

OSLOVSKI KAŠELJ - EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN PREPREČEVANJE

WHOOPING COUGH - EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PREVENTION

Maja Sočan¹

Prispelo 30.9.2002 - Sprejeto: 25.11.2002

Pregledni znanstveni članek
UDK 616.9

Izvleček

Bordetella pertussis je povzročiteljica oslovskega kašlja, bolezni, ki jo je pred uvedbo cepljenja prebolel skoraj vsak otrok. Cepljenje ali prebolela bolezen ne zagotavljata doživljenske zaščite. Imunost z leti po cepljenju upada, zato z oslovskim kašljem obolevajo mladostniki in odrasle osebe, vendar je pri njih klinična slika blaga in neznačilna. Predstavljajo pa rezervoar za majhne otroke, ki še niso zaščiteni s cepljenjem. Z acelularnim cepivom bi lahko cepili odrasle osebe in s tem zmanjšali prenos na majhne otroke. Rezultati študij so spodbudni. Cepljenje odraslih proti oslovskemu kašlju je izzvalo dober odgovor specifičnih protiteles in ni imelo resnih stranskih učinkov. Pred izdelavo priporočil za cepljenje tega dela populacije pa bo potrebno odgovoriti na številna vprašanja kakor tudi poglobljeno spremljati oslovski kašelj.

Ključne besede: oslovski kašelj, *Bordetella pertussis*, epidemiologija, preprečevanje

Review article
UDC 616.9

Abstract

*In the prevaccine era, virtually every child used to get whooping cough caused by *Bordetella pertussis*. Vaccination or naturally occurring illness does not assure lifelong immunity. Waning immunity in adolescents and adults causes the susceptibility to pertussis but the clinical picture is mild and uncharacteristic. This part of the population represents the reservoir for nonimmunised infants. There is a possibility to vaccinate adults with acellular pertussis vaccine and lower the transmission to small children. The results of the studies using acellular vaccine in adults are promising - regarding the good immune response and low rate of adverse reactions. Before making the recommendation for adult pertussis vaccination programme there are many questions to be answered. The pertussis epidemiology must be monitored intensively.*

Key words: whooping cough, *Bordetella pertussis*, epidemiology, prevention

Uvod

Bordetella pertussis povzroča oslovski kašelj, bolezen, ki poteka posebej težko pri zelo majhnih otrocih. V preteklosti, pred uvedbo cepljenja, je oslovski kašelj prebolel skoraj vsak otrok. Oslovski kašelj je bil takrat eden vodilnih vzrokov smrti zelo majhnih otrok (1). Uvedba cepljenja v 50. letih prejšnjega stoletja je drastično zmanjšala število zbolelih, hospitaliziranih in

umrlih zaradi oslovskega kašlja (2). Še vedno pa obolevajo majhni otroci, ki niso bili popolno cepljeni. Obolevajo tudi necepljeni mladostniki in odrasli ter tisti, pri katerih je od cepljenja minilo že več let, kar pomeni, da *B. pertussis* še vedno kroži v populaciji (3). Klinična slika je pri odraslih lažja in težje prepoznavna, odrasla populacija predstavlja predvsem rezervoar za *B. pertussis*, ki ogroža zelo majhne otroke (3).

Z razvojem nove vrste cepiva proti povzročitelju oslovskega kašlja se je postavilo vprašanje smiselnosti cepljenja mladostnikov in odraslih, kar s starim cepivom, ki je vsebovalo celotno bakterijo, zaradi stranskih učinkov ni bilo mogoče.

V prispevku so predstavljena nova spoznanja o oslovskem kašlju, predvsem o spremenjenih epidemioloških značilnostih, ki narekujejo poglobljeno spremljanje v današnjem času, tudi zaradi novih možnosti pri preprečevanju te bolezni.

Povzročitelj oslovskega kašlja, klinična slika in sodobne diagnostične metode

B. pertussis je po Gramu negativen, pleomorfen bacil. Veže se na migetalčni epitelij dihalnih poti. *B. pertussis* ne prodre pod epitelij in ni invazivna bakterija. Proizvaja številne toksine, kot so pertusis toksin (PT), filamentozni hemaglutinin (FHA), aglutinogene, pertaktin in še druge, katerih delovanje je manj poznano: trahealni citotoksin, endotoksin, toplotno labilen toksin. Ključna za zaščito pred oslovskim kašljem so protitelesa proti PT in FHA (1).

Potek oslovskega kašlja običajno razdelimo na tri obdobja. Prvo obdobje nastopi po približno 10 dni trajajoči inkubaciji in ga imenujemo kataralno obdobje. Bolnik ima nahod, vnetje očesnih veznic, blag kašelj in zmerno povišano telesno temperaturo. Značilen kašelj se pojavi v drugem, paroksizmalnem obdobju (1). Bolnik kašlja v napadih, napadu sledi globok vdih, ob katerem zaradi prehajanja zraka skozi zožene glasilke nastane zvok, ki spominja na riganje. V drugem obdobju bolezni nastopijo zapleti: krči, apnoe, sekundarne bakterijske okužbe, atelektaza, pnevmotoraks, ob kašlju nastanejo subarahnoidalne in intraventrikularne krvavitve, prolaps rektuma, pojavi se dimeljska kila. Največ zapletov je pri dojenčkih do 6. meseca starosti. Po ameriških podatkih je v tem starostnem obdobju 17,3 % dojenčkov imelo pljučnico, 2,1 % krče, 0,5 % encefalopatijo, 0,5 % pa jih je zaradi oslovskega kašlja umrlo (4). V tretjem obdobju oslovskega kašlja se napadi kašlja umirjajo, vendar so lahko prisotni še več mesecev. V celoti traja oslovski kašelj 6 - 10 tednov (1).

Pri odraslih bolnikih okužbo z *B. pertussis* precej bolj težko spoznamo. Poglavitna značilnost je kašelj, ki traja več kot 14 dni in le redko poteka v napadih, značilnih za oslovski kašelj. V študiji, v katero so vključili študente z dlje časa trajajočim kašljem, so primerjali klinične značilnosti tistih, pri katerih je bila okužba z *B. pertussis* dokazana, s tistimi brez potrjene okužbe. Edina razlika je bila, da je bil kašelj pri tistih brez okužbe, statistično značilno večkrat produktiven (5). Število

levkocitov pa je bilo v obeh skupinah bolnikov enako. Oslovski kašelj odraslih lahko spremljajo različni zapleti kot npr: pljučnica, vnetje srednjega ušesa, izguba telesne teže, zlom reber in nepotrebne preiskave kot npr. bronhoskopija (6).

Oslovski kašelj potrdimo z različnimi mikrobiološkimi metodami: osamitev bordetel iz brisa nosno-žrelnega prostora, dokazom antigena ali genoma bordetel z metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) in s serološkimi metodami (1). Vsaka od metod ima določene prednosti in omejitve. **Izolacija bordetel** iz brisa ali aspirata nosno-žrelnega prostora ostaja nedvomno zlati standard. Izolacija je uspešna predvsem v prvem, kataralnem obdobju in v začetku drugega obdobja bolezni. Antibiotično zdravljenje z makrolidi, trimetoprim/sulfametoksazolom, delno in popolno cepljenje, zmanjšujejo uspešnost osamitve (1). **Direktni fluorescenčni test** je hiter, za potrditev okužbe ne potrebujemo živih bordetel, saj dokazujemo le antigen v brisu nosno-žrelnega prostora. Slaba stran testa je navzkrižno reagiranje z drugimi mikroorganizmi, kar zmanjšuje njegovo specifičnost. Zato se vse bolj uveljavlja **verižna reakcija s polimerazo**. Prednost PCR v primerjavi s kulturo je, da je hitrejša, zazna majhno število bordetel, pozitivna je tudi pri zdravljenih z antibiotikom in pri že prej cepljenih osebah. S **serološkimi testi** dokazujemo specifična IgA, IgM in IgG protitelesa. Specifična IgA protitelesa se pojavijo po naravni okužbi, ne pa po cepljenju, vendar jih razvije le polovica okuženih oseb (7). Komerčni ELISA testi temeljijo na dokazu protiteles proti toksinu oslovskega kašlja filamentoznem hemaglutininu in lipopolisaharidu bordetel. Najbolj zanesljiv dokaz okužbe je porast specifičnih protiteles v parnem serumu, kar zmanjšuje uporabnost serologije v klinični praksi. Interpretacija enega povišanega titra pa je, kot vselej pri serološki diagnostiki, problematična in vprašljiva. V seroepidemioloških študijah oslovskega kašlja se pogosto kot značilno povečan titer v smislu sveže ali nedavne okužbe smatrajo titri, ki so za dve do tri standardne deviacije višji od povprečja.

Preprečevanje oslovskega kašlja pri otrocih in odraslih

Oslovski kašelj preprečimo s cepljenjem ali pa z ustrezno antibiotično zaščito po stiku s kužno osebo.

Cepilne sheme so nekoliko različne. Poglavitna razlika je v številu odmerkov, ki jih otroci prejmejo, in vrsti cepiva. Večina držav Evropske unije, ZDA in Kanada uporabljajo acelulamo cepivo proti pertusisu (8, 9). V revnejših, manj razvitih državah pa je v rabi cepivo,

narejeno iz celotne bakterije. Ponekod začno proti oslovskemu kašlju cepiti s cepivom, narejenim iz celotne bakterije in acelularno cepivo uporabljajo le za požitveni odmerek (9). V nekaterih državah otroci prejmejo le tri odmerke cepiva, največkrat prvega v starosti približno 2 mesecev, ki mu sledita še dva, kakor je v programu EPI (Expanded Programme of Immunisation) Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Priporoča se še požitveni odmerek v starosti od 18 mesecev do 4 let. V ZDA že vrsto let cepijo otroke, stare od 4 do 5 let, še s petim odmerkom cepiva, v Avstraliji pa so ga uvedli leta 1997 (10). Cherry meni, da ni nobenih prepričljivih podatkov, ki bi omogočili oceno koristi 5. odmerka v primerjavi s štirimi odmerki (11).

Cepljenje proti oslovskemu kašlju se je v Sloveniji začelo uvajati leta 1959. Do nedavnega smo cepili s cepivom, ki je narejeno iz celotne bakterije (whole-cell vaccine), od leta 1999 uporabljamo acelularno cepivo. Po naši cepilni shemi prejmejo otroci v starosti treh mesecev prvi odmerek cepiva proti oslovskemu kašlju skupaj s cepivom proti davici in tetanusu (DTPa), hkrati pa so cepljeni proti otroški paralizi in *Haemophilus influenzae*. Prvemu odmerku sledita še dva odmerka v presledku od enega do treh mesecev in požitveni odmerek leto dni po končanem bazičnem cepljenju (12). V zadnjih desetih letih je bil delež bazično cepljenih od 89,5 % do 96,8 %, revakciniranih pa od 85,1 % do 93,5 % (12).

Kmalu po uvedbi cepljenja proti oslovskemu kašlju je postalo jasno, da je trajanje zaščite omejeno. V 70. letih so ob epidemiji oslovskega kašlja ugotovili, da je zbolelo 21 % tistih, ki so bili cepljeni v preteklih treh letih, in kar 95 %, če je bil zadnji odmerek pred več kot 12 leti (13). Tudi naravno pridobljena bolezen ne pomeni doživetvske zaščite (14). Nelson je leta 1978 jasno prikazal, da so odrasli izvor oslovskega kašlja pri otrocih (15). Bolezen se razširja tudi v bolnišnicah - iz zbolelega otroka na osebje in na druge hospitalizirane otroke ter odrasle kakor tudi med družinskimi člani (16, 17).

Po uvedbi cepljenja *B. pertusis* v manjši meri kroži med prebivalstvom kot je, zato je manj možnosti za naravno požititev imunosti. Posledica je naraščajoče število mladostnikov in odraslih, ki so sprejemljivi za okužbo. Učinek precepljenosti je bil jasno prikazan v francoski študiji: v regiji, kjer je bila precepljenost s 4. odmerkom (v starosti 16-18 mesecev) slaba, so bili otroci izvor oslovskega kašlja za novorojene otroke, mladostnikom pa je zaščito nudila naravno prebolela bolezen ali naravna požititev imunosti ob okužbi z *B. pertussis*. Nasprotno pa so v regiji, kjer je bila precepljenost dobra, adolescenti in mladi odrasli predstavljali poglavitni vir okužbe za sprejemljive osebe (18).

Čeprav je potek bolezni pri odraslih bistveno blažji, predstavlja oslovski kašelj ekonomsko breme zaradi odsotnosti z dela. Še bolj pomembno pa je, da je okužba, ki se prenese iz matere na novorojenega otroka, ki ga še ne moremo cepiti, lahko usodna. Za zaščito so potrebni trije odmerki cepiva. Cepiti lahko začnemo po 6. tednu starosti, kar pomeni, da dojenček prejme 3. odmerek šele pri štirih mesecih (14). Zato so že v 80. letih začeli razmišljati o možnosti cepljenja oziroma o požitvenih odmerkih v odrasli dobi.

Cepivo, narejeno iz celotne bakterije, ima precej neželenih stranskih učinkov že pri otrocih, starejših od 6 let. Pri odraslih pa je po cepljenju s tovrstnim cepivom stranskih učinkov še precej več. V eni od študij, v kateri so uporabili cepivo, narejeno iz celotne bakterije, je izrazil lokalni stranski učinek imelo kar 97 % odraslih cepljenih oseb (19). V študijah, ki so sledile, so odrasle cepili le z acelularnim cepivom. Število stranskih učinkov se je razlikovalo od študije do študije (20, 21, 22). Pri nekaterih je bilo število odvisno od naraščajoče vsebnosti antigena v cepivu, vendar ne pri vseh. Vzrok za razliko ni jasen. Morda je odvisen od sestave cepiva. Imunost proti tetanusu in davici po cepljenju upada, zato se vsakih deset let priporoča požitveni odmerek s kombiniranim cepivom dT. Najbolj racionalno bi bilo, če se obema cepivoma doda še cepivo proti oslovskemu kašlju. Vprašanje pa je, ali taka sestava ne prinese povečanega deleža stranskih učinkov in manjše učinkovitosti posameznih komponent. Slednje velja predvsem za cepiva, ki so namenjena odraslim, saj so koncentracije antigena v tovrstnih cepivih običajno manjše. V eni od študij so prostovoljci prejeli cepivo, ki je vsebovalo toksoid davice, tetanusa in cepivo proti oslovskemu kašlju. Cepivo proti oslovskemu kašlju je bilo acelularno in je vsebovalo filamentozni hemaglutinin, toksin pertusisa, OMP (outer-membrane protein, zunanjo membransko beljakovino) in aglutinogene v treh različnih koncentracijah: četrtino, polovico in celotno standardno koncentracijo (22). Kontrolna skupina pa je bila cepljena le proti tetanusu in davici. Stranskih učinkov je bilo malo in niso resno motili vsakdanjega življenja preiskovancev. Najbolj pomembna ugotovitev je bila, da ni bilo glede stranskih učinkov bistvenih razlik med preiskovanci, ki so prejeli le dT, in tistimi, ki so prejeli poleg dT še različne koncentracije cepiva proti oslovskemu kašlju. Porast titra specifičnih protiteles po cepljenju ni bil bistveno različen med osebami, ki so prejele različne koncentracije antigenov *B. pertussis*. Po enem letu je bil najvišji titer protiteles proti toksinu pertusisa pri tistih preiskovancih, ki so bili cepljeni s standardnim odmerkom cepiva. Dodatek

cepiva proti pertusisu pa ni imel nobenega vpliva na nastanek protiteles proti davici in tetanusu. Edwardsova je na osnovi rezultatov študije zaključila, da bi uporaba kombiniranega cepiva lahko zmanjšala obolevnost zaradi oslovskega kašlja, število stranskih učinkov pa ne bi bilo večje. Podobne rezultate je dala ena novejših študij (23). Primerjava stranskih učinkov pri cepljenih z enim od naslednjih cepiv: dTpa (manjša koncentracija toksoida *C. diphtheriae* in antigenov *B. pertussis*), dT (manjša koncentracija toksoida *C. diphtheriae*) ali eksperimentalnim cepivom proti oslovskemu kašlju ni ugotovila statistično pomembnih razlik. Monovalentno cepivo je izzvalo najvišjo geometrično sredino koncentracije protiteles proti *B. pertussis* (23).

Ponekod je nekaj časa prevladovalo prepričanje, da je cepivo proti oslovskemu kašlju izrazito reaktogeno tudi v prvem letu starosti in povzroča stranske učinke, ki so v izjemnih primerih celo smrtni. Precepljenost je bila takrat npr. v Veliki Britaniji izrazito nizka in ni presegala 30 %, dokler ni obsežna epidemija v 70-tih letih prepričala predvsem laične pa tudi del strokovne javnosti, da je dobrobit cepljenja nedvomna. Postavilo se je vprašanje, ali bo imunski odgovor in število stranskih učinkov različno pri odraslih osebah, ki niso bile nikoli cepljene v otroštvu, v primerjavi tistimi, ki so že prejeli tri odmerke cepiva. Dve študiji sta ugotovili, da ni nobenih razlik glede stranskih učinkov, niti ni razlik glede porasta koncentracije protiteles (24, 25).

V nedavni študiji, v kateri so primerjali rezultate cepljenja otrok med 10. in 13. letom starosti, ki so prejeli DTPa-IPV ali pa DT-IPV, je bila reaktogenost podobna. Pač pa so bili precej višji postimunizacijski titri protiteles proti toksoidom *C. diphtheriae* in *C. tetani* v drugi skupini. Kljub tej razliki so imeli vsi otroci koncentracijo protiteles proti omenjenima bakterijama nad 0.1 IE/ml pred in po cepljenju. Vrednosti titra protiteles proti otroški paralizi pa se niso razlikovale (26).

Že pred nekaj leti so se na Nizozemskem ob izrazito povečanem številu primerov oslovskega kašlja vprašali, ali cepivo, ki ga uporabljajo, nudi ustrezno zaščito proti sevom *B. pertussis*, ki krožijo med populacijo. Ugotovili so, da obstaja določena antigenska različnost med kliničnimi izolati in sevi, ki so vključeni v nizozemsko cepivo. Razlika je bila opazna pri dveh površinskih beljakovinah, pertaktinu in toksinu pertusisa (27). Tako neskladje znižuje učinkovitost cepiva. Raziskovalci so zato izpostavili možnost, da je ob dobri precepljenosti na Nizozemskem (približno 96 %) neskladnost med cepilnim sevom in tistimi, ki krožijo v populaciji, vzrok povečane incidence bolezni (28). Z obsežno epidemiološko raziskavo so izključili možnost, da je bil spremenjen, bolj natančen način

spremljanja oziroma prijave ali pa pogostejša uporaba diagnostičnih testov vzrok za povečano število primerov. Antigensko različnost so zaznali tudi ponekod drugod, kjer se cepljenje že dolgo izvaja, kot npr. na Finskem, ZDA in v Italiji (28). Omenjene spremembe narekujejo stalno spremljanje epidemiologije oslovskega kašlja kot tudi genetsko analizo izoliranih bordetel.

Po doslej zbranih podatkih za cepljenje mladostnikov in odraslih proti oslovskemu kašlju ni ovir, saj so stranski učinki v sprejemljivih mejah, porast koncentracije specifičnih protiteles je dober. Protitelesa proti toksinu pertusisa, pertaktinu in fimbrijam so najverjetneje zaščitna (29). Vprašljivo pa je, kako visoka koncentracija protiteles nudi zaščito. Analiza celično posredovanega imunskega odgovora bi omogočila boljše razumevanje imunološkega odgovora po oslovskem kašlju (23). Poleg omenjenega pa je odprtih še vrsta vprašanj, ki jih je potrebno v največji možni meri razrešiti pred uvedbo cepljenja odraslih. Kakšni so možni presledki med poživitenimi odmerki, ni znano. Vprašljivo je tudi, ali je smiselno cepiti čim večji del populacije in ustvarjati dobro kolektivno imunost. Nekateri predlagajo cepljenje t. i. skupin z večjim tveganjem - tistih, ki pogosto prihajajo v stik z otroki, npr. matere z majhnimi otroki, zaposleni v vrtcih, šolah, bolnišnicah in podobno. Selektivnost verjetno ni na mestu, ker so »bolj ogrožene skupine« slabo opredeljene. Nejasnost je, kako vpliva cepljenje na preprečevanje prenosa *B. pertussis* (29).

Ne nazadnje pa je veliko vprašanje, kako doseči odraslo populacijo. Cepljenje mladostnikov, ki so še v srednji šoli, predstavlja manjši logističen problem, saj se cepivo lahko doda rednemu programu cepljenja proti tetanusu in davici (14).

Epidemiološke značilnosti oslovskega kašlja v svetu in pri nas

Epidemiološki podatki o oslovskem kašlju so največkrat nepopolni. Čeprav je v številnih državah oslovski kašelj bolezen, ki jo je potrebno prijaviti, je občutljivost takšnega sistema poročanja prav pri oslovskem kašlju izredno nizka. Vzrokov je več.

Kot že rečeno, je klinična slika mladostnikov in odraslih neznčilna in zato ni spoznana kot oslovski kašelj. Če so merila za uvrstitev primera kot oslovski kašelj stroga, kar pomeni, da mora biti primer mikrobiološko potrjen, je občutljivost majhna, specifičnost pa visoka. Kadar so pomembna le klinična merila brez mikrobiološke potrditve, je občutljivost sistema bistveno boljša, specifičnost se zniža. Strebel je ob epidemiji oslovskega kašlja izračunal občutljivost in specifičnost

različnih definicij (30). Definicija sporadičnega kliničnega primera oslovskega kašlja po CDC (Centres for Disease Control and Prevention) ima občutljivost 96 % in specifičnost 35 %. Ta definicija temelji na kliničnih simptomih in ne zahteva laboratorijske potrditve. Definicija potrjenega primera po merilih SZO za študije učinkovitosti cepiva pa zahteva laboratorijsko potrditev ali pa tesen kontakt z mikrobiološko potrjenim primerom. Razumljivo je, da ima zato SZO definicija nižjo občutljivost (41 %) in precej višjo specifičnost (80 %). Dobra klinična definicija zahteva spazmodičen kašelj in povečano število limfocitov, vendar je primerna le za otroke (30).

Mikrobiološka potrditev bolezni je zahtevna, kar otežuje epidemiološko spremljanje oslovskega kašlja. Osamitev ni vselej uspešna, zlasti če so kužnine poslani pozno v poteku bolezni. Serološka potrditev zahteva parni serum. Molekularne tehnike pa so drage in zdravnikom pogosto niso dostopne (7). Zato bi bilo laboratorijsko spremljanje še bolj nezanesljivo in nepopolno kot spremljanje, ki temelji na klinični sliki.

Povečano število primerov oslovskega kašlja se še vedno pojavlja v nekajletnih ciklikih, ki se po uvedbi cepljenja niso podaljšali, kar nakazuje, da je cepljenje zmanjšalo število obolelih, obseg prenosa pa se v populaciji ni zmanjšal (5). Še vedno nekoliko več obolevajo ženske kot moški, predvsem med mladimi odraslimi (4). Oslovski kašelj se pojavlja v vseh letnih časih. V obdobju pred uvedbo cepljenja so največ obolevali otroci v starosti od enega leta do petih let. V populaciji, kjer je precepljenost visoka, obolevajo necepljeni ali delno cepljeni dojenčki, ki se večinoma zdravijo v bolnišnici. Po ocenah SZO je smrtnost dojenčkov kot posledica oslovskega kašlja v razvitem svetu 0.04 % in približno 1 % v nerazvitih državah.

V preteklem desetletju v ZDA incidenčna stopnja oslovskega kašlja pri otrocih do enega leta starosti ni porasla, tudi pri predšolskih otrocih se ni bistveno povečala (4). Nasprotno pa se je v letu 1996 na Nizozemskem, ko se je število primerov oslovskega kašlja močno povečalo, štirikrat poraslo število bolnikov, mlajših od enega leta (28). V Avstraliji so ob epidemiji oslovskega kašlja v letih 1996/1997 zabeležili 9 smrtnih primerov med zelo majhnimi otroki (31).

Po ameriških podatkih so največji porast incidence oslovskega kašlja opazovali med šolarji, mladostniki in odraslimi osebami (4). Prvo vprašanje, ki si ga moramo zastaviti, je, ali gre za resnično povečano število, ali gre le za boljše poznavanje bolezni, izboljšane prijave, spremenjenega načina spremljanja, večje uporabe mikrobioloških metod in uvedba novih,

bolj dostopnih testov. Nedvomno je del porasta posledica naštetih dejavnikov. Kako pogost je oslovski kašelj, pa so poskušali ugotoviti z različnimi študijami. V seroepidemiološki študiji, v kateri so merili koncentracijo IgG protiteles proti toksinu pertusisa in filamentoznem hemaglutininu, so našli najvišje vrednosti v starosti od 4-6 let in 13-17 let. Predšolski otroci prejmejo v ZDA, kjer je bila študija narejena, zadnji odmerek cepiva v starosti 4-6 let, zato je ta vrh razumljiv. Drugi vrh pa kaže na okužbo z *B. pertussis* v starostnem obdobju, ko zaščita po cepljenju izzveni (32). V državah, kjer ne cepijo s petim odmerkom, pa je tak vrh pričakovati že prej. Večina raziskovalcev misli, da cepljenje ne prepreči kolonizacije in okužbe, pač pa simptomatsko obliko bolezni. (33). Šestletno serološko spremljanje zdravstvenih delavcev je pokazalo, da so okužbe z *B. pertussis* pogoste, saj je bil porast specifičnih IgA in IgG protiteles proti različnim antigenom *B. pertussis* pri 90 % preiskovancev (34). Raziskovalci so ugotovili, da je okužba z *B. pertussis* pri odraslih pogosta, endemska in običajno ni prepoznana.

V Sloveniji je število primerov oslovskega kašlja pričelo naglo upadati po letu 1959, ko smo pričeli s cepljenjem (slika 1). Na leto je manj kot 100 prijavljenih primerov. Kako pomemben vzrok dlje trajajočega kašlja je *B. pertussis* pri nas, pa ugotavljamo s populacijsko študijo.

Možni načini epidemiološkega spremljanja - definicija primera

Osnova epidemiološkega spremljanja nekega pojava kot npr. primer nalezljive bolezni je definicija (35). V Sloveniji uporabljamo definicijo oslovskega kašlja, ki je praktično enaka definiciji SZO in definiciji sprejeti v Evropski skupnosti.

Klinična definicija primera: bolnik, ki kašlja vsaj dva tedna, kašlju je pridružen vsaj eden od naštetih simptomov: kašelj je v napadih, pridruženo je inspiratorno »riganje«, bruhanje tik po kašlju brez drugega jasnega vzroka.

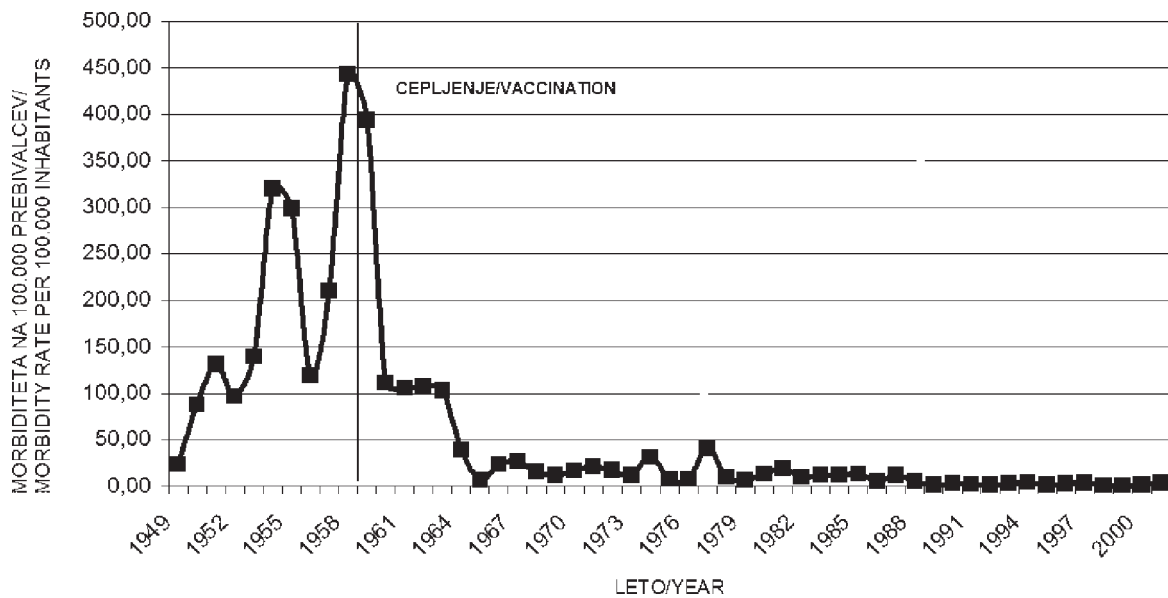
Merila za laboratorijsko potrditev:

- osamitev *Bordetella pertussis*;
- prisotnost genoma *Bordetella pertussis* v nosno-žrelnem prostoru (metoda verižna reakcija s polimerazo);
- porast titra specifičnih protiteles v parnem serumu.

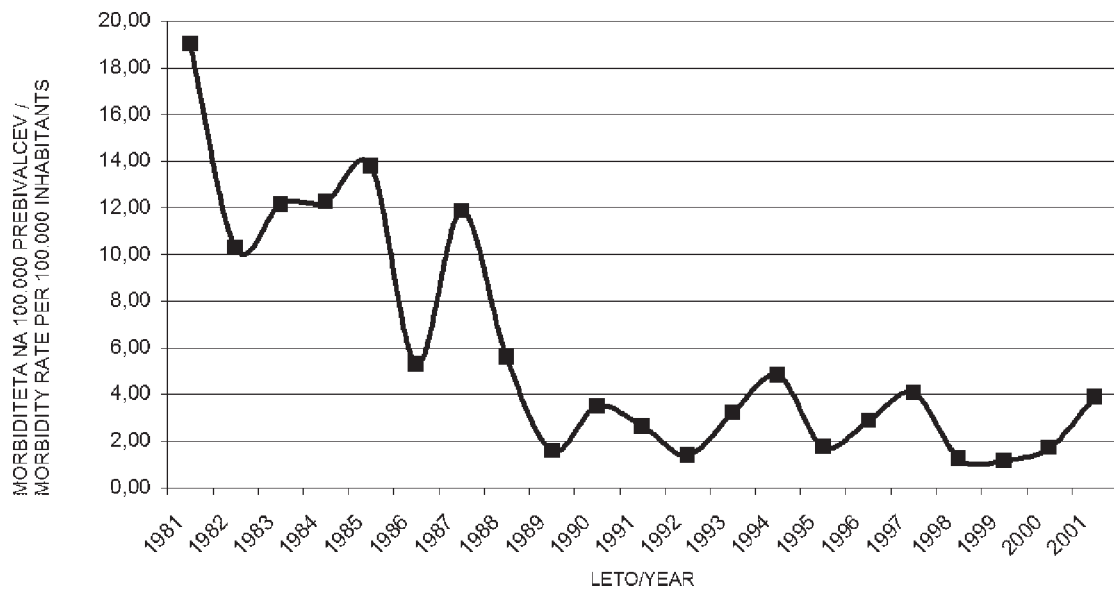
Uvrstitev primera: primer uvrstimo kot kliničen ali laboratorijsko potrjen.

Klinični primer: primer, ki je skladen s klinično definicijo, a še brez laboratorijske potrditve.

Laboratorijsko potrjen primer: primer, ki je skladen s klinično definicijo in je laboratorijsko potrjen.



Slika 1. Incidenčna stopnja prijavljenih primerov oslovskega kašlja v letih od 1949 do 2000 v Sloveniji.
Figure 1. Incidence level of reported cases of whooping cough in Slovenia in the years between 1949 and 2000.



Slika 2. Incidenčna stopnja prijavljenih primerov oslovskega kašlja v letih od 1981 do 2001 v Sloveniji.
Figure 2. Incidence level of reported cases of whooping cough in Slovenia in the years between 1981 and 2001.

SZO predlaga, da se v državah, kjer je precepljenost s tremi odmerki DTP nad 90%, zbirajo podatki o primeru oslovskega kašlja, ki niso združeni. Vsebovati morajo: kodo za identifikacijo primera, datum rojstva, datum začetka bolezni, celotno število prejetih DTP odmerkov, datum zadnjega odmerka, izid bolezni in uvrstitev primera (kliničen, laboratorijsko potrjen). Redno se morajo zbirati tudi podatki o precepljenosti.

Poleg običajnega spremljanja prijavljenih primerov pa je možno vzpostaviti mrežni način spremljanja (sentinel surveillance). SZO predlaga naj se v večjih bolnišnicah, kjer je diagnosticiranje pertusisa lažje dostopna, zbere ob primeru oslovskega kašlja nekaj več podatkov, predvsem o primerih, ki so v epidemiološki povezavi s hospitaliziranim bolnikom, in o mikrobiološki potrditvi primera.

Podatke, ki jih predlaga SZO za spremljanje prijavljenega primera oslovskega kašlja, in podatke o precepljenosti v Sloveniji zbiramo že vrsto let. Vsekakor bomo uporabljali evropsko definicijo primera oslovskega kašlja kot zahteva Evropska unija. Druga naloga je izboljšati prijavo, kar pa hkrati zahteva večjo podučnost zdravnikov o poteku oslovskega kašlja pri odraslih in pomenu pravočasnega odkrivanja.

Zaključek

Diagnozo oslovskega kašlja je na začetku bolezni težko postaviti, zato je kemoprofilaksa kot način preprečevanja oslovskega kašlja pri mladostnikih in odraslih v praksi težko izvedljiva. Mikrobiološka potrditev je posebno pri odraslih zahtevna, problematična in ne nazadnje draga. Zato se kot smiselna strategija ponuja cepljenje s poživitenimi odmerki v določenih presledkih. Cilj cepljenja je preprečevanje oslovskega kašlja pri cepljeni odrasli osebi in širjenje bakterije na najbolj občutljivi del populacije, ki ga s cepljenjem še ne moremo zaščititi. Pred izdelavo priporočil za cepljenje odraslih pa bo potrebno opraviti raziskave, ki bodo poskušale ugotoviti prave časovne presledke med poživitenimi odmerki, smiselnost cepljenja žensk v obdobju po porodu, učinkovitost in stroškovno učinkovitost cepljenja določenih skupin prebivalstva itd. Hkrati z raziskavami pa mora potekati neprekinjeno epidemiološko spremljanje oslovskega kašlja in razmislek o načinu, kako doseči dobro precepljenost odrasle populacije.

Literatura

- Cattaneo L, Edwards KM. *Bordetella pertussis* (Whooping Cough). *Sem Pediatr Infect Dis* 1995;6:107-18.

- Hewlett EL. *Bordetella* species. V: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2414-22.
- Gilberg S, Njamkepo E, Du Chatelet IP, 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;3:415-8.
- Güris D, Strebel PM, Bradenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, Wharton M, Livengood JR. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;28:1230-7.
- Morgan Mink CA, Chery JD, Christerson P, Lewis K, Pineda E, Shlian D, Dawson JA, Blumberg DA. A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis* 1992;14:464-71.
- Anon. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-7):1-25.
- Helwig H, Mertsola J, Harvey D et al. Childhood immunisation in the European Union. *Eur J Pediatr* 1998;157:676-80.
- Postels-Multani S, Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Bock HL, Bogaerts H. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection* 1995;23:139-42.
- Hope JE. Update on epidemiology, diagnosis, and treatment of pertussis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:189-93.
- Anon. Use of diphtheria, toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series. *MMWR* 2000;49(RR13):1-8.
- Chery JD. Acellular pertussis vaccines - a solution to the pertussis problem. *J Infect Dis* 1993;168:21-4.
- Kraigher A, Šmon L, Arhar D, Imenšek I, Vrbanec A, Plevelj B. analiza izvajanja imunizacijskega programa in drugih ukrepov za varstvo prebivalstva pred nalezljivimi boleznimi v Sloveniji v letu 2000. *Zdrav Varst* 2001;suppl 6:40-20.
- Lambert HJ. Epidemiology of small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep* 1965;80:1510-2.
- Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for considerations. *Vaccine* 2002;20:641-6.
- Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants: the role of adults as reservoirs of infection. *AJDC* 1978;132:371-3.
- Kurt TL, Yaeger AS, Guennette S, Dunlop S. Spread of pertussis by hospital staff. *JAMA* 1972;221:264-7.
- Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E, Viljanen MK. Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr* 1983;103:359-63.
- Grimprel E, Baron S, Levy-Bruhl D, et al. Influence of vaccination coverage on pertussis transmission in France (letter). *Lancet* 1999;354:1699-1700.
- Linnemann CC Jr, Ramundo N, Perlstein PH, Minton SD, Engelder GS. Use of pertussis vaccine in an epidemic involving hospital staff. *Lancet* 1975;2:540-3.
- Rutter DA, Ashworth LAE, Day A, Funnell S, Lovell F, Robinson A. A trial of new acellular pertussis vaccine in healthy adult volunteers. *Vaccine* 1988;6:29-32.
- Ruuskanen O, Noel A, Putto-Laurila A, et al. Development of an acellular pertussis vaccine and its administration as a booster in healthy adults. *Vaccine* 1991;9:117-1.
- Edwards KM, Decker MD, Graham BS, Mezzatesta J, Scott J, Hackell J. Adult immunization with acellular pertussis vaccine. *JAMA* 1993;269:53-6.
- Van de Wielen M, Van Damme P, Joossens E, Fraçois G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTPa) vaccine in adults. *Vaccine* 2000;18:2075-82.
- Schmitt HJ, Mohnike K, Zepp F, Herden P, Hosbach P. Immunogenicity and reactivity of the Biken acellular pertussis vaccine in young adults. *Vaccine* 2000;19:403-8.
- Rothstein EP, Anderson EL, Decker MD et al. An acellular pertussis vaccine in healthy adults: safety and immunogenicity. *Vaccine* 1999;17:2999-3006.
- Begue PC, Grimprel EM, Giovannangeli MD, Abitbol VI. Comparative reactivity and immunogenicity of booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine and diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus vaccine in preadolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:804-9.
- Mooi FR, van Loo IHM, King A. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause of reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001;7:suppl 3:526-8.
- De Melken HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rümke HC, Conyn-van Spanendonck MAE. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observation on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348-57.
- Chery JD, Gombelin J, Heininguer U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illness. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
- Strebel PM, Cochli SL, Fazio KM et al. Pertussis in Missouri: evaluation of nasopharyngeal culture, direct fluorescent antibody testing, and clinical case definitions in the diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis* 1993;16:276-85.
- Williams GD, Matthews NT, Choong RK, Ferson MJ. Infant pertussis death in New South Wales 1996 - 1997. *Med J Aust* 1998;168:281-3.
- Cattaneo LA, Reed GW, Haase DH, Wills MJ, Edwards KM. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. *J Infect Dis* 1996;173:1256-9.
- He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikäinen R, Mertsola J. Outcomes of *Bordetella pertussis* infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis* 1994;170:873-7.
- Deville JG, Chery JD, Christerson PD, Pineda E, Leach CT, Kuhls TL, Viker S. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infection in adults. *Clin Infect Dis* 1995;21:639-42.
- Anon. WHO Recommended Surveillance Standards. Second Edition 1999. World Health Organisation, Geneva.