

Nové přístupy v kontrole vzestupu počtu onemocnění pertusí

Machač J.^{1,2}, Chlíbek R.², Plíšek S.¹

¹Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové

SOUHRN

Pertuse je respirační onemocnění způsobené gramnegativní opouzdřenou bakterií *Bordetella pertussis*. I přes vysokou proočkovanost a zařazování nových dávek přeočkování do očkovacího schématu (podle vývoje epidemiologické situace) zaznamenáváme stoupající incidenci tohoto onemocnění nejen v České republice, ale i v mnoha dalších zemích. Nejohroženější věkovou skupinou jsou především kojenci a v menší míře i novorozenci, kteří často onemocní již před podáním první dávky vakcíny, a průběh onemocnění je u nich často závažný, vyžadující hospitalizaci. Zdrojem nákazy bývají nejčastěji dospělí či adolescenti z okolí kojence, u nichž onemocnění probíhá vzhledem k předchozímu očkování mírněji. Imunita po očkování současnými acelulárními

vakcínami je časově omezená. Lze se důvodně domnívat, že současná hlášená incidence pertuse je významně nižší než skutečná. Z četných prací je patrná mutační změna původce způsobující vyšší patogenitu, ať již zvýšenou produkcí pertusového toxinu či ztrátou některých jeho antigenů. Jednou z možností ovlivnění těchto nepříznivých trendů je vývoj nových účinnějších vakcín založených na nových adjuvans, či zcela nová generace celobuněčných vakcín. Jako účinná se ukazuje také vakcinace těhotných žen ve třetím trimestru gravidity.

KLÍČOVÁ SLOVA:

pertuse – vakcinace – epidemiologie – diagnostika – novorozenci

ABSTRACT

Machač J., Chlíbek R., Plíšek S.: Novel approaches to control the rise in pertussis cases

Pertussis is a respiratory disease caused by the Gram-negative encapsulated bacterium *Bordetella pertussis*. Despite the high vaccination coverage rate and addition of new booster doses to the immunisation scheme (in response to the epidemiological situation), pertussis is on the rise not only in the Czech Republic but also in many other countries. The age groups at highest risk are infants and, to a lower extent, newborns who can get infected before receiving the first dose of vaccine and develop a severe course of the disease, often requiring admission to hospital. The most common source of infection are adults or adolescents from the child's close environment who experience a mild course of

the disease because of the previous vaccination. The immune response induced by the currently available acellular vaccines does not last. It can be reasonably assumed that pertussis has been underreported. Multiple studies have shown mutations in the causative bacterium that confer higher pathogenicity to it, either as a result of enhanced production of pertussis toxin or loss of some antigens. Possible strategies to control these negative trends are to develop novel more effective vaccines using new adjuvants or to use whole-cell vaccines. Maternal vaccination in pregnancy trimester 3 also turned out to be effective.

KEY WORDS:

pertussis – vaccination – epidemiology – diagnosis – newborns

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 65, 2016, č. 2, s. 67–71

ÚVOD

Pertuse je respirační onemocnění způsobené gramnegativní opouzdřenou bakterií *Bordetella pertussis*. Jedná se výhradně o lidské onemocnění. Díky zavedení plošné vakcinace ve 40. letech minulého století došlo k významnému poklesu případů pertuse. Od 90. let 20. století jsme svědky nového vzestupu incidence tohoto onemocnění nejen v České republice, ale i v mnoha jiných zemích po celém světě. Jako pravděpodobné se jeví několik příčin tohoto nepříznivého trendu. Kromě zlepšení diagnostiky onemocnění a zvýšení její dostupnosti zavedením přímého průkazu DNA *B. pertussis* pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) a pokrokem v sérologické diagnostice hraje významnou roli větší povědomí o pertusi mezi lékaři.

Značný podíl na stoupajícím trendu případů pertuse má nahrazení celobuněčných vakcín acelulárními pro jejich nižší reaktogenitu, která je však vykoupena omezenou dobou přetrvávání navozené imunity vůči nákaze. Pertuse již není onemocnění především předškolních dětí. V posledních letech můžeme pozorovat nárůst počtu případů i ve skupině adolescentů a dospělých. Vzhledem k předchozí imunizaci či prodělané pertusi probíhá u nich onemocnění atypicky až asymptomaticky. Jednou z hlavních výzev v souvislosti s tímto onemocněním je vysoká incidence onemocnění u dětí do jednoho roku života, u nichž má pertuse často těžký průběh s rozvojem respirační insuficience a nutností umělé plicní ventilace. Incidence pertuse v této věkové skupině trvale narůstá

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

[1]. Navíc jsou zaznamenávány nové případy úmrtí novorozenců a kojenců v důsledku závažného průběhu pertuse. Účinnou a zdá se, že bezpečnou strategií v prevenci onemocnění v nejnižších věkových skupinách může být očkování ve třetím trimestru gravidity [2].

EPIDEMIOLOGIE A KLINICKÝ OBRAZ

Pro pertusi je typický periodický vzestup incidence ve 3–5letých intervalech. V roce 2014 bylo v České republice prostřednictvím systému EPIDAT hlášeno 2 521 případů pertuse. Incidence činila 24,0 případů/100 000 obyvatel, což je výrazný vzestup výskytu oproti roku 2013 (11,7 případů/100 000). Nejvyšší incidence byla zaznamenána ve věkové kohortě 15–19 roků (197,1 případů/100 000). Ve skupině dětí do jednoho roku věku činila incidence 73,9 případů/100 000. Vzhledem k nízkému věku nedostalo 78 % dětí v této věkové skupině v prvních 3 měsících života první dávku vakcinace [3, 4]. V posledních třiceti letech zemřelo v důsledku pertuse pět lidí. Z toho čtyři děti mladší 6 měsíců života a jeden 75letý muž [3,5]. Podobný trend neodpovídající svou intenzitou výše zmíněné přirozené cyklicitě onemocnění zaznamenáváme i v dalších zemích, a to jak nárůst celkové incidence, tak i nárůst výskytu pertuse u dětí do jednoho roku života. S nepříznivým trendem ve vývoji incidence pertuse se potýkají i země s vysokou úrovní zdravotnictví, jako je Velká Británie, Spojené státy americké či Austrálie. Naopak velmi dobrá situace je ve Skandinávii [6]. Za příčinu je v těchto zemích zvažován přechod z celobuněčné na acelulární vakcínu navozující krátkodobější a méně robustní imunitní odpověď a výkyvy v procentu pokrytí populace očkováním. Přímé srovnání incidencí vzhledem k rozdílným metodám diagnostiky a systému hlášení nelze jednoduše provést.

Inkubační doba onemocnění se pohybuje nejčastěji mezi 7–10 dny [7]. *B. pertussis* produkuje několik toxinů, které jsou zodpovědné za její patogenitu a usnadňují kolonizaci dýchacích cest. Nejvýznamnější z nich je pertusový toxin (PT). PT inhibuje migraci neutrofilů do místa zánětu. Je zodpovědný za typickou výraznou leukocytózu s lymfocytózou v krevním obraze nemocných pozorovanou především u malých dětí. V důsledku stimulace beta buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu pertusovým toxinem dochází u některých nemocných k hyperinzulinémii a následně k významné hypoglykémii [8]. Průběh pertuse se dělí do tří stadií: katarálního, paroxysmálního a rekonvalescentního. Katarální stadium je charakterizované rýmou, slzením a mírným kašlem. Po jednom až dvou týdnech onemocnění kašel zesiluje a onemocnění přechází do paroxysmálního stadia se záchvaty kašle, které typicky trvají déle než 2 týdny. Záchvaty doprovázejí četné komplikace od zvracení, slinění, cyanózy po prolaps rekta a fraktury žeber. Vzácnou komplikací může být rozvoj encefalopatie, nejspíše na podkladě indukce autoimunitní demyelinizace v centrální nervové soustavě produkty *B. pertussis* [9]. V rekonvalescentním stadiu dochází k postupnému zmírnění záchvatů kašle. Jedním z typických příznaků pertuse, který je široce uváděn v literatuře, je kokrhavý zvuk vznikající při nádechu proti uzavřené epiglottis. Ve studii Yarrího et al. se tento příznak vyskytoval u dětí a adolescentů vakcinovaných proti pertusi jen v 6 % [10]. U adolescentů a dospělých má pertuse, především díky vakcinaci, mírnější až asympto-

matický průběh [11]. Dominujícím příznakem v těchto věkových skupinách je především záchvatovitý kašel trvající dva týdny a déle. U dětí do jednoho roku života jsou často záchvaty kašle spojeny se zvracením, apnoí a cyanózou. Děti očkované acelulární vakcínou mají proti neočkovaným mírnější průběh pertuse s kratší dobou trvání kašle [12]. K přenosu infekce dochází kapénkovou cestou. Pro onemocnění je typický vysoký attack rate, pohybující se u kontaktů v domácnosti mezi 70–92 % [13, 14, 15]. Imunita po prodělaném onemocnění není celoživotní. Doba trvání imunity je některými autory odhadována přibližně na třicet let s individuální variabilitou [16]. Zvláště rizikovou věkovou skupinou jsou kojenci do 1 roku věku. Onemocnění pertusi u nich má těžší průběh, který často vyžaduje pobyt na jednotce intenzivní péče [17]. V České republice má tato věková skupina druhou nejvyšší incidenci pertuse v populaci. Jako nejrizikovější se ukazují první tři měsíce života, kdy nemůže být zahájena vakcinace proti pertusi [3]. Ve studii amerických autorů s 264 kojenci, kteří byli infikováni pertusi, se matka ukázala být zdrojem nákazy v 32 %, další členové rodiny potom v 43 %. Více než polovina osob ze zdrojů nákazy (56 %) byli dospělí lidé [18].

DIAGNOSTIKA, LÉČBA A CHEMOPROFYLAXE ONEMOCNĚNÍ

Diagnostický průkaz onemocnění by měl být založen na kombinaci klinických příznaků a výsledků diagnostických metod. Klinické příznaky, na základě kterých lze vyslovit suspekci na pertusi, se liší u různých věkových skupin. Za zlatý standard v diagnostice pertuse je považován kultivační průkaz *B. pertussis* ve výtěru z nazofaryngu. Tato metoda má několik nevýhod, které znemožňují její efektivní využití v každodenní praxi. Především se jedná o senzitivitu této metody, která se snižuje v závislosti na době uplynulé od počátku onemocnění, dále o nutnost užití speciální Bordet-Gengouovy půdy. Výhodou kultivace je možnost další typizace pomocí sérologických či molekulárně biologických metod. Významně vyšší senzitivitu než kultivace má průkaz DNA *B. pertussis* z nazofaryngeálního stěru pomocí PCR. I zde senzitivita klesá s časem uplynulým od začátku infekce. Dobrou senzitivitu vykazuje tato metoda do 3 týdnů od počátku onemocnění [19]. Dospělí vykazují nižší nálož bakteriální DNA v nazofaryngu než děti, což koreluje s mírnějším průběhem u dospělých [20]. K detekci se nejčastěji užívá úsek bakteriálního genomu označovaný jako IS 481. Průkaz pertuse pomocí PCR se jeví jako nejvhodnější diagnostický nástroj především u kojenců. Nejčastěji užívanou diagnostickou metodou je jistě průkaz specifických protilátek v séru. Z množství různých technik stanovení a užívaných antigenů vychází jako nejvhodnější průkaz IgG proti pertusovému toxinu metodou ELISA. Tuto detekční metodu lze uplatnit buď jako tzv. single sérum – založenou na variabilní výšce hraničních hodnot stanovených v IU/ml, nebo klasickým užitím párových sér [21]. Sdružení referenčních laboratoří v Evropské unii Perstrain doporučuje za pozitivní nález průkaz $\geq 100\%$ vzestup hladiny protilátek či jejich $\geq 50\%$ pokles mezi prvním a druhým sérem. Tvorbu imunoglobulinů ve třídě IgG proti pertusovému toxinu nevyvolává jen infekce *B. pertussis*, ale tyto protilátky se tvoří také po očkování acelulární vakcínou obsahující pertusový toxin. To může ovlivnit interpretaci výsledku. Spolehlivá inter-

pretace je možná minimálně jeden rok po očkování touto vakcínou [21].

V terapii pertuse se jako antibiotikum první volby uplatňují makrolidy, především azitromycin a klaritromycin. Nicméně tato antibiotika nemají vliv na zmírnění klinických příznaků onemocnění a jejich role je pouze ve snížení infekciozity nemocného. Dříve používaný erytromycin byl opuštěn pro vyšší výskyt nežádoucích účinků. V literatuře často zmiňovaná souvislost mezi užíváním erytromycinu a rozvojem hypertrofické stenózy pyloru nebyla jasně prokázána [22]. Výhodou azitromycinu je jeho použitelnost pro děti mladší jednoho měsíce věku, ale pouze v případech, kde očekávaný benefit z léčby převáží riziko potenciálních vedlejších účinků. Americkým úřadem pro potraviny a léky (FDA) je z důvodu nedostatku klinických dat azitromycin schválen k užití až od šesti měsíců věku [23]. Terapie by měla trvat alespoň 5 dní, v případě klaritromycinu nejméně 7 dní. Při přecitlivělosti na makrolidy u dětí starších dvou měsíců je antibiotikem volby cotrimoxazol [24]. Wang et al. provedli systematický přehled prací, které testovaly léčiva s potenciálem zmírnit kašel jako hlavní symptom pertuse. Salbutamol, pertusový imunoglobulin a difenhydramin neprokázaly klinickou účinnost [25].

Dalším uplatněním antibiotik je postexpozici profylaxe onemocnění u rizikových skupin. Především u osob žijících ve společné domácnosti. Podle doporučení amerického centra pro kontrolu nemocí (CDC) z roku 2005 je podání profylaxe indikováno u dětí mladších dvanácti měsíců života či lidí, kteří jsou s nimi v kontaktu. Dále u žen ve třetím trimestru gravidity a u osob s rizikem zhoršení preexistujícího chronického onemocnění. Profylaktické podávání antibiotika by mělo být zahájeno do 21 dní od expozice [26]. Dříve byl v této indikaci testován a doporučován především erytromycin [27, 28]. V současné době jsou antibiotika volby azitromycin a klaritromycin, která mají podobnou účinnost, lepší toleranci a nižší riziko nežádoucích účinků než erytromycin [29, 30]. Dávka i doba trvání jsou shodné s léčebným užitím. Při rozhodování o zahájení antibiotické profylaxe je třeba vzít v úvahu věk pacienta, zdravotní stav a typ expozice. Například pacient v rekonvalescentním stadiu pertuse je z hlediska přenosu onemocnění pro své okolí menším rizikem než na počátku onemocnění [31].

Změna původce

Jednou ze součástí dnes používaných acelulárních vakcín proti pertusi je toxin produkovaný *B. pertussis* zvaný pertactin (Prn). Protilátky proti Prn podporují opsonizaci a následnou fagocytózu *B. pertussis* [32]. V posledním desetiletí jsou v Evropě i USA na vzestupu Prn deficientní mutanty [32, 33]. Chybění Prn však neovlivňuje virulenci *B. pertussis* [34]. Za možnou příčinu vzniku těchto mutantů je považována „evoluce“ bakterie, která pod tlakem očkování podporuje rozvoj kmenů s defektním genem pro Prn. Téměř globálního rozšíření (včetně České republiky) dosáhly kmeny bakterie s mutací promotoru pro gen kódující pertusový toxin. Tento promotor je označován zkratkou ptxP3 a postupně nahrazuje kmeny s původní alelou ptxP1. Promotor ptxP3 zvyšuje 1,6krát tvorbu pertusového toxinu a tím i virulenci bakterie [35]. Jasně důkazy o selhání protektivní role očkování po nákaze těmito kmeny však nemáme [36].

Vakcinace

I přes asi 85% pokrytí světové populace třemi dávkami vakcín proti pertusi, která obsahuje také tetanický a difteriový toxoid, onemocní každoročně pertusí asi 40 milionů lidí, z nichž asi 300 000 zemře [37, 38]. Jako jedna z příčin tohoto trendu je zvažováno ukončení používání celobuněčné vakcíny proti pertusi (wP) pro její závažné nežádoucí účinky, jako jsou akutní encefalopatie, horečka, křeče, neutišitelný pláč nebo anafylaktické reakce. Proto byly v 80. letech 20. století vyvinuty méně reaktogenní acelulární vakcíny obsahující purifikované faktory patogenity bakterie *B. pertussis*. Počet složek vakcíny se většinou pohybuje v rozmezí 1–5, v různých poměrech koncentrací u jednotlivých vakcín. Tyto vakcíny se vyznačují velmi dobrou schopností navodit sérokonverzi a lepším bezpečnostním profilem než celobuněčné vakcíny [39]. Navozená imunita u tohoto typu vakcín však není celoživotní, ale v čase klesá. Doba protektivity se pohybuje mezi 4–12 lety [40]. V australské studii bylo zjištěno 3,3krát větší riziko onemocnění pertusí u dětí, kterým byly podány první tři dávky acelulární vakcíny oproti dětem, které byly očkovány celobuněčnou vakcínou [41]. K podobným zjištěním dospěli i autoři ve Spojených státech amerických [42]. Acelulární vakcíny, na rozdíl od dříve používaných celobuněčných vakcín, indukují imunitní odpověď založenou především na Th2 lymfocytech. Tento typ imunitní odpovědi podporuje především tvorbu specifických protilátek. Zároveň dochází pouze k slabé stimulaci odpovědi založené na Th1 lymfocytech, která je u tohoto patogena mnohem výhodnější [43]. Nadějnou cestou k odstranění tohoto nedostatku je vývoj nových adjuvans založených na ligandech Toll-like receptorů (TLR). Tyto receptory se nacházejí na vnější straně membrány imunitních buněk. Nejvýznamnější roli v imunitě proti pertusi hraje TLR 4 reagující s lipopolysacharidy obsaženými na povrchu *B. pertussis*. Tyto lipopolysacharidy jsou součástí celobuněčných vakcín proti pertusi. V experimentech s myšími modely indukovala stimulace těchto receptorů tvorbu prozánětlivých cytokinů a stimulovala imunitní odpověď založenou na Th1 lymfocytech [44]. První fázi klinického hodnocení u lidí prošla celobuněčná intranazální vakcína, obsahující kmen *B. pertussis* s geneticky oslabenou produkcí toxinů (BPZE I). Podstatou účinku vakcíny je simulace přirozené infekce a následný rozvoj slizniční imunity proti tomuto patogenu. Vakcína v I. fázi klinického hodnocení prokázala dobrou imunogenicitu a nízkou reaktogenitu [45].

V České republice se v současné době používá acelulární dvou- či tříložková vakcína v pětidávkovém schématu s aplikací ve třetím, čtvrtém a pátém měsíci života jako součást hexavakcíny. Další dvě dávky se aplikují mezi pátým a šestým, následně mezi desátým a jedenáctým rokem života. Pro přeočkování u osob již očkováných proti pertusi se používají vakcíny se sníženým obsahem antigenů (Tdap) [46].

Většina v současnosti užívaných vakcinačních strategií je zaměřena na ochranu nejrizikovější věkové skupiny dětí do jednoho roku života. Léta užívanou a v mnoha zemích doporučovanou strategií je tzv. cocooning. Tato strategie je založena na přeočkování blízkých kontaktů novorozence se snahou ochránit ho před nákazou po dobu, než nastoupí protekce po prvních dávkách vakcíny. Ze studií zaměřených na praktické aspekty této strategie se ukazuje jako hlavní faktor snižující její efektivitu malá

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

povědomost kontaktů a rodinných příslušníků o této možnosti a obtížnější praktická realizace [47, 48].

Podle dosavadních poznatků se jako nejvýhodnější ukazuje vakcinace těhotných žen ve třetím trimestru gravidity, především díky zacílení na nejzranitelnější část populace, tedy na novorozence a nedostatečně očkované kojence. Tato očkovací strategie je založena na indukci tvorby protilátek u těhotné ženy, které následně přestupují přes placentu do organismu plodu a poskytují určitou ochranu v prvních měsících života, před zahájením vakcinace proti pertusi. Optimální doba pro přeočkování je podle CDC mezi 27.–36. týdnem gravidity [49]. V britské studii zahrnující děti mladší 2 měsíců měla aplikace pertusové vakcíny v tomto časovém rozmezí až 90% efektivitu v zabránění přenosu infekce [50]. Naproti tomu vakcinace v rané fázi gravidity či těsně (do 7 dnů) před otěhotněním neindukuje dostatečný titer protilátek v krvi novorozence [51]. Obava ze snížené tvorby specifických protilátek proti pertusi po očkování u kojenců matek očkovaných v graviditě, se zdá být málo pravděpodobná [52].

Současné studie hodnotící efektivitu různých vakcinačních strategií jsou ve velké většině založené na matematických modelech. Tyto modely operují s proměnnými, které jsou ale spíše odhady než reálně podložená data. Jedná se například o vliv kolektivní ochrany, či odhad skutečné incidence pertuse [53, 54, 55]. Lee et al. na základě jednoho z těchto modelů považují za nákladově efektivní očkování dospělých proti pertusi při incidenci 120 případů/100 000 obyvatel [53]. Přeočkování proti pertusi v dospělosti je zavedeno například v Rakousku, Německu či Francii [56]. Při současných odhadech reálné incidence pertuse a výsledcích matematických modelů lze toto přeočkování považovat za nákladově efektivní řešení. Česká vakcinologická společnost ve vydaném Očkovacím kalendáři pro dospělé doporučuje přeočkování proti pertusi alespoň jedenkrát v dospělosti kombinovanou vakcínou (Tdap) v termínu přeočkování proti tetanu [57]. Oporu v matematických modelech má také strategie očkování blízkých kontaktů novorozenců [58].

ZÁVĚR

Pertuse představuje hrozbu pro lidské zdraví především u dětí do jednoho roku života. Ve srovnání s prevakcinační érou dnes čelíme v mnoha aspektech odlišnému onemocnění, které klade nové nároky na vývoj diagnostických metod, vakcín a strategií jejich použití. Se škodami na lidském zdraví se pojí i nezanedbatelné škody materiální. Díky zlepšující se diagnostice onemocnění a větší povědomosti lékařů máme stále lepší představu o skutečném výskytu onemocnění v populaci. K ovlivnění nárůstu pertuse je třeba důsledně prosazování vakcinačních strategií (cocooning, přeočkování těhotných), které jsou založeny na očkování stávajícími acelulárními vakcínami. Zároveň musí pokračovat vývoj nových vakcín použitelných v nižším věku dítěte či nových typů celobuněčných vakcín a adjuvans spojujících vysokou účinnost, dlouhodobé přetrvávání imunity a nízkou reaktogenitu. S rozvojem těchto moderních vakcín bude zřejmě v budoucnu možné uvažovat o lepší kontrole pertuse, případně její eliminaci až eradikaci [59].

LITERATURA

1. Fabiánová K, Šebestová H, Beneš Č, et al. Trend pertuse u dětí do jednoho roku života v České republice v letech 1997–2013. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2014;63(4):270–277.
2. Donegan K, King B, Bryan P, et al. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*, 2014; 349:4219–4219.
3. Fabiánová K, Zavadilová J, Šebestová H, et al. Syndrom dávivého kašle. Pertuse a paraptuse v České republice v roce 2014 – rozbor epidemiologické situace. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*, 2015; 24(5):172–177.
4. Fabiánová K, Beneš Č, Šebestová H, et al. Pertuse v České republice v roce 2013 – rozbor epidemiologické situace. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*, 2014; 23(3):97–104.
5. Fabiánová K, Beneš Č, Šebestová H et al. Pertuse v ČR v roce 2012 – rozbor epidemiologické situace. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)*, 2013;22(2):55–61.
6. The WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunizations pertussis working group. Background paper, SAGE April 2014 [online][cit. 2015-12-20]. Dostupný na www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf
7. Mattoo S, Cherry JD. 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.
8. Snyder J, Fisher D. Pertussis in Childhood. *Pediatr in Rev*, 2012; 33(9):412–421.
9. Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, et al. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci*, 2012;320(1–2):145–148.
10. Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Shepard B, et al. Clinical Manifestations of *Bordetella pertussis* Infection in Immunized Children and Young Adults. *CHEST*, 1999;115(5):1254–1258.
11. Barlow RS, Reynolds LE, Cieslak PR, et al. Vaccinated Children and Adolescents With Pertussis Infections Experience Reduced Illness Severity and Duration, Oregon, 2010–2012. *Clin Infect Dis*, 2014;58(11):1523–1529.
12. Tozzi AE, Rava L, Ciofi Degliatti ML, et al. Clinical Presentation of Pertussis in Unvaccinated and Vaccinated Children in the First Six Years of Life. *Pediatrics*, 2003; 112(5):1069–1075.
13. Kendrick PL. Secondary familial attack rates from pertussis in vaccinated and unvaccinated children. *Am J Hyg*, 1940;32:89–91.
14. Thomas MG, Lambert HP. From whom do children catch pertussis? *BMJ*, 1987;295 (6601):751–752.
15. Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, et al. Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr*, 1983;103(3):359–363.
16. Wearing HJ, Rohani P, Levin BR, et al. Estimating the Duration of Pertussis Immunity Using Epidemiological Signatures. *PLoS Pathogens*, 2009;5(10): e1000647.
17. De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis Disease Burden in the Household: How to Protect Young Infants. *Clin Infect Dis*, 2010;50(10):1339–1345.
18. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant Pertussis: How to Protect Young Infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23(11):985–989.
19. Cherry JD, Tan T, Wirsing Von Konig CH, et al. Clinical Definitions of Pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*, 2012;54(12):1756–1764.
20. Nakamura Y, Kamachi K, Tozoiyumi-Ajisaka H, et al. Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs: Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. *Clin Microbiol and Infect*, 2011;17(3):365–370.
21. Guiso N, Berbers G, Fry NK, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Europ J Clin Microbiol*, 2011; 30(3):307–312.

22. CDC. Hypertrophic Pyloric Stenosis in Infants Following Pertussis Prophylaxis with Erythromycin – Knoxville, Tennessee. MMWR, 1999;48(49):1117–1120.
23. Zmax® – highlights of prescribing information [online]. [cit. 2015-11-21]. Dostupný na [www: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050797s016lbl.pdf >](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050797s016lbl.pdf)
24. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. MMWR Recommend Rep, 2005; 54(RR-14):1–16.
25. Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough: recommendations from EU reference laboratories. Cochrane Datab Syst Rev, 1996; 30(3):307–312.
26. Dodhia H, Crowcroft NS, Bramley JC, et al. UK guidelines for use of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. J Publ Health Med, 2002;24:200–206.
27. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive bordetella pertussis infection. Pediatrics, 1999;104:e 42.
28. Granström G, Sterner C, Nord E, et al. Use of Erythromycin to Prevent Pertussis in Newborns of Mothers with Pertussis. J Infect Dis, 1987;155(6):1210–1214.
29. Hoppe JE, Eichhorn A. Activity of new macrolides against Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1989;8:653–654.
30. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. Pediatrics, 2004;114:96–101.
31. Fabiánová K. Pertuse a malé dítě v rodině; postexpoziciční profylaxe. Zprávy CEM (SZÚ, Praha), 2012;21(2):50–51.
32. Hellwig SMM, Rodriguez ME, Berbers GAM, et al. Crucial Role of Antibodies to Pertactin in Bordetella pertussis Immunity: recommendations from EU reference laboratories. J Infect Dis, 2003;188(5):738–742.
33. Pawloski LC, Queenan AM, Cassidy PK, et al. Prevalence and Molecular Characterization of Pertactin-Deficient Bordetella pertussis in the United States: recommendations from EU reference laboratories. Clin and Vacc Immun, 2014;21(2):119–125.
34. Bodilis H, Guiso N. Virulence of Pertactin-Negative Bordetella pertussis Isolates from Infants, France. Emerg Infect Dis, 2013;19(3):471–474.
35. Mooi FR, van LOO HM, van GENT M, et al. Bordetella pertussis Strains with Increased Toxin Production Associated with Pertussis Resurgence. Emerg Infect Dis, 2009;15(8):1206–1213.
36. Mills HG, Ross PJ, Allen AC, et al. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? Trends in Microbiol, 2014;22(2):49–52.
37. Global Routine Vaccination Coverage, 2010 [online][cit. 2015-12-20]. MMWR, 2011; 60(44):1520–1522. Dostupný na [www: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6044a3.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6044a3.htm)
38. Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? FEMS Immunol Med Microbiol, 2012;66(2):121–133.
39. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A Controlled Trial of Two Acellular Vaccines and One Whole-Cell Vaccine against Pertussis. NEJM, 1996;334(6):341–349.
40. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. Pediatr Infect Dis J, 2005;24(Supplement):58–61.
41. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, et al. Number and Order of Whole Cell Pertussis Vaccines in Infancy and Disease Protection. JAMA, 2012;308(5):454–456.
42. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with Whole-Cell versus Acellular Pertussis Vaccine. NEJM, 2013;368(6):581–582.
43. Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, et al. Relative Contribution of Th1 and Th17 Cells in Adaptive Immunity to Bordetella pertussis: Towards the Rational Design of an Improved Acellular Pertussis Vaccine. PLoS Pathog, 2013;9(4):e1003264.
44. Banus S, Stenger RM, Gremmer ER, et al. The role of Toll-like receptor-4 in pertussis vaccine-induced immunity. BMC Immunol, 2008;9(1):1–15.
45. Thorstenson R, Trollfors B, Al-Tawil N, et al. A Phase I Clinical Study of a Live Attenuated Bordetella pertussis Vaccine – BPZE1: A Single Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Study of BPZE1 Given Intranasally to Healthy Adult Male Volunteers. PLoS ONE, 2014;9(1):e83449.
46. Grimprel EF, Vonsonnenburg F, Sanger R et al. Combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. Vaccine, 2005;23(28):3657–3667.
47. Frère J, De Wals P, Ovetckine P, et al. Evaluation of several approaches to immunize parents of neonates against B. pertussis. Vaccine, 2013;31(51):6087–6091.
48. Urwyler P, Heiniger U. Protecting newborns from pertussis – the challenge of complete cocooning. BMC Infect Dis, 2014;14(1):397.
49. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 2013;62(07):131–135.
50. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. The Lancet, 2014;384(9953):1521–1528.
51. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of Timing of Maternal Combined Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization and Protection of Young Infants. Clin Infect Dis, 2012;56(4):539–544.
52. Jones CH, Pollock L, Barnett SM, et al. The relationship between concentration of specific antibody at birth and subsequent response to primary immunization. Vaccine, 2014; 32(8):996–1002.
53. Lee GM, Murphy TV, Lett S, et al. Cost Effectiveness of Pertussis Vaccination in Adults. Am J Prev Med, 2007;32(3):186–193.
54. Rie AV, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. Vaccine, 2004;22(23–24):3154–3165.
55. Chlíbek R, et al. Očkovací kalendář pro dospělé – podle věku. [online] [cit. 2015-12-20]. Dostupný na [www: http://www.vakcinace.eu/data/files/ockov_kal_2015.pdf](http://www.vakcinace.eu/data/files/ockov_kal_2015.pdf)
56. Lee GM, Riffelmann M, Wirsing von König CH. Cost-effectiveness of adult pertussis vaccination in Germany. Vaccine, 2008;26(29–30):3673–3679.
57. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. The Lancet Infect Dis, 2011;11(7):557–570.
58. Rie AV, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. Vaccine, 2004;22(23–24):3154–3165.
59. Mills HG, Ross PJ, Allen AC, et al. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? Trends in Microbiol, 2014;22(2):49–52.

Do redakce došlo dne 24. 8. 2015.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Machač

Klinika infekčních nemocí FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581
500 03 Nový Hradec Králové
e-mail: j.machac@centrum.cz