

Dávivý kašel. Epidemiologie, možnosti prevence.

Kateřina Fabiánová

Martin Gašpárek

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí,
Státní zdravotní ústav, Praha

**XIV. HRADECKÉ
VAKCINOLOGICKÉ DNY**

4.-6. 10. 2018

Kongresové centrum Aldis, Hradec Králové



**VACCINE
RESEARCH LABORATORY**



**200 YEARS OF
RESEARCH & DEVELOPMENT**

**ANTI-VACCINE
RESEARCH LABORATORY**



**200 MINUTES OF
INTENSE WEB BROWSING**

„To je prostě fakt!“

- ➔ Globální proočkovanost DTwP/aP: 85-95%
- ➔ Přesto, pertuse přesto není kontrolována v žádné zemi
- ➔ Naopak, vrací se v zemích s vysokou proočkovaností
- ➔ Vakcíny proti pertusi a strategie očkování proti pertusi nemají očekávaný efekt

Epidemiologická mantra

➡ KDO, CO

➡ KDY

➡ KDE

➡ JAK

➡ PROČ



„To všechno je pertuse?!“



Pertussis

Violent cough

Černý kašel

Dávivý kašel

Kašel zádušní

Zajímavý kašel

Stodenní kašel

Whooping cough

Oslovski kašelj

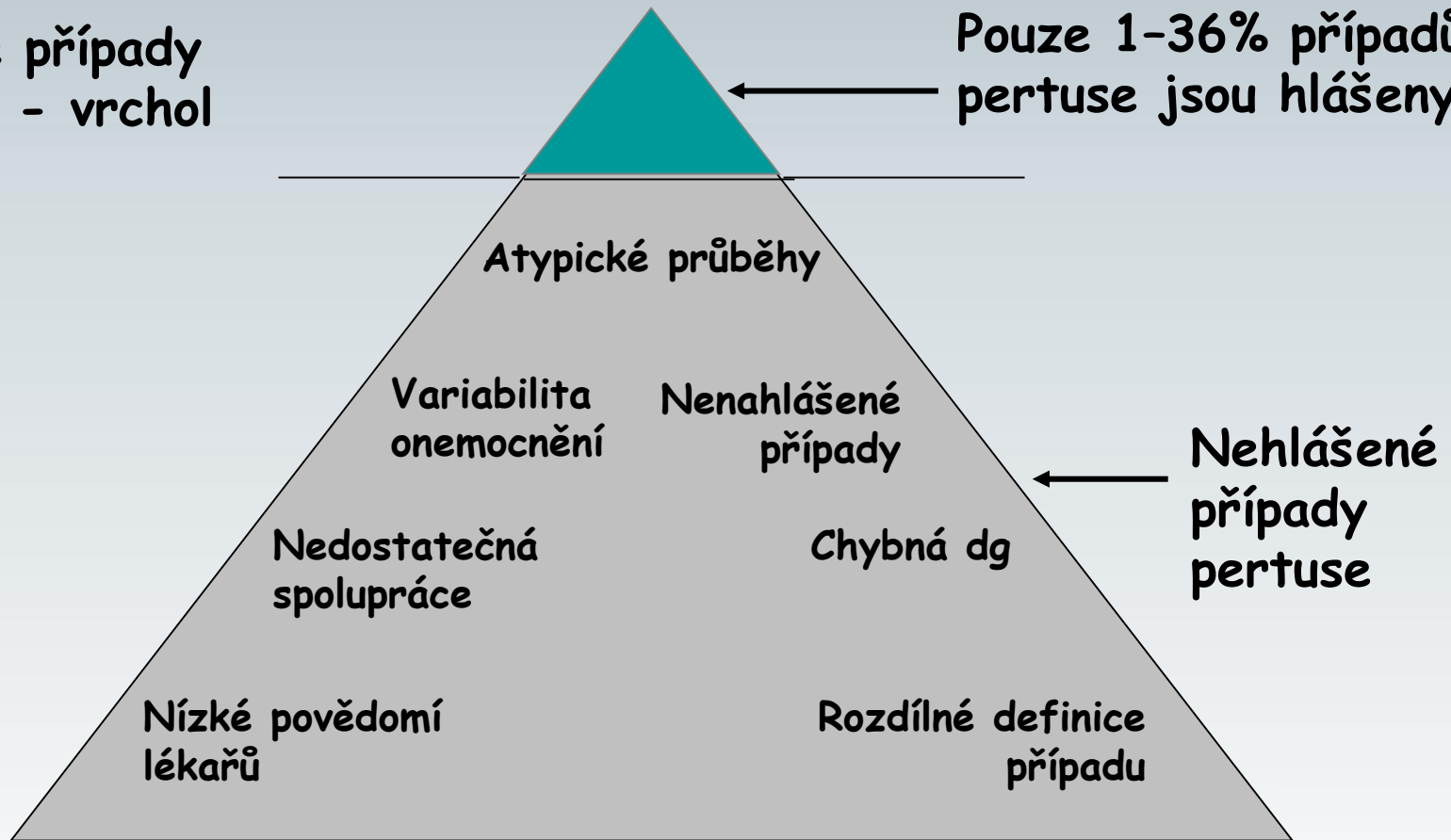
...

**Jaká je epidemiologická
situace ve světě?**

Celosvětový problém: podhlášená incidence dávivého kašle

Hlášené případy
pertuse - vrchol
ledovce

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



1. Miller et al, 2000
2. Strebel et al, 2001
3. Deville et al, 1995

4. Cherry, 1999
5. Yaari et al, 1999
6. Jenkinson, 1995

7. Herwaldt et al, 1991

Aktuální epidemiologická situace

- ➔ Do 70. - 80. let pertuse považována za onemocnění dětí
- ➔ Od 80.let vzestup pertuse... ve všech věkových skupinách (aP i wP)
 - ✓ zavedení aP urychlilo návrat pertuse
- ➔ Adolescenti a dospělí
 - ✓ 13-20 % osob s dlouhotrvajícím kašlem má pertusi
- ➔ Rodinní příslušníci a příbuzní - nejčastější zdroj pro nejmenší děti
 - ✓ 75 % dětí ve věku 0 až 3 měsíce
 - ✓ 73 % dětí od 4 do 11 měsíce
- ➔ Děti zdrojem pertuse pro dospělé
- ➔ Změna klinického průběhu onemocnění v proočkované populaci ⇒ atypické, subklinické až asymptomatické průběhy

Proč *B. pertussis* stále koluje v populaci?
Proč je „úspěšnou“ bakterií?



Proto...?!

- ▶ Zlepšení surveillance
- ▶ Dostupnější a citlivější laboratorní diagnostika
- ▶ Nízká proočkovanost

A zejména proto...!!!

➡ Postvakcinační vyvanutí imunity - rychlejší po aP

➡ Polymorfismus *B. pertussis*

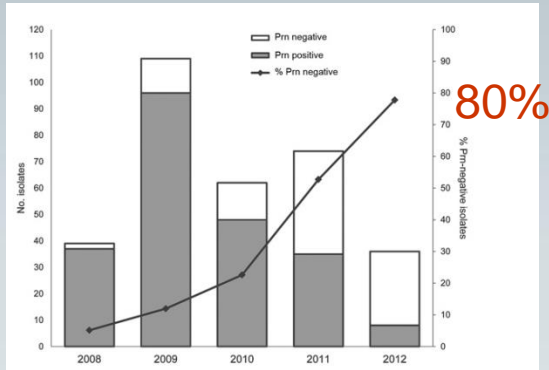
- adaptace *B. pertussis* na očkovací látku
- selektivní genetické změny
- expanze kmenových linií antigenně odlišných od vakcinálních (vaccine escape) - klonální a antigenní posun

➡ aP vakcíny

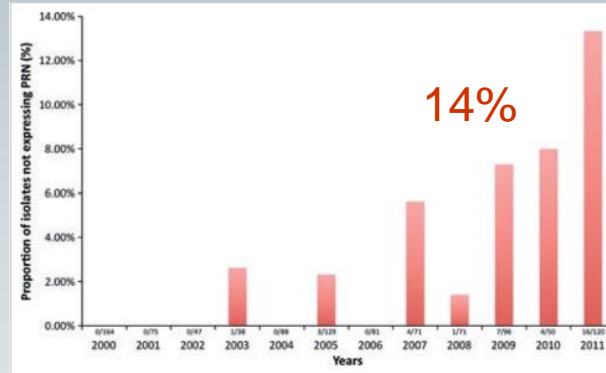
- současně používané aP vakcíny jsou méně efektivní
- indukují kratší ochranu po očkování než wP
- chrání jedince proti onemocnění, ale nezabrání infekci (nosičství?)

V současnosti je v zemích, kde se očkuje aP, 3 - 85 % izolátů PRN negativní.

Austrálie, 2008-2012



Francie, 2000-2011



USA, 2011-2013

Table 1. Number of *Bordetella pertussis* Isolates Collected Between May 2011 and February 2013

State Submitting Isolate	Pertactin Protein Deficient, No. (%)	Pertactin Protein Produced, No. (%)	Total
Colorado	6 (67)	3 (33)	9
Connecticut	13 (81)	3 (19)	16
Minnesota	83 (95)	4 (5)	87
New Mexico	4 (100)	0 (0)	4
New York	51 (94)	3 (6)	54
Oregon	68 (79)	18 (21)	86
Vermont	235 (92)	20 (8)	255
Washington	180 (74)	62 (26)	242
Total	640 (85)	113 (15)	753

TABLE 2

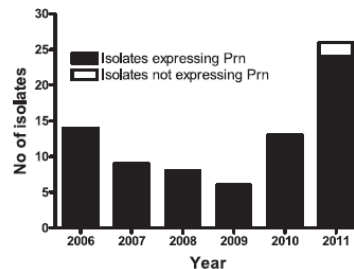
Bordetella pertussis isolates typed by single nucleotide polymorphisms and analysed for pertactin and pertussis toxin production in six European countries, 1996–2012

Country	Period I 1996–2006			Period II 2007–2009			Period III 2010–2012			Periods I–III 1996–2012			
	SNP typed n	Tested for Prn and Ptx production n	Prn deficient n (%)	SNP typed n	Tested for Prn and Ptx production n	Prn deficient n (%)	SNP typed n	Tested for Prn and Ptx production n	Prn deficient n (%)	SNP typed n	Tested for Prn and Ptx production n	Prn deficient n (%)	Total number of strains provided
Denmark	20	0	–	23	23	0 (0)	0	0	–	43	23	0 (0)	43
Finland	38	0	–	16	17	0 (0)	0	0	–	54	17	0 (0)	56
Netherlands	34	82	0 (0)	16	83	0 (0)	4	146	4 (3)	54	311	4 (1)	311
Norway	0	0	–	20	20	5 (25)	0	0	–	20	20	5 (25)	20
Sweden	27	80	0 (0)	25	99	4 (4)	0	8	1 (13)	52	187	5 (3)	197
United Kingdom ^a	20	0	–	18	18	0 (0)	0	0	–	38	18	0 (0)	38
Total	129	162	0 (0)	118	260	9 (3)	4	154	5 (3)	261	576	14 (2.4)	665

6 zemí EU, 1996-2012

2,4%

Finsko, 2006-2011



3%

V současnosti je 3 - 85 % izolátů PRN negativní;

- Bodová mutace
- Inserce nebo delece - selektivní zvýhodnění kmenů bez PRN?
- ODDS infekce pertaktin negativními kmeny bylo vyšší u plně očkovaných ve srovnání s neočkovanými jedinci - tlak vakcín?
- Klinická manifestace PRN+ a PRN- kmeny není odlišná → PRN- nezhoršuje závažnost onemocnění

Vodzak J et al. 2017

	n	production n	genetic n (%)	n	production n	genetic n (%)	n	production n	genetic n (%)	n	production n	genetic n (%)	of strains provided
Denmark	20	0	-	23	23	0 (0)	0	0	-	43	23	0 (0)	43
Finland	0	0	-	0	0	0 (0)	0	0	-	0	0	0 (0)	0
Netherlands	0	0	-	0	0	0 (0)	0	0	-	0	0	0 (0)	0
North Macedonia	0	0	-	0	0	0 (0)	0	0	-	0	0	0 (0)	0
Sweden	0	0	-	0	0	0 (0)	0	0	-	0	0	0 (0)	0
United Kingdom	0	0	-	0	0	0 (0)	0	0	-	0	0	0 (0)	0
Total	20	0	-	23	23	0 (0)	0	0	-	43	23	0 (0)	43

- Studie na myších očkovaných aP vakcínou: PRN- kmeny snadněji kolonizují dýchací trakt než PRN+
- U neočkovaných se tato kompetice neprojeví.

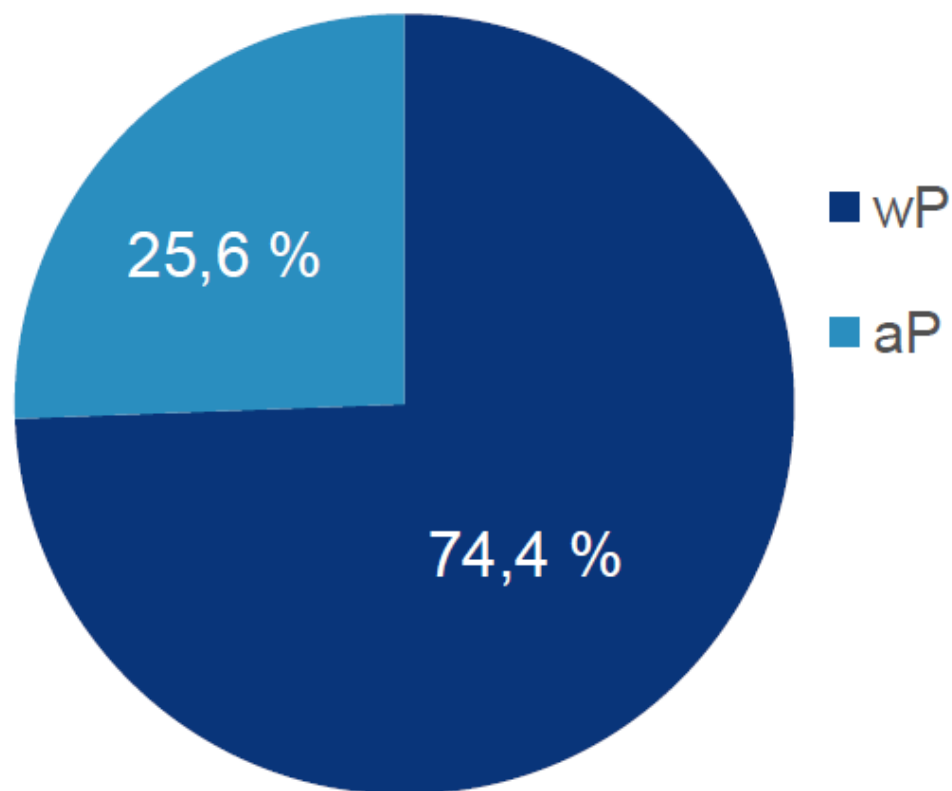
Safarchi A et al. 2015



Distribuce wP a aP pertusové vakcíny ve světě, 2012

podle odhadovaného počtu narozených dětí a očk. kalendářů jednotlivých zemí

Estimated Birth Cohort \pm 133 M



wP nebo aP?

- wP vakcína obsahuje více než 12 odlišných antigenů, stimuluje Th1 lymfocyty, lze očkovat pouze děti
- aP vakcína obsahuje 1 až 4 antigeny, stimuluje smíšenou odpověď Th1/Th2, očkování pro všechny věkové skupiny
- Primární vakcinace wP
 - ✓ **potencuje efektivitu následně podaných dávek aP**
 - ✓ **je spojena s nižším rizikem rozvoje onemocnění než aP**
- **ALE** *Bordetella* species v populaci se mění, neodpovídá vakcinálním kmenům...
 - ✓ **nález *Bordetella pertussis* kmenů, které neexprimují antigen pertactin (Finsko, USA...)**
 - ✓ **kmeny se zvýšenou produkcí pertusového toxinu v populaci (Nizozemí, Austrálie)**

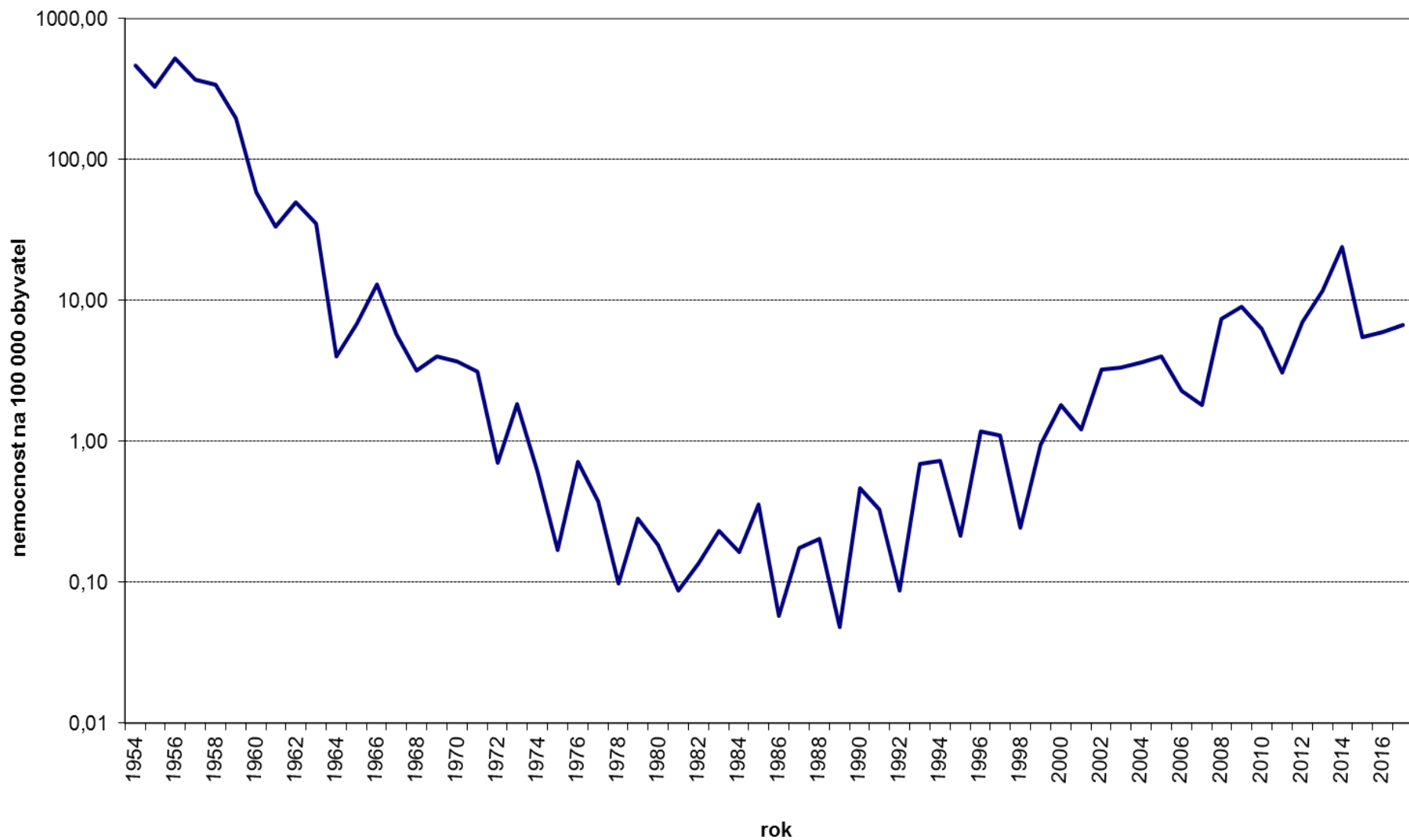
Řešení???...Nová vakcína třetí generace...

**A jaká je epidemiologická situace
v ČR?**

Pertuse, ČR, podle věku

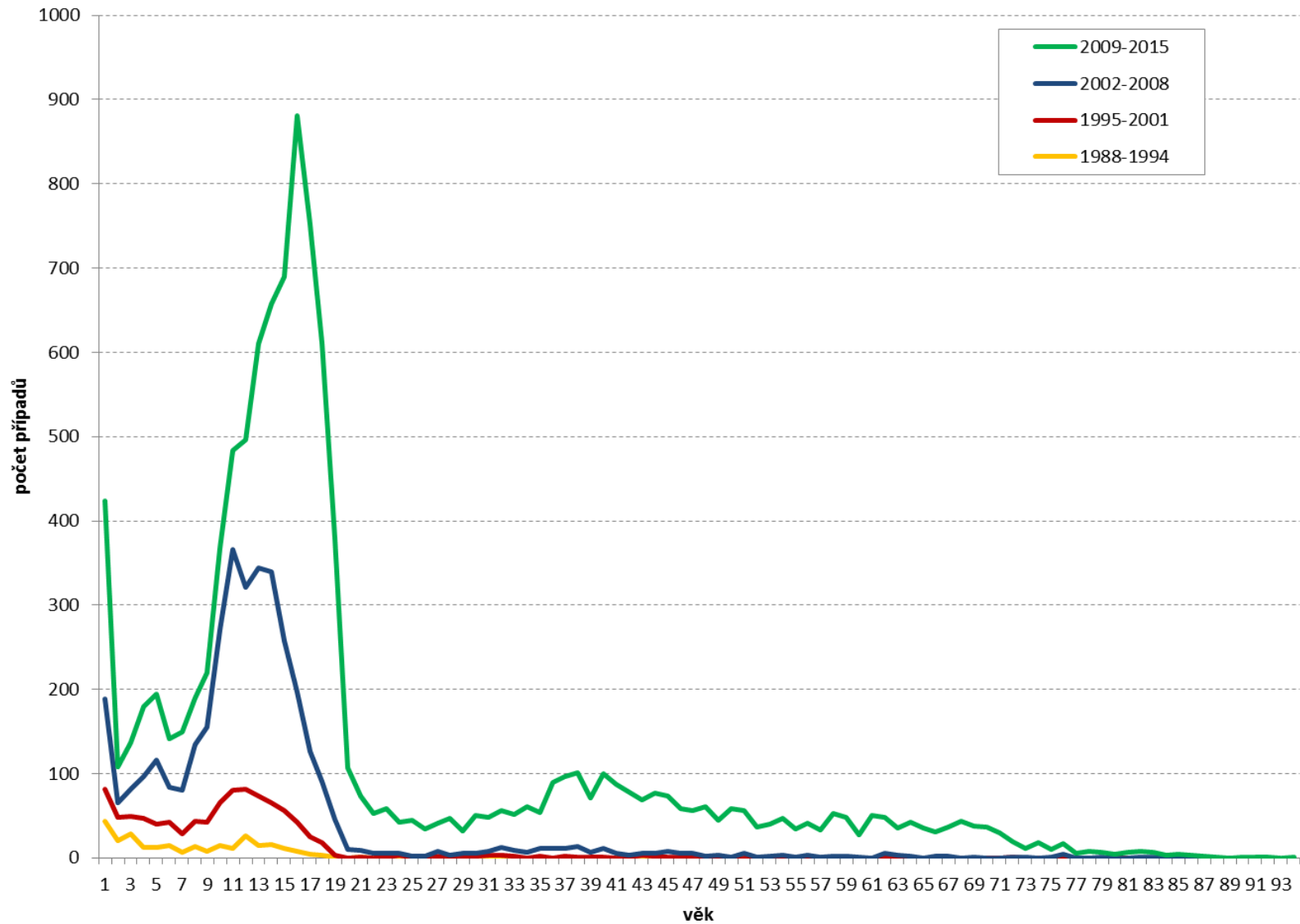
- ➔ **Vývoj od zahájení očkování v r. 1958/1959 - rychle klesající trend nemocnosti**
 - ✓ Z původních desetitisíců případů ročně na 5 - 48 případů - od druhé poloviny 70. let do r. 1992
 - ✓ Většina případů u dětí mladších 3 let
- ➔ **Od r. 1993 vzestupný trend**
 - ✓ Nejvyšší nárůst > 10 let, zejména věková skupina 10 - 14 let
- ➔ **Rok 2012: změna dlouhodobého trendu**
 - ✓ Nejvyšší počet případů registrován ve věkové skupině 15 - 19letých
 - ✓ 75 % hlášených nemocných s pertusí má 5 dávek očkování
 - ✓ Proočkovanosť DTP3 - 99 % (zatím...)
 - ✓ Stoupá počet hlášených nemocných z věkových kategorií ≥ 20 let

Pertuse, 1954 - 2017, ČR, hlášená nemocnost (semilogar.), zdroj: EPIDAT

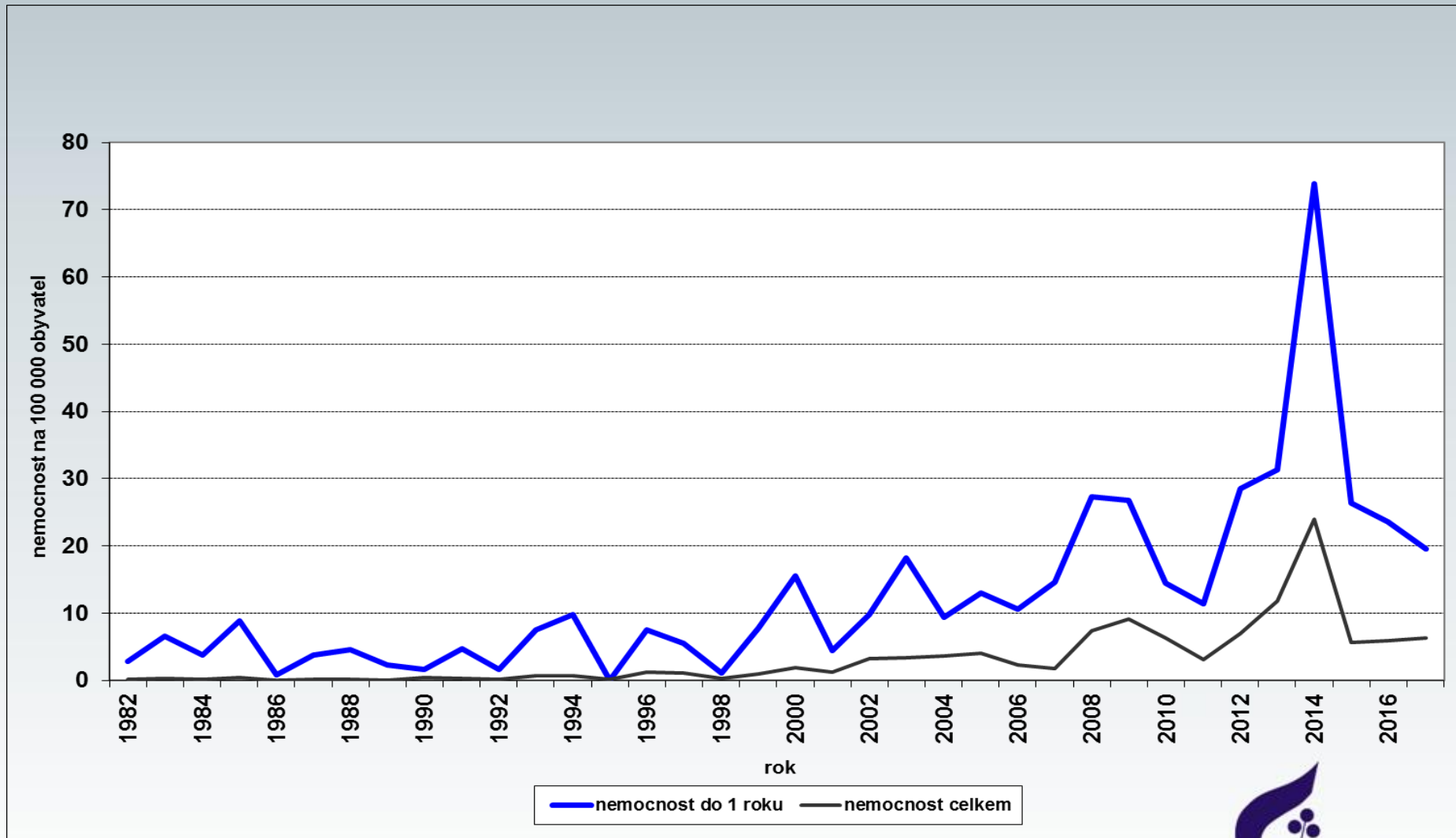


Pertuse, ČR, počty případů, 4 sedmiletá období, 1988-2015

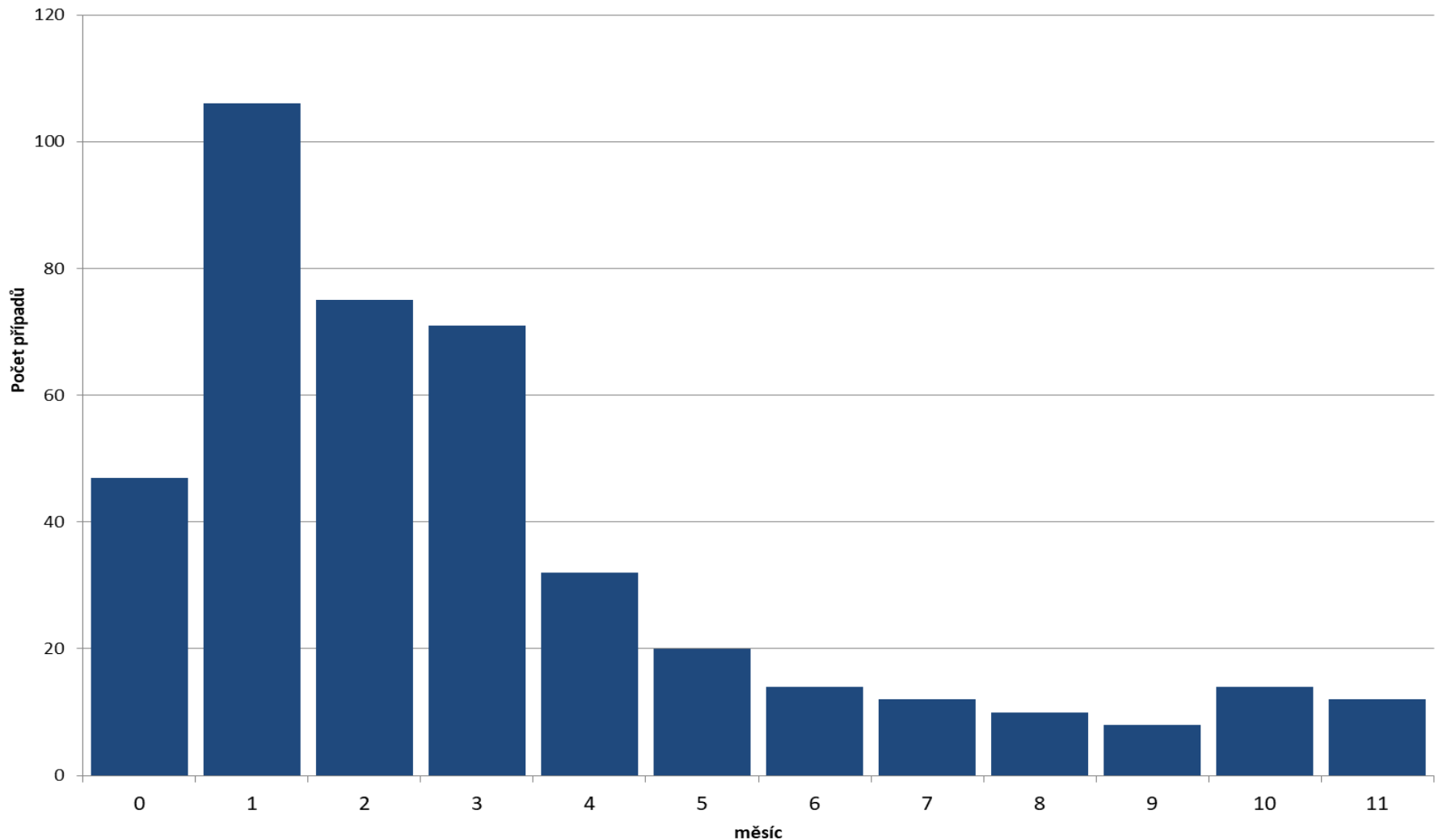
EPIDAT



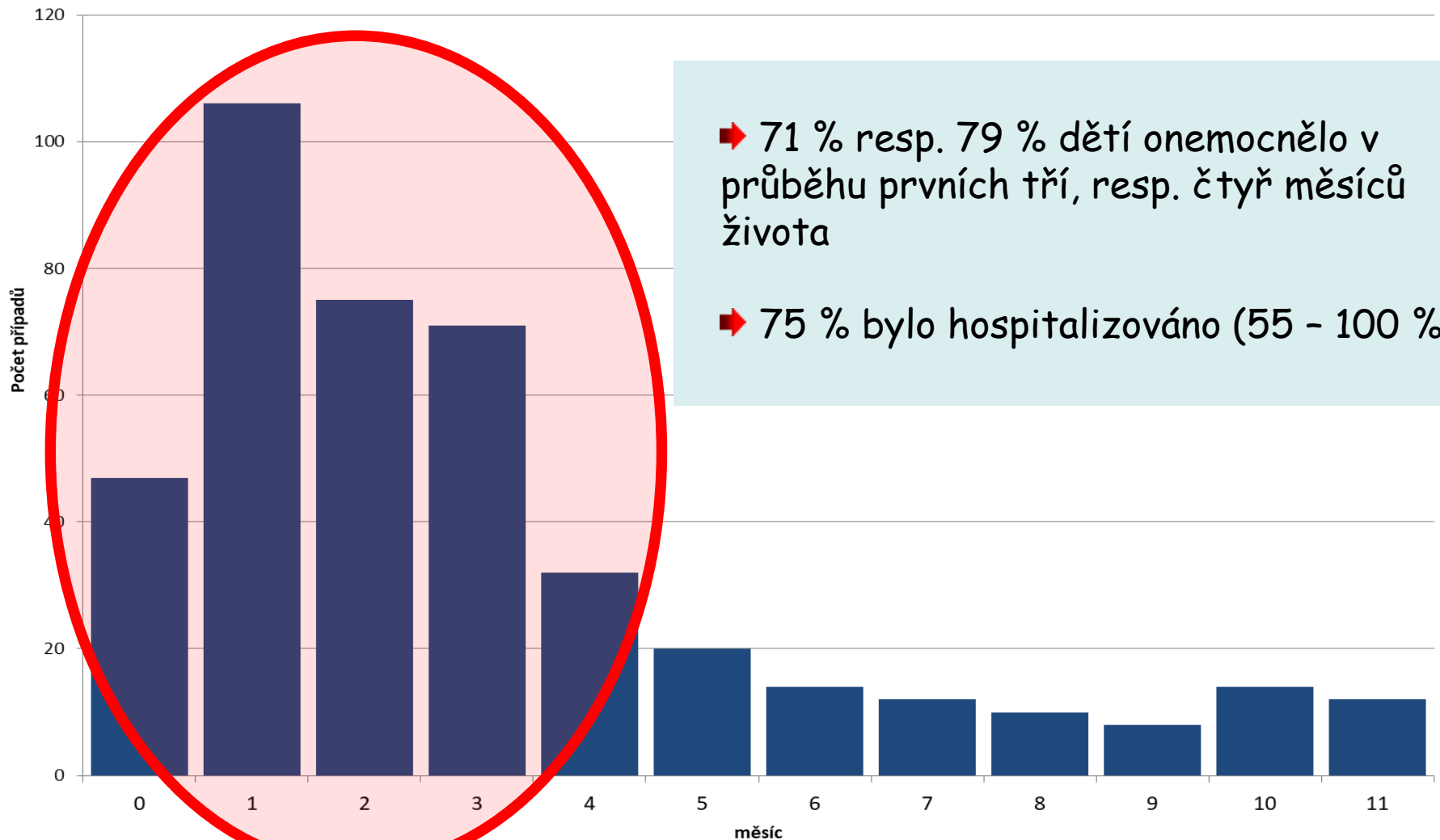
Pertuse, ČR, 1982 - 2017, trend, populace celkem a děti do 1 roku, nemocnost na 100 000 obyvatel (Zdroj: EPIDAT, SZÚ)



Pertuse, ČR, 1997 - 2017, děti do jednoho roku, dovršený věk v měsících v době onemocnění (N = 421)

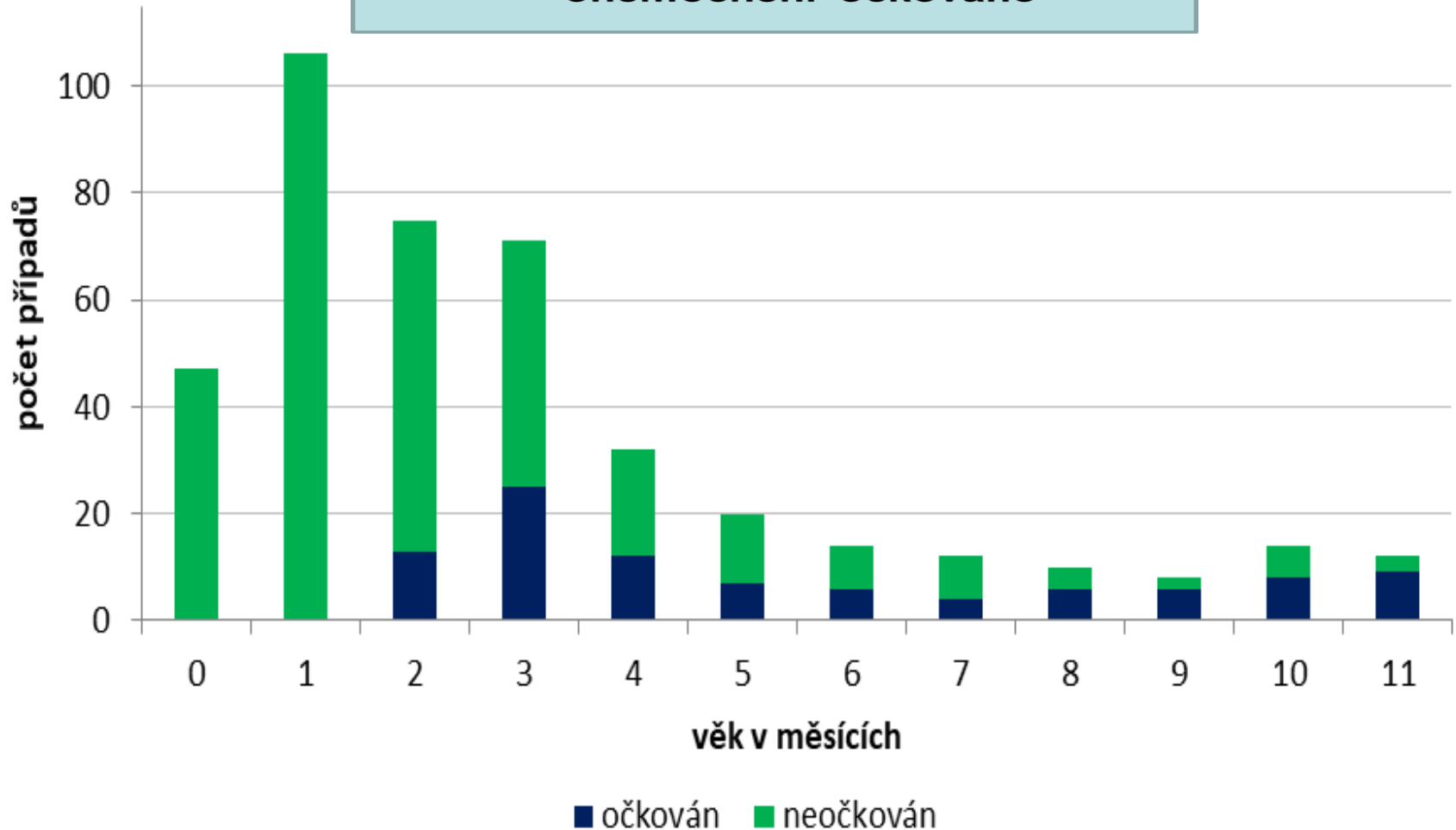


Pertuse, ČR, 1997 - 2017, děti do jednoho roku, dovršený věk v měsících v době onemocnění (N = 421)

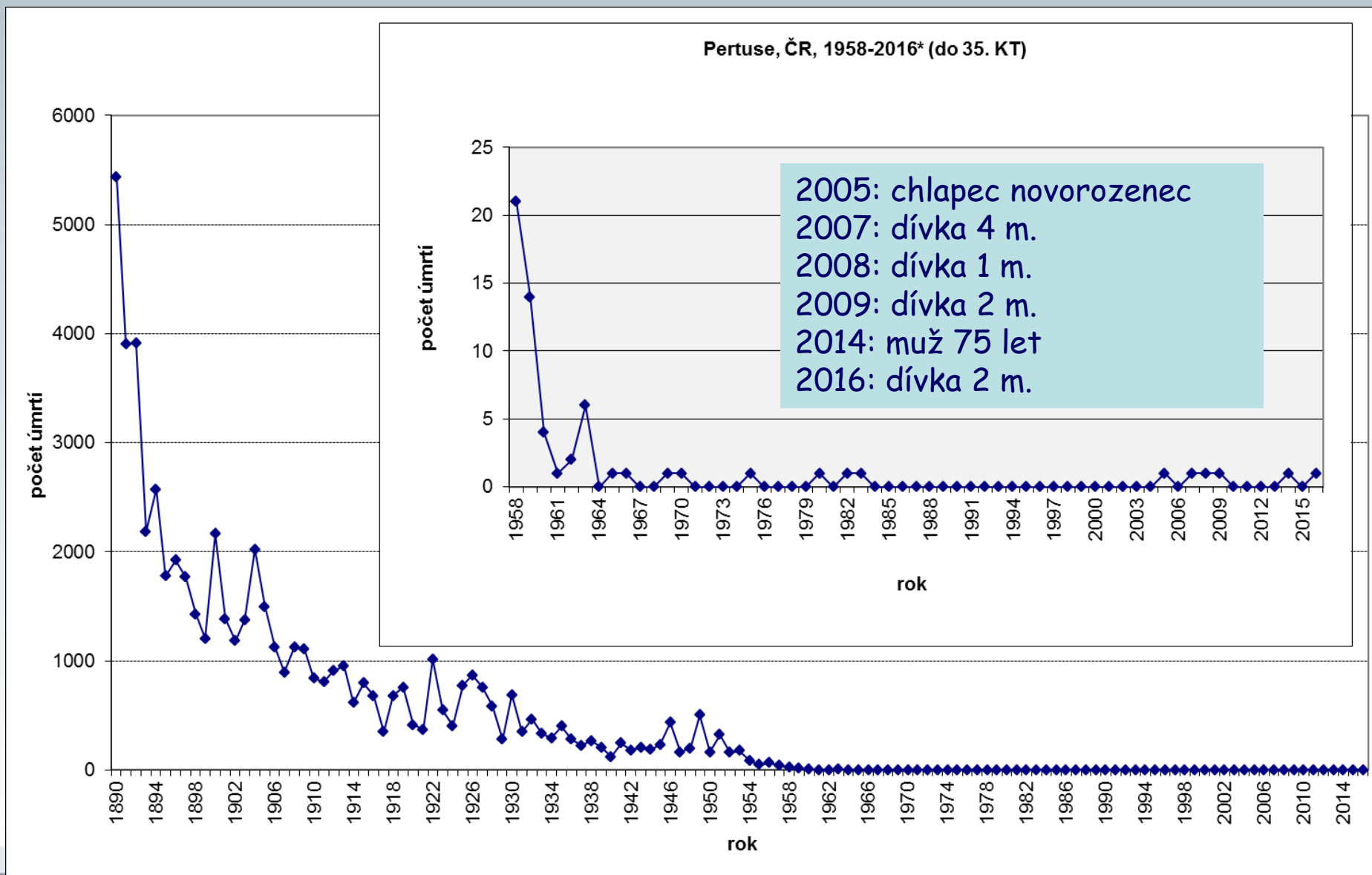


Pertuse, ČR, 1997 - 2017, děti do jednoho roku, očkovací statut v době onemocnění (N = 421)

→ 77 % dětí nebylo v době 1. příznaků onemocnění očkováno



Pertuse, úmrtí, historické země a ČR, 1890-2016, zdroj: EPIDAT, ÚZIS, MUDr. Hynek Pelc



Jak se chránit před onemocněním?

Nejlepší prevencí onemocnění je nechat se očkovat

Coloradská studie:

„Rodiče, kteří odmítnou očkování proti
pertusi u svého dítěte,
tak dítě vystavují až 23x většímu riziku,
že pertusí onemocní,“

Koho očkováním chráníme především?

- ➔ Malé neočkované nebo neúplně očkované děti
 - ✓ Podle WHO až 90 % úmrtí na pertusi jsou děti do 2 let věku - rozvojové země
 - ✓ V rozvinutých zemích umírají děti do 4-6 měsíců života
- ➔ Chronicky nemocné

Nejlepší prevencí onemocnění je nechat se očkovat

- ➔ **Očkování dětí** - součástí povinných nebo doporučených očkovacích kalendářů (wP/aP)
- ➔
- ➔ **Očkování dospívajících** - v některých zemích součást očkovacího kalendáře (Tdap)
- ➔ **Očkování dospělých** - kombinace pertuse, tetanus, záškrt (Tdap/ap?)
 - ✓ přeočkování po 10 letech (možnost spojit s přeočkováním proti tetanu)
 - ✓ „cocoon“ strategie
 - ✓ těhotné
 - ✓ zdravotníci
 - ✓ novorozenci?

Pertuse - program celoživotní ochrany před onemocněním



Očkování novorozenců



Živá nasální vakcína

ČR - Doporučení NIKO 7/2011

http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/narodni-strategie-ockovani-proti-pertusi_5195_1985_5.html

- ➔ **Minimálně jednou v dospělosti** aplikace posilující dávky proti pertusi jako součást kombinované vakcíny proti diftérii, tetanu a pertusi obsahující nízkou dávku antigenu (dTap) všem obyvatelům ve věku do 65 let.
- ➔ **Možnost nahradit přeočkování proti tetanu** aplikací jedné posilující dávky vakcíny proti diftérii, tetanu a pertusi (dTap vakcíny).
- ➔ **Očkování je dostatečně účinné také u osob starších 65 let** a je jim doporučeno, pokud jsou v úzkém kontaktu s dětmi mladšími 12 měsíců věku.

Doporučení Národní imunizační komise (NIKO) pro očkování těhotných žen proti pertusi v ČR, 8.12.2015

Těhotné ženy je doporučeno očkovat jednou dávkou kombinované vakcíny proti pertusi, difterii a tetanu (Tdap, vakcína s tetanickým toxoidem, se sníženým množstvím difterického toxoidu a acelulární pertusovou složkou) během těhotenství, ideálně v třetím trimestru, mezi 28. a 36. týdnem těhotenství.

Ženám, které nebyly očkovány v těhotenství proti pertusi, je doporučeno podání jedné dávky Tdap vakcíny ihned po porodu, aby se minimalizovalo riziko přenosu onemocnění na novorozence.

Registrované očkovací látky, které lze použít pro očkování těhotných žen:

- Adacel, Boostrix

Aplikace vakcíny:

Vakcína je aplikována intramuskulárně do horní části paže (deltový sval).

Záznam o očkování je nutné provést do těhotenského průkazu a do zdravotní dokumentace ženy vedené u praktického lékaře.



Účinnost vakcinace v těhotenství vs. vakcinace postpartum

	Postpartum imunizace	Očkování v těhotenství
Pokles nemocnosti pertusí u kojenců	o 20 %	o 33 %
Pokles hospitalizovaných kojenců	o 19 %	o 38 %
Pokles úmrtí kojenců	o 16 %	o 49 %

Interference mezi aktivní protilátkovou odpovědí dítěte a pasivně přenesenými mateřskými protilátkami („blunting“)

- ➔ Dosud publikováno jen málo studií
- ➔ Do 2 m. věku u dětí očkovaných matek byly zjištěny geometrické titry (GT) tří měřených antigenů (PT, FHA, Prn) signifikantně vyšší než v kontrolní skupině; měsíc po základním očkování byl vyšší jen anti-Prn GT ($p= 0.006$) *Hoang 2016*
- ➔ Děti narozené očkovaným matkám měly po narození a během dvou měsíců signifikantně vyšší GT pro všechny vakcinální antigeny (TT, DT, PT, FHA, Prn); po primární vakcinaci útlum u DT a PT *Maertens 2016*

Interference - souhrn

- ➔ Klinický význam výsledků není známý vzhledem k tomu, že nejsou stanoveny koreláty protektivity/ochranné titry protilátek
- ➔ Cirkulace mateřských protilátek proti pertusi může v prvních měsících života snížit riziko výskytu pertuse, ale mírně zvyšuje riziko onemocnění kvůli tlumení imunitní odpovědi po podání primárních dávek DTaP
- ➔ Potenciální přínos ochrany mateřskými protilátkami u novorozenců převažuje nad potenciálním rizikem posunu onemocnění na kojence a starší děti

Závěr

- Návrat pertuse má největší vliv na kojeneckou populaci - vysoké riziko morbidity a mortality nejmenších dětí
 - ✓ pertusová vakcína pro děti ≤ 2 m. věku není dostupná
 - ✓ protekce nastupuje až po 2. dávce - nejdříve tedy po 4. měsíci života
 - ✓ kojenci jsou závislí na pasivně přenesených mateřských protilátkách
- Cocoon strategie snižuje pertusi u kojenců, ale má svá omezení
- Očkování v těhotenství je účinnější než postpartum vakcinace, chrání kojence, ale nezabrání šíření pertuse v populaci
- Doporučení WHO pro státy s aP vakcinací, July 2014:
 - ✓ Pokračovat v očkování
 - ✓ Zvážit booster dávku
 - ✓ Zavést strategie k prevenci úmrtí nejmenších dětí na pertusi

Strategie do budoucna?

Redukce život ohrožující pertuse u kojenců:
očkovaní v těhotenství kombinované s
cocoon strategií.

Nová vakcína + očkování novorozenců.

„Čekání na Godota...?“



Děkuji za pozornost!

