PERTUSE – ZNOVU SE OBJEVUJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ

PERTUSSIS – RE-EMERGING DISEASE

Kateřina Fabiánová

Státní zdravotní ústav Praha, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Česká republika

ABSTRAKT

Východiska: Očkování proti pertusi v České republice (ČR) bylo zahájeno na konci roku 1958. Proočkovanost se dlouhodobě udržovala na velmi dobré úrovni a hlášeno bylo pouze několik případů ročně. Přesto je v ČR od 90. let minulého století pertuse na vzestupu (re-emerging disease) podobně jako v jiných zemích.

Cíl: Seznámit s aktuální epidemiologickou situací a faktory, které ji ovlivňují.

Metodika: Přehled shrnující publikované studie a články k dané problematice.

Výsledky: Nemocnost pertusí stoupá v zemích nejen ve státech, kde se očkuje acelulární pertusovou vakcínou, ale i tam, kde se používá celobuněčná pertusová vakcína. Zejména v oblastech s dobrou proočkovaností je pozorována změna ve věkové distribuci onemocnění se shiftem do skupiny adolescentů a dospělých. Pertuse je významnou příčinou nemocnosti a úmrtnosti u nejmenších dětí. Acelulární vakcíny jsou považovány za bezpečné, ale přibývá důkazů, že acelulární vakcíny nejsou schopny onemocnění pertusí dostatečně kontrolovat.

Závěry: Pertusi lze předcházet očkováním. Přes vysokou proočkovanost je pertuse považována za znovu se objevující onemocnění. Je nutné zlepšit všechny prvky surveillance včetně časné a správné diagnostiky. Je důležité zavést opatření, která sníží přenos pertuse na nejmenší děti. Vzhledem k nárůstu pertuse v ČR je zejména v populaci ve zvýšeném riziku onemocnění nezbytné udržet i nadále co nejvyšší proočkovanost.

ABSTRACT

Background: Vaccination against pertussis in the Czech Republic (CR) was started at the end of 1958. Vaccination was maintained at a very good level for a long time and only a few cases per year were reported. Nevertheless, in the CR, pertussis has been on the rise (re-emerging disease) since the 1990s, similarly to other countries.

Aim: To get acquainted with the current epidemiological situation and possible factors that affect it.

Methods: An overview summarizing published studies and articles on the issue.

Results: Pertussis is on the rise in countries where acellular vaccine is being vaccinated, but also where whole cell vaccine is used. A change in the age distribution of the disease is observed with a shift to the group of adolescents and adults. Pertussis is a major cause of morbidity and mortality in infant. Acellular vaccines are considered safe, but there is growing evidence that acellular vaccines are not able to adequately control pertussis.

Conclusions: Pertussis can be prevented by vaccination. Despite the high vaccination coverage, pertussis is considered a re-emerging disease. It is necessary to improve all parts of surveillance, including early and correct diagnosis. It is important to put in place measures to reduce the transmission of pertussis to infant. Due to the increase in pertussis in the CR, it is necessary to maintain the highest possible vaccination coverage, especially in the population at increased risk of the disease.

KLÍČOVÁ SLOVA

Pertuse, *Bordetella pertussis*, očkování, celobuněčná a acelulární vakcína, polymorfismus

KEY WORDS

Pertussis, *Bordetella pertussis*, vaccination, whole-cell and acellular vaccine, polymorphism

ÚVOD

Pertuse, z lat. per – velmi, tussis – kašel, těžký kašel, synonyma: černý kašel, dávivý kašel, zajíkávký kašel, stodenní kašel, whoopingh cough, oslovskij kašel, patří mezi závažná bakteriální, vysoce nakažlivá onemocnění respiračního traktu. Zavedení očkování celobuněčnou pertusovou vakcínou (wP) do pravidelného očkovacího kalendáře v 50. letech minulého století snížilo ve světě významně dětskou úmrtnost a nemocnost na pertusi. Pertusi se však nikdy nepodařilo dostat zcela pod kontrolu. Od 80. let dvacátého století narůstá počet případů v USA, Kanadě a Austrálii. Postupně je vzestup hlášené nemocnosti pertusí hlášen i z dalších zemí s dobrou proočkovaností, a to nejen ve státech, kde se očkuje acelulární pertusovou vakcínou (aP), ale i tam, kde se dosud používá celobuněčná pertusová vakcína (1).

V oblastech s dobrou proočkovaností je navíc pozorována změna ve věkové distribuci onemocnění; pertuse už není jen onemocněním dětského věku, ale vyskytuje se u adolescentů i dospělých. Velmi znepokojující je nárůst nemocnosti a úmrtnosti u nejmenších dětí do jednoho roku života (2, 4, 5).

Výsledky molekulární analýzy klinických izolátů původce onemocnění, *Bordetella pertussis*, prokázaly, že v postvakcinačním období se vyskytují nové linie *B. pertussis*, které se mohou šířit i v očkované populaci a které pravděpodobně souvisejí se vzestupem nemocnosti v některých zemích (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Pertuse tak stále zůstává velkým zdravotním problémem nejen ve státech nízkopříjmových, ale i vysoko příjmových na celém světě.

Stručný přehled od historie až současnost vakcínám

Původ onemocnění zůstává nejasný. V raně středověké evropské literatuře nebyl nalezen text popisující onemocnění s příznaky pertuse. První popis onemocnění a záznam o epidemii pertuse se datuje až do 16. století. To spolu s absencí genetické diverzity kmenů *B. pertussis* vede k domněnce, že se onemocnění v lidské populaci objevilo z historického hlediska teprve nedávno a že monomorfní charakter *B. pertussis* je dán celosvětovým rozšířením klonu *B. pertussis* souvisejícím s lidskou migrací (12).

V období před zavedením očkování byla pertuse nejčastějším dětským onemocněním. Svým průběhem a rozvojem možných komplikací byla a je nejzávažnější pro nejmenší, neočkované nebo neúplně očkované děti. Před léčbou antibiotiky byla smrtelnost kojenců do půl roku života 80 – 85 % (13, 14, 15).

V průmyslových zemích dosahovala průměrná roční nemocnost 150 až 200 případů na 100 000 obyvatel, onemocnělo průměrně 80 % dětí do pěti let věku

a osoby starší 15 let tvořily méně než 3 % všech případů (16).

Vývoj očkovací látky proti pertusi byl zahájen již krátce po objevení původce onemocnění na začátku dvacátého století. První generace vakcín proti pertusi, celobuněčné (wP), obsahovaly suspenzi celých usmrcených bakterií *B. pertussis*. Účinné kombinované vakcíny proti záškrtu, tetanu a celobuněčné proti pertusi (DTwP) se začaly používat ve 40. letech dvacátého století a dodnes jsou součástí mnoha očkovacích schémat. V USA bylo po zavedení wP vakcín do rutinního očkování zaznamenáno snížení hlášené nemocnosti ze 157 případů na 100 000 v prevakcinační éře až na <1 na 100 000 v 70. letech 20. století. Používání antibiotik v terapii pertuse a zavedení plošné vakcinace proti pertusi mezi lety 1950 a 1960 vedlo ve světě k rychlému a dramatickému poklesu nemocnosti a úmrtnosti; až o 90 % (17).

Přes viditelný úspěch očkování několik zemí v 70. letech kvůli údajným reakcím po očkování (encefalopatie a úmrtí) zcela přerušilo (Švédsko) nebo výrazně snížilo (Velká Británie, Německo, Japonsko) používání vakcíny s celobuněčnou pertusovou složkou. Pokles proočkovanosti a následné nahromadění dostatečného počtu vnímavých jedinců vedl v těchto zemích během dvou až tří let k rozsáhlým epidemiím pertuse. Proto byly v roce 1981 v Japonsku vyvinuty bezpečnější vakcíny první generace proti záškrtu, tetanu a s acelulární pertusovou složkou (DTaP). Tyto vakcíny byly sice méně reaktogenní, ale jejich účinnost byla nižší než účinnost DTwP vakcín. Od 90. let dvacátého století se zejména v rozvinutých státech začaly používat acelulární pertusové vakcíny (aP) druhé generace, které podle složení obsahují 1 až 5 bakteriálních antigenů: pertusový toxin (PT), pertaktin (Prn), filamentózní hemagglutinin (FHA) a fimbrie 2 a 3 (Fim2 a Fim3). Nahrazení celobuněčných vakcín proti pertusi bezpečnějšími, ale méně účinnými acelulárními vakcínami však postupně během několika let vedlo k velkým epidemiím pertuse (18).

Příčiny návratu Pertuse

Nárůst onemocnění pertusí byl pozorován ještě v období před přechodem z celobuněčných na acelulární pertusové vakcíny, nicméně po zavedení aP vakcín do očkovacích kalendářů počet případů rekordně narostl. Příčiny návratu pertuse sice dosud nebyly plně objasněny, ale je známa celá řada faktorů, které se podílejí celosvětově na nárůstu onemocnění.

Za jeden z hlavních faktorů je obecně považováno postupné vyvanutí imunity po očkování a po onemocnění. Po určité době se tak v důsledku poklesu hladin ochranných protilátek jedinci stávají opět vnímavější

a může u nich dojít k infekci a onemocnění. Například po páté dávce aP vakcíny se pravděpodobnost infekce pertusí (odds ratio) zvyšuje každý rok 1,42x (19). Podobné výsledky potvrdila i case-control studie provedená po největší epidemii pertuse za posledních 60 let v Kalifornii v roce 2010. Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla registrována u dětí ve věku 7–10 let i přes vysokou proočkovanost DTaP vakcínou. S každým rokem, který uplyne od poslední dávky aP vakcíny, se snižuje účinnost vakcíny a zvyšuje pravděpodobnost onemocnění (20).

Na nárůstu případů pertuse má svůj podíl také nižší přirozené „boostrování“, tedy pokles přirozeného posilování imunity po kontaktu s divokými kmeny *B. pertussis* kolujícími v populaci, jak tomu bylo před zahájením očkování (21).

K dalším faktorům se v některých oblastech řadí nízká proočkovanost populace, což potvrdila data ze studie koloradské dětské populace; pokud rodiče odmítají své děti očkovat, vystavují je vysokému riziku infekce pertuse (22).

Na zvýšeném počtu případů se podílí také citlivější a dostupnější laboratorní diagnostika, která umožňuje rychlejší a přesnější stanovení příčiny onemocnění, a to i takových případů, které by dříve zůstaly nediodagnostikovány (23).

Svou roli na zvýšení hlášených případů pertuse hraje i důraz na kvalitní surveillance pertuse včetně zlepšení a zpřesnění hlášení onemocnění dané lepší informovaností odborné a laické veřejnosti o stále častějším výskytu pertuse i u adolescentů a dospělých.

K faktorům, které ovlivňují výskyt pertuse v populaci, se řadí rovněž zkrácení doby trvání imunitní odpovědi indukované po základní a posilovací dávce aP vakcíny v dětství a vyšší počet případů onemocnění u osob plně očkovaných aP vakcínou než u osob částečně nebo plně očkovaných wP vakcínou (24, 25). Pro imunitní odpověď po očkování je velmi důležité, jaký druh vakcíny se použije pro základní očkování (26). Po očkování acelulární pertusovou vakcínou není imunita plně efektivní a titry specifických protilátek klesají rychleji než po aplikaci vakcíny s celobuněčnou pertusovou složkou (27). Samotné složení aP vakcín s malým spektrem antigenů není podle některých studií dostatečné pro navození adekvátní imunitní odpovědi (28).

Oba druhy vakcín se rovněž liší v typu buněčné odpovědi vzniklé po očkování. Po očkování celobuněčnou pertusovou vakcínou je v těle indukována podobná odpověď, jakou vyvolá přirozená infekce *B. pertussis*. Očkování wP navozuje imunitní odpověď zprostředkovanou Th1 a Th17 buňkami (29). Současné používané acelulární vakcíny indukují Th2

a Th17 buněčnou odpověď, ale slabší odpověď Th1. Buňky Th17 sekretují cytokin interleukin IL-17, který hraje zásadní roli v imunitě indukované po acelulárních vakcínách. Optimální ochrana proti *B. pertussis* je však podobná odpovědi na přirozenou infekci a vyžaduje indukci Th1, nikoliv Th2 (30, 31, 32).

Profesor Cherry v roce 2019 na „12th International Symposium on Bordetella“ v Bruselu a následně ve svém článku současnou situaci shrnul následovně: „Očkování DTaP vakcínami vytvořilo kohortu lidí, která se každým rokem zvětšuje a která je více vnímavá k opakovaným infekcím *B. pertussis* než děti očkované DTwP. Nízké množství antigenů v aP vakcínách vede k supresi vázaných epitopů. Tato suprese způsobuje, že všechny děti primárně očkované aP vakcínami („aP kohorta“) budou během svého života vnímavější k pertusi. Snižit tuto vnímavost bude velmi obtížné“ (33).

Navíc, nedávné studie na primátech potvrzují, že aP vakcíny chrání před onemocněním pertusí, ale nezabrání infekci *B. pertussis*. Paviáni očkovaní aP vakcínou byli sice chráněni před závažným průběhem onemocnění, ale stali se infekční a přenášeli infekci na vnímavé kontakty. Tyto studie upozorňují, že současné acelulární vakcíny mohou u očkovaných osob zabránit příznakům onemocnění, ale nezabrání kolonizaci sliznice respiračního traktu a přenosu infekce na další osoby (31,34, 35).

Mezi významné faktory ovlivňující nárůst počtu případů pertuse se řadí také změny nalezené v kolujících klinických izolátech *B. pertussis*, které se liší od kmenů z prevakcinačního období. Polymorfismus popsáný u současných izolátů *B. pertussis* zahrnuje změny v genech, které kódují zásadní faktory virulence; zejména u podjednotky pertusového toxinu A, pertaktinu, tracheálního kolonizujícího faktoru A a u podjednotek pro fimbrie. Některé kmeny *B. pertussis* například neexprimují faktory virulence, dříve považované za nezbytné, a přesto zůstávají infekční. (36).

S klonální expanzí odlišných kmenů *B. pertussis* jsou spojovány nedávné epidemie pertuse ve skandinávských zemích (37).

Očkování tak ovlivnilo genotypovou diverzitu bordetel a vyselektovaly se kmeny, které se liší od kmenů vakcinačních. Například v Nizozemí se původní vysoká genotypová diverzita bordetel snížila hned dvakrát, po zavedení očkování v roce 1960 a podruhé v roce 1980. Byly nalezeny antigenně odlišné kmeny bordetel se změnami povrchových proteinů. U 90 % klinických izolátů z období 1990 – 1996 byly nalezeny kmeny obsahující nevakcinační typ pertaktinu a podjednotky pro pertusový toxin (38). Nárůst nemocnosti

pertusi byl v Nizozemí navíc spojen s více virulentními kmeny *B. pertussis*, u kterých byla nalezena nova alela pro promotor pertusového toxinu zodpovědná za zvýšenou produkci pertusového toxinu (39, 40, 41).

Podobné změny byly popsány i v ČR. Při porovnávání 70 kmenů *B. pertussis*, které byly v rámci surveillance pertuse doručeny do Národní referenční laboratoře (NRL) pro pertusi a difterii v letech 1967–2010 z celé České republiky, byly zjištěny odlišnosti, pravděpodobně dané selekčním tlakem vakcín a zavlečením jiných kmenů na území ČR po otevření hranic v roce 1989. Sekvenací oblastí genomu *ptxP*, *ptxA*, *prnA* a *fim3* u kmenů *B. pertussis* izolovaných v ČR byly potvrzeny změny alelických variant těchto oblastí. Výskyt kmenů nesoucích nové alelické varianty narůstal po roce 1995 na úkor kmenů nesoucích varianty původní a lze je interpretovat jako částečný genetický únik patogenních kmenů *B. pertussis* mimo účinnost pertusových vakcín (42).

V zemích, kde se dlouhodobě používá aP vakcína, byla nedávno popsána vysoká prevalence pertaktin negativních kmenů *B. pertussis*, zejména v USA, Austrálii, Švédsku, Itálii, Norsku, Velké Británii, Francii, Belgii, Finsku, Nizozemí a Japonsku. Frekvence výskytu PRN negativních kmenů v jednotlivých zemích se liší, například v USA dosahuje až 85 %, v Austrálii nad 80 %, ve Švédsku 69 % a v Itálii 55 % (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49), naopak v Dánsku, kde se používala vakcína pouze s pertusovým toxinem, nebyl zachycen žádný indigenní PRN negativní kmen. Lze tedy předpokládat, že dlouhodobé používání aP vakcíny s PRN vede k vyššímu výskytu cirkulujících PRN negativních izolátů (50).

Vztah mezi přítomností pertaktinu a závažností onemocnění u dětí sice nebyl nalezen (51), ale bylo upozorněno na možnou významnou souvislost mezi očkováním a produkcí pertaktinu; pravděpodobnost, že bude hlášeno onemocnění způsobené pertaktin negativním kmenem je větší u očkovaných osob (49).

Pertaktin negativní kmeny mají pravděpodobně v populaci očkované aP vakcínami výhodu. Otázkou je, proč podobné změny nevidíme také u ostatních čtyř pertusových antigenů obsažených v aP vakcínách (52).

Epidemiologická situace v České republice

Na území bývalého Československa dosáhla po 2. světové válce nemocnost pertuse svého maxima v roce 1956, kdy bylo hlášeno téměř 50 000 případů onemocnění; což představovalo nemocnost 520,5/100 000 obyvatel a u nejmenších dětí do jednoho roku života dosahovala nemocnost 3 804, 9/100 000 obyvatel, což znamenalo 6115 hlášených případů onemocnění pertusí. Pravidelné plošné očkování dětí bylo zavedeno v roce 1958. Očkovalo se celkem pěti dávkami kombinované vakcíny proti záškrtu, tetanu a s inaktivovanou celobuněčnou komponentou proti pertusi československé výroby, jejíž složení bylo upravováno podle kmenů *B. pertussis* aktuálně kolujících v populaci. Dětská úmrtnost a nemocnost rychle a výrazně klesala. Z původních desetitisíců případů ročně se výskyt pertuse od druhé poloviny 70. let do roku 1992 pohyboval v rozmezí 5 až 48 případů ročně. Nejméně případů bylo hlášeno v roce 1989, celkem 5 onemocnění (nemocnost 0,05/100 000 obyvatel). Od roku 1993 je

Graf 1 Pertuse, ČR, 1954–2020, hlášená nemocnost (semilogar.)
zdroj: EPIDAT, ISIN

také v České republice pozorován vzestupný trend hlášené nemoci pertusí. V rámci dlouhodobého sledování trendu pertuse jsou zřetelné pravidelně se opakující 2 – 5leté cykly nárůstu a poklesu hlášené nemoci, podobně jako v jiných státech. Tyto epidemické cykly, které na grafech vypadají trochu jako „zuby pily“, svědčí o trvalé přítomnosti bakterie *Bordetella pertussis* v populaci – Graf 1.

Onemocnění pertusí (černým kašlem) bylo považováno za onemocnění dětského věku. Většina hlášených případů pertuse v ČR od druhé poloviny 70. let do roku 1992 byla diagnostikována a evidována pouze u dětí mladších 3 let. Od roku 1993 byla zaznamenána výrazná změna ve specifické nemoci pertuse; od tohoto roku bylo pravidelně nejvíce případů každý rok hlášeno ve věkové skupině 10 – 14letých dětí, nicméně trvalý nárůst nemoci je patrný i ve skupině nejmenších dětí. Trend onemocnění u nejmenších dětí v ČR jasně odráží vývoj onemocnění v celé populaci a potvrzuje, že hlavním a nejčastějším zdrojem onemocnění pro nejmenší děti jsou adolescenti a dospělá populace – Graf 2.

Nemocnost začala postupně narůstat také ve věkových skupinách nad dvacet let, tedy u potencionálních rodičů a prarodičů. S ohledem na velmi vysokou hlášenou nemocnost pertusí ve věkové skupině 10 – 14 let byla v ČR od března 2009 do povinného očkování zařazena šestá dávka (tzv. booster) vakcíny proti pertusi s acelulární pertusovou složkou od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte (spolu se záškrt, tetanem a přenosnou dětskou obrnou). Následně se nemocnost u 10 – 14letých sice snížila, ale došlo k posunu věkové specifické nemoci směrem do vyšších věkových skupin; v roce 2012 se maximum

nemocných posunulo z věkové skupiny 10 – 14 let do věkové skupiny 15 – 19 let.

Pokud porovnáme vývoj počtu případů onemocnění u dětí a adolescentů s výskytem onemocnění v dospělé populaci, zjistíme výrazné změny. Skupina hlášených nemocných s pertusí ve věku 0 – 19 let tvořila do roku 2014 většinu ze všech hlášených případů pertuse. V populaci nad 19 let věku byly v letech 1982 – 2001 každoročně hlášeny pouze sporadické případy, ale již od 90. let minulého století byl zaznamenáván postupný nárůst nemocných. V roce 2015 celkový počet nemocných nad 19 let věku poprvé převýšil počet nemocných ve skupině 0 – 19 let. Během jedenácti let (2010 – 2020) došlo k významnému nárůstu počtu hlášených případů pertuse u osob nad 19 let; z 15,3 % v roce 2010 na 74,9 % v roce 2020 (53).

VÝSTUPY

I přes relativně velmi dobrou proočkovanost je pertuse na vzestupu a v poslední době jsou popisovány i epidemie onemocnění. Původce onemocnění, bakterie *B. pertussis*, se adaptoval na očkovací látku. Zejména díky genetickým změnám v populaci kolujících kmenů bordetel a antigenní odlišnosti vakcinálních kmenů od kmenů kolujících v dané populaci se stává „úspěšnou“ bakterií a pertuse tak nejhůře kontrolovatelným, vakcinací preventabilním onemocněním.

Oba druhy vakcín proti pertusi, aP a wP, mají své limitace; celobuněčné vakcíny reaktogenitu a časté závažné lokální, ale i systémové reakce, acelulární vakcíny neúčinkují tak dobře jako některé celobuněčné vzhledem k jejich krátkodobé protekci a selektivnímu tlaku, kterým potencují vznik nových klonů mimo dosah účinnosti používaných vakcín. Navíc studie

Graf 2 Pertuse, ČR, 1982–2020, nemocnost celková a u dětí do jednoho roku, na 100 000 obyvatel

ukazují, že současné aP vakcíny chrání před onemocněním, ale nikoliv před infekcí *B. pertussis*.

Vakcíny s acelulární pertusovou složkou jsou vyrobeny z antigenů exprimovaných kmeny bordetel, které byly izolovány ještě před zahájením všeobecného očkování. Tyto antigeny se liší od antigenů exprimovaných současně kolujícími kmeny *B. pertussis*. Proto je velmi důležité v rámci surveillance izolovat a dále typizovat cirkulující kmeny *B. pertussis* pomocí metod molekulární epidemiologie a měla by pokračovat genomová analýza cirkulujících izolátů, protože bude přínosem pro kontrolu onemocnění a vývoj vylepšených vakcín a terapeutických strategií.

Pokud nebudou k dispozici nové účinnější vakcíny třetí generace, zůstává nejlepší prevencí proti onemocnění pertusí očkování stávajícími dostupnými vakcínami proti pertusi, buď jako součást pravidelného očkování u dětí nebo jako doporučené očkování u adolescentů a dospělých. Přímý účinek očkování je kombinován s účinkem nepřímým; neočkovaní jedinci jsou chráněni díky snížení rizika infekce. To je základní princip kolektivní imunity a očkovacích programů. WHO v recentních dokumentech věnovaných pertusi doporučuje udržet vysokou proočkovanost a zavést všechna dostupná preventivní opatření, která mohou snížit nemocnost a úmrtnost nejmenších dětí na pertusi. Kromě pravidelného očkování dětské populace WHO doporučuje přeočkování adolescentů a dospělých, dále „cocoon“ strategie, očkování gravidních žen, očkování zdravotníků a očkování novorozenců. Nemělo by se zapomínat, že ke komplexním preventivním opatřením patří také postexpoziční profylaxe.

Vzhledem k trvale zvyšujícímu se trendu pertuse v České republice je nutné a nezbytné pro ochranu nejmenších dětí udržet i nadále co nejvyšší proočkovanost a zavést taková opatření, která by minimalizovala přenos pertuse na neočkované děti. Znamená to důsledně dodržet principy surveillance a co nejlépe využít současné dostupné vakcíny proti pertusi a udržet vysokou proočkovanost populace (54)

REFERENČNÍ SEZNAM

1. WHO. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. Sage April 2014. [online]. [cit. 2015-01-10] Dostupný na [www: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf).
2. Gzyl A, Augustynowicz E, Rabaczko D, Gniedek G, Slusarczyk J. Pertussis in Poland. *Int J Epidemiol*. 2004;33(2):358-65.
3. Fabiánová K, Beneš Č, Kříž B. A steady rise in incidence of pertussis since nineties in the Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*; 2010; 59(1):25-33
4. Da Silva FR, De Albuquerque Navarro BM, L.T. Pinto LA, De-Simone SG. An overview of pertussis reemergence and evidence of its resurgence in Brazil. *Rev Patol Trop*. 2014;43(2): 151-62.
5. Fabiánová K, Šebestová H, Beneš Č, Zavadilová J, Křížová P, Kříž B. Pertussis trend in children under one year of age in the Czech Republic in 1997-2013. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014;63(4):270-7.
6. Hallander HO, Advani A, Donnelly D, Gustafsson L, Carlsson RM. Shifts of *Bordetella pertussis* variants in Sweden from 1970 to 2003, during three periods marked by different vaccination programs. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2856-65.
7. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, de Greeff SC, Diavatopoulos D, Teunis P, Nagelkerke N, Mertsola J. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1206-13.
8. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3 Suppl):526-8.
9. Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HG, Gaastra W, Willems RJ. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun*. 1998;66(2):670-5.
10. Zavadilová J, Lžičarová D, Musílek M, Křížová P, Fabiánová K. Antigenní variabilita kmenů *Bordetella pertussis* izolovaných v letech 1967-2010 v České republice – možné vysvětlení vzestupu onemocnění pertusí? *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2015;64(3):130-8.
11. Mosiej E, Augustynowicz E, Zawadka M, Dabrowski W, Lutyńska A. Strain Variation among *Bordetella pertussis* Isolates Circulating in Poland after 50 Years of Whole-Cell Pertussis Vaccine Use. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1452-7.
12. Locht C. *Bordetella: Molecular microbiology*. Wyomondham, Norfolk: Horizon Bioscience, 2007. p. 289. ISBN 978-1-904933-31-1.
13. Raška K. *Epidemiologie*. 2. vyd. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1954. 611 s.
14. Vysoká-Buriánová B. *Epidemiologie*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1981. 298 s.
15. WHO. Immunization coverage. Fact sheet. Reviewed March 2016. [online]. [cit. 2016-04-02] Dostupný na [www: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/).

16. WHO. Pertussis vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(35):433-60.
17. WHO. Pertussis vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2005;80(4):31-9.
18. Cherry JD. The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines-Mistakes Made and Implications for the Future. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 Sep 25;8(4):334-341.
19. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med.* 2012;367(11):1012-9.
20. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA.* 2012;308(20):2126-32.
21. Guiso N. Bordetella pertussis: why is it still circulating? *J Infect.* 2014;68(Suppl 1):S119-24.
22. Glanz JM, McClure DL, Magid DJ, Daley MF, France EK, Salmon DA, et al. Parental refusal of pertussis vaccination is associated with an increased risk of pertussis infection in children. *Pediatrics.* 2009;123(6):1446-51.
23. Cherry JD, Paddock CD. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(9):1115-23.
24. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1012-19.
25. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med* 2013;368: 581-2.
26. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA* 2012; 308:454-6.
27. Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I, et al. Different T cell memory in pre-adolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. *Vaccine.* 2013;32(1):111-8.
28. Mills KH, Ross PJ, Allen AC, Wilk MM. Do we need a new vaccine to control the re-emergence of pertussis? *Trends Microbiol.* 2014;22(2):49-52.
29. Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KH. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol.* 2012;5(5):485-500.
30. Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A, 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.
31. Warfel JM, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol.* 2013;6(4):787-96.
32. WHO Immunological Basis for Immunizations Series. Module 4: Pertussis. Update 2017
33. Cherry JD. The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines-Mistakes Made and Implications for the Future. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 Sep 25;8(4):334-341.
34. Warfel JM, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol.* 2013;6(4):787-96.
35. Holubová J, Staněk O, Brázdilová L, Mašín J, Bumba L, Gorringe AR, et al. Acellular Pertussis Vaccine Inhibits *Bordetella pertussis* Clearance from the Nasal Mucosa of Mice. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(4):695.
36. Weber C, Boursaux-Eude C, Coralie G, Caro V, Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J Clin Microbiol.* 2001;39(12):4396-403.
37. Elomaa A, Advani A, Donnelly D, Antila M, Mertso J, Hallander H, He Q. Strain variation among *Bordetella pertussis* isolates in Finland, where the whole-cell pertussis vaccine has been used for 50 years. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):3681-7.
38. Kallonen T, He Q. *Bordetella pertussis* strain variation and evolution postvaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(7):863-75.
39. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, de Greeff SC, Diavatopoulos D, Teunis P, Nagelkerke N, Mertsola J. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(8):1206-13.
40. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis.* 2001;7(3 Suppl): 526-8.
41. Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HG, Gaastra W, Willems RJ. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in The Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun.* 1998;66(2):670-5.
42. Zavadilová J, Lžičarová D, Musílek M, Krížová P, Fabiánová K. Antigenní variabilita kmenů *Bordetella pertussis* izolovaných v letech 1967-2010 v České republice--možné vysvětlení vzestupu ne-

mocnosti pertusí? Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2015;64(3):130-8.

43. Barkoff AM, Mertsola J, Guillot S, Guiso N, Berbers G, He Q. Appearance of *Bordetella pertussis* strains not expressing the vaccine antigen pertactin in Finland. Clin Vaccine Immunol. 2012;19(10):1703-4.
44. Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S, et al. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetellae* not expressing pertactin. Clin Microbiol Infect. 2012;18(9):E340-6.
45. Safarchi A, Octavia S, Wu SZ, Kaur S, Sintchenko V, Gilbert GL, et al. Genomic dissection of Australian *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2012 epidemic. J Infect. 2016;72(4):468-77.
46. Lam C, Octavia S, Ricafort L, Sintchenko V, Gilbert GL, Wood N, et al. Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. Emerg Infect Dis. 2014;20(4):626-33.
47. Queenan AM, Cassiday PK, Evangelista A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. N Engl J Med. 2013;368(6):583-4.
48. Pawloski LC, Queenan AM, Cassiday PK, Lynch AS, Harrison MJ, Shang W, et al. Prevalence and Molecular Characterization of Pertactin-Deficient *Bordetella pertussis* in the United States. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(2):119-25.
49. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. Clin Infect Dis. 2015;60(2):223-7.
50. Barkoff AM, Mertsola J, Pierard D, Dalby T, Hoegh SV, Guillot S, et al. Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates: evidence of increased circulation in Europe, 1998 to 2015. Euro Surveill. 2019;24(7):1700832.
51. Clarke M, McIntyre PB, Blyth CC, Wood N, Octavia S, Sintchenko V, et al. The relationship between *Bordetella pertussis* genotype and clinical severity in Australian children with pertussis. J Infect. 2016;72(2):171-8.
52. Ma L, Caulfield A, Dewan KK, Harvill ET. Pertactin-Deficient *Bordetella pertussis*, Vaccine-Driven Evolution, and Reemergence of Pertussis. Emerg Infect Dis. 2021;27(6):1561-1566.
53. Fabiánová K., Zavadilová J., Lenz P., Šebestová H., Kynčl J. Surveillance pertuse a parapertuse v České republice v pandemickém roce 2020. Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2021; 30(9): 276–285.
54. Fabiánová K. Polymorfismus *Bordetella pertussis* a vývoj nových očkovacích látek proti pertusi. Vakcinologie. 2016;10(4)150-154.

KONTAKT NA HLAVNÍHO AUTORA

MUDr. Kateřina Fabiánová, Ph.D.

Státní zdravotní ústav, Centrum epidemiologie a mikrobiologie

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí
Šrobárova 48

100 42, Praha 10

e-mail: katerina.fabianova@szu.cz

tel: +420 267 082 445