

Kedvezőtlen változások a pertussis járványtanában

Budai József

Napjainkban a pertussis mind gyakoribb a serdülők és felnőttek körében; az USA-ban és több ipari államban végzett folyamatos surveillance az esetszám hat-nyolcszoros emelkedését mutatja. Ezekben az országokban a serdülők és a felnőttek két hétnél hosszabban tartó, izgatott köhögéssel járó légúti megbetegedéseiben a B. pertussis etiológiai szerepe akár 10% is lehet. A felnőttkori fertőzés általában enyhébb, atípusos vagy klinikai jelek nélkül zajlik. Mozgó fertőzőforrásként veszélyeztetik a nem teljesen oltott fogékony egyéneket, elsősorban a csecsemőket!

Az utóbbi években a pertussissal kapcsolatban a kórkép szinte valamennyi aspektusát érintő változások mentek végbe. Jelentősen bővültek ismereteink a kórokozóról és a betegség patogenezisééről, s javultak a diagnosztika lehetőségei. A modern oltóanyagok kidolgozása és alkalmazása kedvezően hatott a megelőzésben. Új ismeretek gazdagítják a betegség immunológiáját is. Váratlan és kedvezőtlen események következtek be viszont a pertussis járványtanában és ezzel kapcsolatosan klinikumában is.

Etiológia, patogenezis

A pertussist a *Bordetella* genus alfajai (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii*) okozzák. A kórokozók bonyolult struktúrája sok szempontból tisztázódott napjainkra. A bordetellák számos toxint és virulenciafaktort termelnek, ezek: pertussistoxin (PT), filamentózus hemagglutinin (FHA), extracelluláris adenilát-cikláz toxin (ACT), pertactin (PRN), trachealis citotoxin, hőlabilis toxin, fimbriális adhezi-nek (FIM). A patogenitásban kitüntetett fontosságú a pertussistoxin, ezt csak a *B. pertussis* termeli. A bordetellák közös jellegzetessége a légúti csillószőrös hámsejtek iránti tropizmus. A fertőzéses folyamat kolonizációval indul, majd a nyálkahártya súlyosan károsodik, ennek következtében alakul ki a jellegzetes betegség. Míg korábban a bordetellákat nem invazív ágenseknek tartották, kiderült, hogy mindegyik képes invázióra és túlélésre az epithelialis sejtekben.

A *B. pertussis* kizárólag emberre patogén, a *B. parapertussis* egyes állatokban is kórokozó, nem progresszív, idült pneumoniát hoz létre. A *B. bronchiseptica* gyakori a kölyökkutyák között, bronchopneumóniát okoz (kennel disease), de kisgyermekekre is áterjedhet.

Immunológia

A bordetellák felsorolt komponensei jelen ismeretek szerint nem csupán virulenciafaktorok, hanem egyben protektív antigének is, vagyis az ellenük termelődő antitestek nagy szerepet játszanak az immunitásban. Az újonnan kifejlesztett acelluláris vakcinák (Pa) változó számban és különböző kombinációkban tartalmazzák a felsorolt antigéneket.

A pertussis elleni védetségben a sejt közvetítette immunitás is fontos szerepet játszik. Állatkísérletekben az alapozó oltásokat követően T- és B-memóriasejtek mutathatók ki, és a védetség csökkenő ellenanyagszint mellett is megtartott. A betegség által szerzett infekciós immunitás időtartama mintegy 20 év, a vakcinációs védetség idejét 12 évre becsülik. Az újszülöttek és fiatal csecsemők transzplacentaris, passzív védelme jelentős anyai ellenanyagszint mellett is bizonytalan.

Klinikum

Lefolyás

A pertussis klasszikus formája három szakaszban zajlik le. Típusos esetben egy-két hétig tartó légúti hurutos jelek vezetnek be (*hurutos szakasz*), majd a tünetek egyre súlyosabbá válásával alakul ki a *paroxysmalis köhögés szakasza*. Erre jellemző a négy-hat héten át rohamokban jelentkező, kínzó, izgatott köhögés, a hangos, húzó belégzés, és a rohamot befejező hányás. A tünetek enyhülésével, majd fokozatos megszűnésével zajlik le a *rekonvaleszcens szakasz*.

A laboratóriumi jelek közül kiemelendő a magas fehérvérsejtszám és az extrém lymphocytosis.

A *B. parapertussis* okozta kórfolyamat hasonló, de kevésbé súlyos lefolyású. A nem oly régen – súlyos im-

munkárosodott beteg véréből – izolált *B. holmesii* szintén pertussist okozó ágensnek bizonyult.

Szövődmény

A csecsemők betegségében gyakori az apnoe és az eclampsia, mindkettő heveny életveszélyhelyzet. Légúti komplikáció az akut otitis media; ritkább, de súlyosabb a pneumonia. Ritka az encephalopathia és az agyvérzés is, utóbbi a köhögés okozta fokozott koponyaúri nyomás következménye, halálhoz vezethet.

Oltottak betegsége

A pertussis klinikuma az *oltottak betegségével* bővült. Egyre gyakoribb a korábban oltott serdülők és felnőttek betegsége, ez általában enyhébb vagy atípusos lezajlású. A lefolyás súlyossága a gyermekkori oltás óta eltelt idő hosszától is függ. Meghatározó tünet az elhúzódó, heteken át fennálló kínzó köhögés. Felnőtteknél is jellemző, hogy bármely légúti inger még hosszú ideig pertussishoz hasonló köhögést indít el. Ez a magyarázata, hogy a felnőttek betegségét, némi túlzással, *100 napos köhögés* néven emlegetik. A köhögési rohamok zavarják az éjszakai pihenést, kialvatlanságot okoznak, ezzel csökkentik a munkateljesítményt. A felnőttek esetében rendszerint nincsen hangos, húzó belégzési hang („szamárordítás”), a rohamot befejező hányás viszont gyakori és a pertussis szinte biztos diagnosztikus jelének tekinthető. A felnőttek betegségében hiányozhatnak a vérkép eltérései.

Diagnózis

A diagnózis típusos esetben a klinikai kép alapján is valószínűsíthető. Figyelembe kell azonban venni, hogy a *B. pertussis* mellett számos virális és bakteriális ágens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *adenovírus*) is okozhat hasonló köhögéssel járó tünetegyüttest. A nem *B. pertussis* okozta vagy nem tisztázott etiológiájú, de klinikailag pertussisnak tűnő kórképeket *pertussisszindróma* névvel illetik.

A WHO az alábbi esetdefiníciót alkalmazza pertussisra:

Legalább két hétig tartó köhögés mellett egy tünet megléte szükséges az alábbiak közül:

- rohamokban fellépő, görcsös köhögés,
- húzó belégzési hang,
- köhögést befejező hányás.

Laboratóriumi megerősítés:

- a *B. pertussis* izolálása vagy
- a génszekvenciák kimutatása polimeráz láncreakció (PCR) segítségével.

A kórokozó kimutatása a betegség első néhány hetében az orr-garatúri mintából lehetséges. A tenyésztés-

ses vizsgálat érzékenysége az első két-három hétben is csupán 20–40%, majd fokozatosan csökken. Különösen kicsi az izolálási találat az oltottak esetében és az antibiotikus kezelés megkezdése után. Javítja a helyzetet, ha PCR-vizsgálat végezhető, ezzel a kórokozó kimutatásának valószínűsége a tenyésztéshez képest két-háromszorosára emelkedik. A PCR egyelőre még nem általánosan elterjedt és nem is standardizált eljárás.

A szerológiai vizsgálat is segítséget nyújt a kórismézésben. Az ellenanyagok titerében bekövetkező változások megállapítására optimális a *savópár* vizsgálata, erre azonban az első vérminta levételének rendszeres késedelmé miatt csak ritkán van lehetőség. A mindennapos rutinmunkában a diagnózis tisztázásához általában csak egyetlen, a betegség már előrehaladottabb szakaszából származó savóminta áll rendelkezésre.

A kórok azonosításának lehetőségét számos körülmény is befolyásolja. Meghatározó például, hogy mikor merül fel a klinikusban a pertussis lehetőségének a gondolata, és a kórfolyamat elején vagy csak későbbi szakaszában kér laboratóriumi segítséget. Ez ugyanis eldönti, hogy van-e még lehetőség a kórokozó kimutatására, másrészt azt is, hogy a szerológiában vizsgálható-e savópár vagy csupán a rekonvaleszcens savó titerének a megállapítására van mód. Meghatározó természetesen az is, hogy kellő szintű-e a laboratóriumi háttér felkészültsége és felszereltsége.

Kezelés

Az antibakteriális terápia lehetőségei kizárólag a hurutos szakaszra korlátozottak, ezen túl az antibiotikumok hatástalanok. Jól alkalmazhatók viszont kemo profilaxisra, a kontakt személyek védelmére. Jóllehet, számos antibiotikumot vizsgáltak – ideszámítva az újabb kinolonokat is – a *B. pertussis* (és más bordetellák) elleni hatást illetően, terápiás arany standardnak változatlanul a makrolidek számítanak, különösen az erythromycin.

Védőoltások

A pertussis ellen évtizedeken át a klasszikus *teljessejt-vakcinával* (whole cell, Pw) immunizáltak; ebben az oltóanyagban az antigén a *Bordetella pertussis* I. – virulens – fázisú, inaktivált állapotú változata. Az oltások döntő többségét jelenleg is világszerte teljessejt-vakcinával végzik.

Az elmúlt 30 év alatt számos *acelluláris pertussis-vakcinát* (Pa) fejlesztettek ki, elsősorban a teljessejt-vakcina okozta esetleges mellékhatások kiküszöbölése vagy csökkentése érdekében. Összetételük változó, a *B. pertussis* egyes protektív antigénjeit más-más kombinációban tartalmazzák. Úgy látszik, hogy a hatásos im-

Egyre gyakoribb a korábban oltott serdülők és felnőttek betegsége.

munitás létrehozásában a pertussistoxin mellett a pertactin és a fimbriális adhezinek a kulcsantigének; ennek megfelelően minden acelluláris vakcina tartalmaz pertussistoxint, többségük filamentosus hemagglutininint és néhány fimbrinantigént vagy pertactint is.

Az acelluláris pertussisvakcinák védőhatása igazolt. Ami az oltási reakciókat illeti, a bejelentett mellékhatások aránya ezen oltások esetén kisebb, mint a teljessejtvakcina adása után. Az acelluláris pertussisvakcinát a biztonsági és hatékonysági vizsgálatok kedvező eredményei alapján mind több országban alkalmazzák. Megjegyzendő azonban, hogy a WHO az acelluláris pertussisvakcinákkal kapcsolatosan fennálló bármely ellátási nehézség esetére (magasabb ár!) a teljessejtvakcina további alkalmazását javasolja.

Járványtan

A pertussis világszerte előforduló, nagy contagiositású, járványos, légúti cseppfertőzéssel terjedő fertőző betegség. Korábban kizárólag gyermekbetegségnek számított. Letalitása a fiatal csecsemők és a kisdedek között – elsősorban a szövődményei miatt – magas lehet. Az 1940-es években a teljessejt-vakcinával végzett oltások széles körű bevezetésével nagyon jelentős javulás következett be. Az 1980-as évek óta azonban ismét emelkedni kezdett a megbetegedések száma, és három-négy évenkénti csúcspont alakult ki.

A betegség járványtanában bekövetkezett változások oka – az intenzív vizsgálatok ellenére – mind a mai napig nem tisztázódott megnyugtatóan. A jelenség hátterében több tényezőt kell figyelembe venni:

Mind több adat mutat rá arra, hogy a nagy arányban immunizált területeken fellépő, akár járványos méreteket is elérő megbetegedésekben olyan kórokozók szerepelnek, amelyeknek egyes antigénjei az elmúlt évek során bizonyos változást szenvedtek el (drift), így velük szemben már nem komplett a korábbi oltásokkal indukált antitestek védőhatása. További tapasztalat, hogy a vakcinációs immunitás az idő előrehaladtával csökken. A vakcinációs védettség 4–12 év körüli, az acelluláris oltóanyagok esetében valamennyivel hosszabb (a betegség átvészélése utáni védettség 25 évig is tarthat).

Az egyes országok más-más oltási rendszert alkalmaznak. Vannak helyek, ahol a háromoltásos alapimmunizálás után nincs további, emlékeztető oltás, másutt egy, illetve két emlékeztető antigéningert (booster) alkalmaztak később.

A vizsgálatok azt is mutatják, hogy a kritikus életkorhoz érve általában csökkennek az ellenanyagtiterek, azonban az egyes protektív antigénekkal szemben különböző mértékű a hanyatlás.

Hozzájárulhat a védettség csökkenéséhez az is, hogy

a széles körű átoltottság miatt a kórokozó alig van jelen a populációban, így az újabb, emlékeztető antigéningert nem stimulálja a korábban oltottak immunrendszerét.

Növeli a betegség előfordulási számát az is, hogy az endémiássá vált területeken a gyakorló orvosok gyakrabban gondolnak pertussisra az elhúzódó köhögéssel járó esetekben, mint ott, ahol a kórkép igen ritka vagy kizárólag pediátriai probléma.

A pertussishelyzet fenyegető romlása hatására 2001-ben kutatókból és ismert szakemberekből nemzetközi munkacsoport alakult *Global Pertussis Initiative* (Globális Pertussis Kezdeményezés) néven. A közelmúltban megújították a csoport szervezeti formáját, tagságát bővítették, tevékenységét jelentősen aktivizálták. A bizottság átfogó információt publikált a pertussis jelen epidemiológiai helyzetéről, elképzeléseiről és munkatervéről (1).

Az epidemiológiai helyzet romlása miatt már korábban felvetődött az *emlékeztető oltások* szélesebb körű alkalmazásának indokoltsága. Az eddigi tapasztalatok azt mutatták, hogy az acelluláris oltóanyagok – jó immunogenitásuk és tolerálhatóságuk folytán – az idősebb korúak oltására is alkalmasak. A serdülők rutin emlékeztető oltását több országban máris bevezették, a felnőtteket azonban még sehol sem immunizálják rendszeresen. Javasolják viszont azok oltását, akik esetleges megbetegedésükkel veszélyt jelenthetnek a fogékony csecsemőkre (fiatal szülők, csecsemő- és gyermekosztályok dolgozói stb.). A felnőttek oltását a tízévenként amúgy is időszerű diftéria-tetanusz emlékeztető oltással javasolják kombinálni, diphtheria-tetanus-acelluláris pertussis (dTAP) vakcina alkalmazásával (2). Emlékeztető oltás céljából máris több, kiváló készítmény került forgalomba.

Hazai helyzet

Magyarországon a pertussis járványtani helyzete jónak mondható. A csecsemők és a gyermekek között a klinikailag pertussisnak tartott megbetegedések száma hosszú ideje évente 10-20 körüli, elsősorban az oltási naptárban előírtak közel 100%-os végrehajtásának köszönhetően.

Nincs semmi adat, de még felületes benyomás sem arra nézve, hogy a serdülők és a felnőttek között milyen gyakorisággal fordulnak elő olyan elhúzódó, súlyos köhögéssel járó kórformák, amelyek egyes ipari országokban jelentős arányban bizonyulnak számárköhögésnek. A hazai helyzet tárgyilagos megítélését nagyban segítené, ha a serdülőket, illetve a fiatal felnőtteket is ellátó orvosok az elhúzódó köhögéssel járó kórformákban a pertussis lehetőségére is gondolanának, és a vizsgálatokat ebbe az irányba is rendszeresen kiterjesztenék. A valós helyzet felmérésének feltétele természetesen még az is, hogy a hazai laboratóriumi hálózat felkészült legyen a *Bordetella* kimutatásának modern diagnosztikáját kiterjedt szinten művelni.

A pertussis nem kizárólag gyermekbetegség: kórokozója jelentős szerepet játszik a serdülők és felnőttek elhúzódó köhögéssel járó kórképeiben.

Teendők

A pertussis terén számos, még megoldatlan kérdés igényel további vizsgálatokat:

Alaposabb ismereteket kell szerezni a *Bordetella*-fertőzésekről, a kórokozóról és a patomechanizmusról egyaránt.

A felnőttekkel foglalkozó orvosok figyelmét fel kell hívni arra, hogy a pertussis nem kizárólagos gyermek-betegség: kórokozója jelentős szerepet játszik a serdülők és felnőttek elhúzódó köhögéssel járó betegségeiben is, itt mintegy 10%-ban igazolható a *Bordetella* etiológiai szerepe. Tudatosítani kell, hogy a *felnőttek atípusos pertussisa súlyosan veszélyezteti a még nem oltott csecsemőket!*

Meg kell teremteni a köhögéssel járó betegségek modern diagnosztikájának laboratóriumi feltételeit, külö-

nös tekintettel a *Bordetella*-fertőzésekre, és biztosítani kell ezek általános elérhetőségét.

Fel kell készülni a jelen oltási gyakorlat korszerűsítésére, a modernebb, acelluláris vakcinák majdani bevezetésére.

Az oltási rendszer előírásainak következetes betartásával, különös tekintettel a csecsemők, illetve a kisdedek nagy arányú átoltottságára, biztosítani kell a pertussis jelenlegi kedvező járványügyi helyzetének stabilitását. Emellett, ha ez indokoltá válna, föl kell készülni a fiatalok és esetleg a felnőttek emlékeztető oltásának bevezetésére is.

A szerző megjegyzése:

A kéziratot 2005. augusztusban véglegesítettem. Az azóta eltelt időszakban Magyarországon az oltási rendben lényeges változást jelentettek be.

AJÁNLOTT IRODALOM

1. Plotkin S (guest editor). The global pertussis initiative. *Ped Inf Dis J* 2005;24(Suppl5):S1-S102.
2. Marchant CD (guest editor). Pertussis increasing incidence and the need for booster vaccination in adolescents. *Ped Inf Dis J* 2005;24(Suppl6):S103-S146.



HÍR

A CARDIOVASCULARIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSE ÉS PREVENTÍV KEZELÉSE – II. TERÁPIÁS KONSZENZUSKONFERENCIA

Továbbképző rendezvény

Időpont: 2005. november 3. 10.00–15.00

Helyszín: Budapest HM Kulturális és Szabadidő Központ (Stefánia Palota); 1143 Budapest, Stefánia út 34–36.

A programból:

A hazai lakosság rizikóstátusa, megbetegedési viszonyai

A felnőtt lakosság és a rizikópáciensek, cardiovascularis betegek táplálkozási irányelveiről

A mozgás szerepéről a cardiovascularis betegségek megelőzésében

A dohányzás mint rizikófaktor és befolyásolási lehetőségei

A legújabb evidence based lipidvizsgálatokról

Megfontolások a lipidológiai célértékekben és kezelési irányelvekben

Újabb vizsgálatok, metaanalízisek hypertóniás betegeken

A Magyar Hypertonia Társaság legújabb irányelvei, megjelenítésük a 2005-ös terápiás Konszenzuskonferencián

A diabetes mellitus cardiovascularis szövődményeit vizsgáló nagy klinikai tanulmányok tanulságai

A diabetes mellitus és a metabolikus szindróma kezelési stratégiája és célértékei

Az elhízással kapcsolatos új vizsgálati eredményekről és az elhízás kezelési ajánlásairól

Új vizsgálatok és preventív kezelési irányelvek az angiológiában

A stroke megelőzésének lehetőségeiről

A kardioprotektív gyógyszerekkel végzett új vizsgálatok és a velük kapcsolatos preventív terápiás ajánlások

Összefoglaló a II. terápiás Konszenzuskonferencia célértékeiről és a kezelési irányelveiről

Tudományos információ: Dr. Pados Gyula, Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászat, Önálló Lipid Részleg; tel.: (1) 464-8721, e-mail: lipidreszleg@freemail.hu

Szervezés: MOTESZ, Tóth Éva Zsuzsanna, tel.: (1) 312-3807, fax: (1) 383-7918, e-mail: idforum@motesz.hu, internet: www.motesz.hu