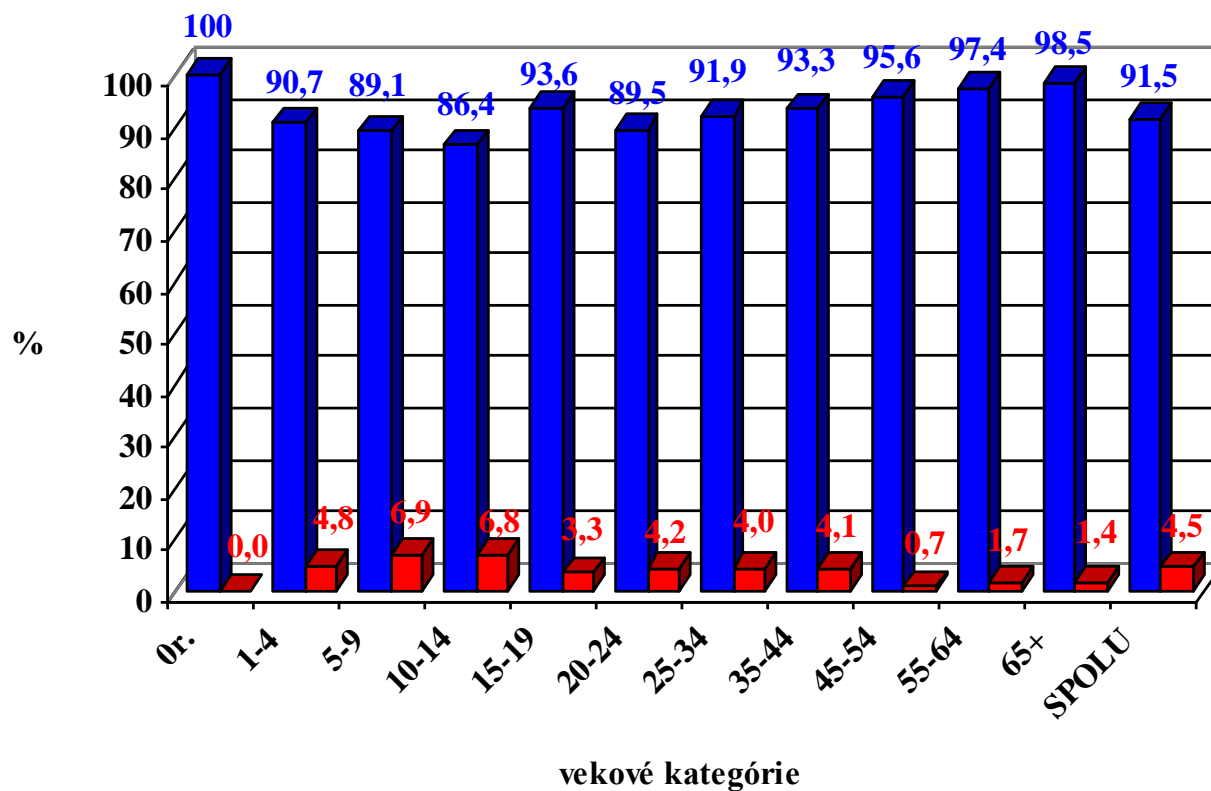
PERTUSSIS

Proporcia pozitívnych (titer 1:8 a viac) podľa vekových skupín

% pozit.



Imunologické prehľady (2002) proporcia osôb s protilátkami proti pertussis (ELISA)



■ pozit. ■ hraničné hodnoty (%)



Ďakujem za pozornosť