



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie

Veronika Karásková

**Srovnání očkovacích látek proti pertusi
(černému kašli)**
Comparison of vaccines against pertussis

Diplomová práce

Praha, leden 2010

Autor práce: Veronika Karásková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Kateřina Fabiánová

Pracoviště vedoucího práce: Ústav epidemiologie

Datum a rok obhajoby: 22. leden 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 06. 01. 2010

Veronika Karásková

Obsah

ÚVOD	6
1. ZÁKLADNÍ POZNATKY O PERTUSI	7
1.1 <i>Bordetella pertussis</i>	7
1.1.1 <i>Charakteristika</i>	7
1.1.2 <i>Kultivační náročnost</i>	7
1.1.3 <i>Faktory patogenity</i>	8
1.2 Patogeneze	8
1.3. Klinická manifestace	9
1.3.1 <i>Příznaky</i>	9
1.3.2 <i>Komplikace</i>	10
1.3.3 <i>Věková distribuce</i>	10
1.4. Diagnóza	10
1.4.1 <i>Kultivace</i>	10
1.4.2 <i>Přímý průkaz antigenu</i>	11
1.4.3 <i>Sérologický průkaz</i>	11
1.4.4 <i>PCR</i>	12
1.5 Epidemiologie	12
1.6 Terapie	13
2. CASE DEFINITION	15
2.1 EU definice	15
2.2 WHO definice	16
3. PREVENCE	17
3.1 Historie vakcinace proti pertusi	17
3.2 Očkovací kalendář	17
3.3 Celobuněčná vakcína	18
3.3.1 <i>Způsob výroby</i>	19
3.3.2 <i>Účinnost</i>	19
3.3.3 <i>Nežádoucí účinky</i>	20

3.4 Acelulární vakcína	21
3.4.1 Způsob výroby	21
3.4.2 Účinnost	22
3.4.3 Nežádoucí účinky	22
3.4.4 Imunizace dospělých	22
3.4.5 Antigenní složení jednotlivých preparátů	23
3.5 Sérologické přehledy	25
3.6 Trendy v očkování proti pertusi	26
ZÁVĚR	27
SOUHRN	28
SUMMARY	29
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	30
SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ, GRAFŮ	32
SEZNAM PŘÍLOH	33
PŘÍLOHY	34
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	38

Úvod

Pertuse je infekční onemocnění, které se po několika desetiletích minimálního výskytu ve vyspělých zemích opět dostává do zorného pole pediatrů, epidemiologů a infekcionistů. Incidence pertuse se v posledních letech v průmyslově vyspělých zemích zvyšuje, což nutí k přemýšlení o efektivitě a dostatečnosti současného systému očkování. Nejedná se pouze o zvýšení výskytu v absolutních číslech, ale také o věkový posun nemocných s pertusí.

Téma diplomové práce jsem si vybrala na základě svého zájmu o infekční lékařství, ke kterému neodmyslitelně patří vakcinace proti různým původcům nemocí. Ve své diplomové práci se věnuji dynamickým změnám výskytu pertuse během let a změnám v přístupu k očkování.

Vývoj očkovacích látek prošel od objevení vlastního původce onemocnění, bakterie *Bordetella pertussis*, mnoha změnami. Zavedení pravidelného očkování se datuje od 40. až 50. let 20. století dle jednotlivých zemí. Původní celobuněčná vakcína je nahrazována acelulární vakcínou.

V roce 2008 dosáhl počet hlášených případů pertuse v České republice 767 (tj. incidence 7,3 na 100 000 obyvatel), což je nejvíce od roku 1966. Nejvyšší výskyt onemocnění se vyskytoval ve věkové skupině 10-15 let, podobně jako v předchozích letech, což vedlo k zavedení revakcinace této věkové skupiny.

1. ZÁKLADNÍ POZNATKY O PERTUSI

Pertuse je vysoce nakažlivé bakteriální onemocnění dětského věku postihující respirační ústrojí. Projevuje se typickým zajímavým kašlem. Synonymy jsou dávivý kašel, černý kašel, whooping cough. Toto onemocnění, známé již od středověku, bylo před zavedením povinného očkování doprovázeno vysokou dětskou úmrtností.

1.1 Bordetella pertussis

1.1.1. Charakteristika

Vyvolavatelem pertuse je *Bordetella pertussis*. Jedná se o gramnegativní bakterii, objevenou v roce 1906 belgickým imunologem a mikrobiologem Julesem Bordetem. Bakterie byla prvotně nazvána *Haemophilus pertussis*, posléze přejmenována podle svého objevitele. *Bordetella pertussis* je nepohyblivá krátká ovoidní tyčka vyznačující se jedinečnou schopností osidlovat řasinky epitelu dýchacích cest. Je patogenní pouze pro člověka.

1.1.2. Kultivační náročnost

Bordetella pertusis je striktně aerobní bakterie vyžadující pro svou kultivaci obohacené půdy. Roste dobře na Bordetově-Gengouvě půdě s aktivním uhlím a beraní krví. Kolonie vyrůstají při optimální teplotě 35 - 36° C za 3 dny. Vzhledem k vysoké citlivosti bakterie na vnější prostředí musí být vzorek rychle kultivačně zpracován a to nejpozději do 24 hodin po odběru.

1.1.3 Faktory patogenity

Bordetella pertussis produkuje několik biologicky aktivních substancí nutných pro adhezi k epitelu dýchacích cest a dále faktory nutné pro vznik klinického onemocnění.

Mezi hlavní adheziny patří:

- vláknitý (filamentózní) hemaglutinin (FHA)
- pertaktin (prn)
- fimbrie (fim2, fim3)

Mezi látky (toxiny) odpovědné za řadu patofyziologických a imunologických změn v organismu patří:

- pertusový toxin (PT)
- adenylátcykláza (AC)
- dermonekrotický toxin (dnt)
- tracheální cytotoxin (tct)

Pertusový toxin je hlavním toxinem zodpovědným za patogenitu *Bordetelly pertussis*. Skládá se z podjednotky A (aktivní enzym) a podjednotky B (vazebná podjednotka). Jeho přesná funkce není do detailu objasněna. Experimentálně zvyšuje uvolňování B a T buněk z lymfopoetických orgánů a tím podporuje vznik lymfocytózy, dále zvyšuje citlivost k histaminu a zeslabuje fagocytózu. Mezi další účinky patří zvyšování citlivosti k inzulinu s následnou hypoglykemií. Adenylátcykláza je toxin, který inhibuje fagocytózu a chemotaxi. Význam tracheálního cytotoxinu je v jeho schopnosti ciliostázy. In vitro usmrcuje buňky tracheálního epitelu a tím oslabuje první linii obrany proti patogenu - mukociliární clearance. Dermonekrotický toxin způsobuje vazokonstrikci a je odpovědný za vznik lokálního zánětu a nekrózy.

1.2. Patogeneze

Pertuse je neinvazivní onemocnění dýchacích cest. *Bordetelly* kolonizují epitel dýchacích cest trachey a bronchů pomocí výše zmíněných adhezínů, ale do krve ani do buněk nepronikají. Rychle se zde množí a produkují typické toxiny. Cytotoxin ochrnuje řasinky epitelu a

způsobuje nekrózu buněk. Z rozpadlých mikroorganismů se uvolňuje pertusový toxin způsobující lymfocytózu a katarální příznaky. Neutrofilní leukocyty jsou přitahovány do oblastí nekros, kde vzniká peribronchiální zánět a jako možná následná komplikace se může rozvinout intersticiální pneumonie.

1. 3 Klinická manifestace

Onemocnění se projeví po 1-3 týdenní inkubační době. Klasicky probíhá ve třech stádiích. Prvním stadiem je stadium katarální, dále paroxysmální a rekonvalescence. Infekce se přenáší striktně mezilidským kontaktem hlavně kýcháním, kašláním a čerstvě kontaminovanými předměty (hračky ve školkách apod.). Zdrojem je osoba na konci inkubační doby, po celé katarální období a případně i během paroxysmálního stadia. Nakažlivost je největší na začátku onemocnění.

1.3.1 Příznaky

Příznaky prvního katarálního stadia jsou necharakteristické obtíže typu rýma, únava, nevýrazně zvýšená teplota, zánět horních cest dýchacích, může být i zvýšené slzení a zarudlé spojivky. Obvykle má trvání do 2 týdnů.

Paroxysmální fáze je typická záchvaty dráždivého suchého a neproduktivního kašle, podle kterého je onemocnění pojmenováno. Záchvaty nabývají na četnosti, mohou převyšovat počet až 30 za den. Jsou pro nemocného značně vysilující. Mezi provokující externí vlivy patří např. pláč, jídlo, chladný vzduch, cigaretový kouř. Větší výskyt záchvatů je v noci. Bývají doprovázeny cyanózou obličeje, subkonjunktiválními a periorbitálními hemoragiemi, někdy i mozkovým krvácením způsobujícím neurologické následky (pertusová encefalopatie). Typickým příznakem je apnoická pauza, po které následuje hlasité zajíkové inspirium. Na konci záchvatu se může objevit zvracení, které přispívá k dehydrataci postiženého. Mezi záchvaty nemocný obvykle nemá žádné obtíže. Laboratorní nález je charakteristický nápadnou leukocytózou až 50 000

buněk/mm³ s výraznou převahou lymfocytů. Paroxysmální stadium mívá délku trvání 2-5 týdnů i déle.

Ve fázi rekonvalescence četnost a tíže záchvatů pomalu ustupuje. Nemocný je však náchylný k další respirační superinfekci, převážně pyogenními koky.

1.3.2 Komplikace

Mezi nejčastější komplikace onemocnění patří pneumonie, která je rovněž hlavní příčinou úmrtí. Vzniká na podkladě aspirace nebo přímým účinkem pertusového toxinu. Další závažnou komplikací je již zmíněná encefalopatie, na které se podílí více faktorů -hypoxie, hypoglykemie, přímý účinek pertusového toxinu event. krvácení. Závažná může být malnutrice jako důsledek opakovaného zvracení. Mezi ostatní pozorované komplikace se může počítat pneumotorax, inguinální hernie, natržení frenula, krvácení do spojivek a sklér.

1.3.3. Věková distribuce

Pertuse je onemocnění, které se může vyskytnout v kterémkoli věku, nicméně čím nižší věk pacienta, tím horší je průběh a prognóza onemocnění ve vztahu ke zmíněným komplikacím. V posledních letech se výskyt pertuse zvýšil i mezi proočkovanou dospělou populací, mezi adolescenty a staršími školními dětmi. Zde však může mít pertuse průběh mírný, až asymptomatický. Tito nemocní se tedy stávají rizikovými při styku s malými dětmi (dosud neočkovanými či neúplně očkovanými). Typickým místem přenosu infekce jsou uzavřené dětské kolektivy - mateřské školky, jesle, ale v poslední době i vysokoškolské koleje apod.

1.4. Diagnóza

1.4.1 Kultivace

Diagnóza pertuse se stanovuje kultivačním průkazem bakterie *Bordetella pertussis*. K získání vzorku slouží nasofaryngeální a

laryngeální výtěr. Správné provedení odběru je nezbytné pro zdařilé vyšetření vzhledem k vysoké citlivosti bakterie na vnější prostředí.

Odběr je nutno provést před zahájením antibiotické terapie nejlépe na konci katarálního či na začátku paroxysmálního stadia, kdy je záchytnost nejvyšší. Pacient před odběrem nesmí alespoň 2,5 hodiny pít, jíst, čistit si zuby a kouřit. Výtěr provádíme striktně z nasofaryngu či laryngu bez kontaktu se sliznicí jazyka nebo dutiny ústní. Používáme sterilní tampon opracovaný v kapce penicilinu (1000j. /ml), abychom inhibovali růst komensální grampozitivní flóry [1]. Důležité je okamžité zpracování vzorku ihned po odběru, nejlépe "bedside" naočkování na kultivační médium a následný rychlý transport do laboratoře. Tato kritéria nejsou vždy splněna, proto je kultivační záchyt *Bordetelly pertussis* v našich podmínkách nízký a negativní nález onemocnění nevylučuje. Pokud nelze zajistit okamžité kultivační zpracování po odběru, je nutné vzorek zmrazit na suchém ledu. Hodnocení kultivačního vyšetření je možné po 3-7 dnech.

Historicky lze zmínit i tzv. kašlací plotny, které byly používány pro záchyt bakterie v minulosti. Jednalo se o plotnu s živným médiem (Bordetova-Gengouova půda), která byla nastavena před ústa kašlajícího dítěte, a tím byly izolovány bakterie.

1.4.2 Přímý průkaz antigenu

Jedná se o metodiku, která má jen limitovanou hodnotu a v ČR se nepoužívá. Nelze vyloučit falešně pozitivní i falešně negativní výsledky.

Při tomto vyšetření lze detekovat přímo vlastní antigeny *Bordetelly pertussis*, nejčastěji vláknitý hemaglutinin. Provedení spočívá v označení antigenů specifickými protilátkami konjugovanými s fluoresceinem. Následné hodnocení se provádí ve fluorescenčním mikroskopu.

1.4.3 Sérologický průkaz

Nepřímý průkaz spočívá ve stanovení signifikantního vzestupu titru specifických protilátek v séru. Používají se např. metody ELISA nebo aglutinace.

K vyšetření je nutné použít párová séra pacienta odebraná v intervalu 21 dní, protože pro hodnocení je důležitá hlavně dynamika tvorby protilátek (vzhledem k vysoké proočkovanosti populace). Oba vzorky jsou pak vyšetřeny najednou ve stejné laboratoři. Signifikantní je čtyřnásobný vzestup titru specifických IgA a IgG protilátek.

1.4.4 PCR

PCR je velmi citlivá a rychlá orientační metoda. Její limitací je ovšem finanční náročnost. Pro vyšetření PCR lze použít nasofaryngeální výtěr. Pro diagnózu pertuse je nutné doplnit další vyšetření.

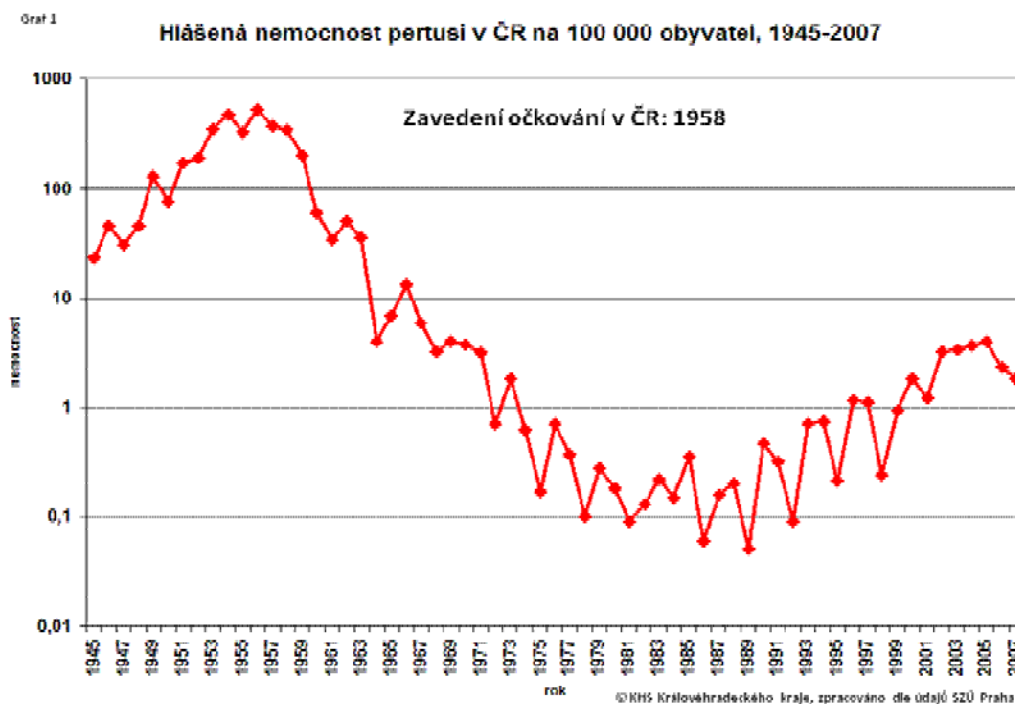
1.5 Epidemiologie

Pertuse je onemocnění, které je rozšířeno celosvětově, ročně onemocní 20-40 miliónů lidí převážně v rozvojových zemích. Nejzávažnější smrtelné případy se týkají věkové skupiny dětí do dvou let. Ročně na pertusi umírá 200-300 tisíc osob.

I po zavedení povinného očkování si pertuse zachovala svůj výskyt v 2-5letých cyklech. Ovšem během 90. let 20 století došlo k významnému nárůstu výskytu tohoto onemocnění v proočkované populaci ve všech věkových skupinách. Trend výskytu směřuje k vyšším věkových kategoriím (adolescentům a dospělým).

V České republice po zavedení očkování v roce 1958 incidence pertuse prudce klesla, i když nikdy zcela nevymizela. Incidence, která v roce 1957 činila 372,59/100 000 obyvatel měla až do 70. a 80. let klesající trend až na své minimum pod 1/100 000. Jednalo se o případy dětí mladších 3 let. Od 90. let incidence opět stoupá, a to hlavně u dětí školních a adolescentů. V roce 2005 činila incidence 4,02/100 000 obyv. Tato hodnota by pravděpodobně mohla být i vyšší vzhledem k tomu, že je v současné době pertuse poddiagnostikována. Dynamiku nemoci v ČR ukazuje graf 1.

Graf 1. Nemocnost v ČR 1945-2007



zdroj: <http://www.khshk.cz/situace/opatreni-khs-kralovehradeckeho-kraje-ke-zlepseni-surveillance-pertuse-080725.htm>

Proočkovanosť české populace je vysoká, nicméně účinnosť očkovací látky je limitována. Imunita klesá po 5-12 letech od posledního očkování.

1.6 Terapie

Kauzální terapií jsou antibiotika, na která je *Bordetella pertussis* dobře citlivá. Používají se antibiotika makrolidové řady (erytromycin). Doporučená dávka je 40-50 mg/kg/den. Včasné zahájení adekvátní terapie po dobu minimálně 14 dní zkracuje dobu trvání onemocnění a snižuje nebezpečí komplikací.

Podpůrná léčba má za cíl snižovat frekvenci a intenzitu záchvatů kašle. Užití kortikosteroidů je omezeno pouze na život ohrožující stav. Antitusika a antihistaminika mohou mít zhoršující efekt. Na tlumení kašle se doporučují spíše sedativa, lze podat i salbutamol. Závažné případy a

děti do 1 roku života patří do nemocniční péče, v ostatních případech je nutné zabránit kontaktu s malými dětmi a nemocného řádně poučit.

2. CASE DEFINITION

Pro účely jednotného hlášení infekčních onemocnění na evropské úrovni byly stanoveny tzv. definice případu. Definice případu obsahuje jasně daná kritéria, podle kterých se hodnotí, zda daná osoba má či nemá patřičnou nemoc. Dle jednotlivých parametrů lze případy dělit na možné, pravděpodobné a potvrzené.

2.1 EU definice

Rozhodnutí Evropské Komise o definici případu pertuse pochází z 28. dubna 2008. Tato definice rozlišuje klinická, laboratorní a epidemiologická kritéria.

Mezi klinická kritéria patří osoba s kašlem trvajícím nejméně 2 týdny

- a nejméně s jedním z následujících 3 symptomů:
 - záchvaty kašle
 - zajímavé inspirium
 - zvracení po záchvatu kašle
- nebo:
 - lékařská diagnóza pertuse
- nebo:
 - apnoické epizody u dětí

Mezi laboratorní kritéria patří alespoň jeden případ z následujících:

- izolace *Bordetelly pertussis*
- detekce nukleové kyseliny *Bordetelly pertussis*
- detekce specifických protilátek (nutná interpretace s přihlédnutím ke stavu očkování-viz. odstavec 1.4.3).

Mezi epidemiologická kritéria patří prokázaný lidský kontakt.

Dle výše uvedených parametrů lze nemocné řadit do následující klasifikace případů:

- možný případ: pozitivní klinická kritéria
- pravděpodobný případ: pozitivní klinická a epidemiologická kritéria
- potvrzený případ: pozitivní klinická a laboratorní kritéria

Potvrzené a pravděpodobné případy podléhají povinnosti hlášení.

2.2 WHO definice

Definice pertuse Světové zdravotnické organizace pochází z října roku 1999. Rozlišuje klinická a laboratorní kritéria, případy dělí na suspektní a potvrzené.

Mezi klinická kritéria patří osoba s kašlem trvajícím nejméně 2 týdny

- a nejméně s jedním z následujících 3 symptomů:
 - záchvaty kašle
 - zajímavé inspirium
 - zvracení po záchvatu kašle
 - bez jiné zjevné příčiny

Mezi laboratorní kritéria patří alespoň jeden případ z následujících:

- izolace *Bordetelly pertussis*
- detekce nukleové kyseliny *Bordetelly pertussis*

Dle výše uvedených parametrů lze nemocné řadit do následující klasifikace případů:

- pravděpodobný případ: pozitivní klinická kritéria
- potvrzený případ: osoba s kašlem a pozitivní laboratorní kritéria

3. PREVENCE

3.1 Historie vakcinace proti pertusi

Rutinní používání celobuněčné vakcíny proti pertusi bylo zahájeno v USA v roce 1944. Posléze, o tři roky později, byla pertusová očkovací látka podávána společně s difterickým a tetanickým toxoidem ve formě trivakcíny. V tehdejší Československu bylo celoplošné očkování zahájeno v roce 1958.

3.2 Očkovací kalendář

Očkovací kalendář se v jednotlivých zemích i v rámci EU odlišuje (obr. 1). V České republice došlo k poslední změně vydáním vyhlášky č. 65/2009 Sb. v únoru roku 2009, která upravuje vyhlášku č. 537/2006 Sb.

Tyto dvě poslední úpravy se týkají dětí narozených po 31. 12. 2006. Od začátku roku 2007 se očkuje kombinovanou hexavakcínou společně proti difterii, tetanu, pertusi, poliomyelitidě, viru hepatitidy B (VHB) a hemofilovým invazivním onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). Celobuněčná vakcína proti pertusi byla nově nahrazena acelulární očkovací látkou (viz dále).

Současné očkovací schéma je následující.

Základní očkování se provádí třemi dávkami hexavakcíny v průběhu prvního roku života. V České republice se používá preparát *Infanrix Hexa*, který se aplikuje intramuskulárně. První dávka hexavakcíny je podána v době od započatého 13. týdne života, vždy až po zhojení postvakcinační reakce proti TBC. Rozestup mezi jednotlivými dávkami je nejméně jeden měsíc. Čtvrtá dávka se podává minimálně 6 měsíců po třetí dávce, ale vždy před dovršeným 18. měsícem věku dítěte. První přeočkování proti pertusi, difterii a tetanu se provádí od dovršení 5. roku do dovršení 6. roku věku dítěte. Nově vydané nařízení z února 2009 upravuje i druhé přeočkování proti tetanu, difterii a pertusi společně s aplikací inaktivované očkovací látky proti poliomyelitidě. Přeočkování se provádí od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte.

3.3.1 Způsob výroby

Celobuněčná vakcína je vyráběna z usmrcených bakterií, které kolují v populaci nebo ze standardních laboratorních kmenů. Obsahuje asi 3000 různých antigenů. Mezi nejdůležitější imunogeny patří hlavní povrchové antigeny *Bordetella pertussis* v typicky se vyskytujících kombinacích. Jedná se o směs antigenů 1, 2 a 3. V České republice se nejčastěji vyskytuje kombinace 1 a 2. Další možné jsou 1 a 3 nebo 1, 2, 3.

Usmrcené bakterie jsou v dalším stádiu purifikovány a detoxikovány, čímž se snižuje jejich reaktogenita. K vakcíně se dále přidává tzv. adjuvans, které zvyšuje imunizační účinek látky. Jedná se většinou o hydroxid nebo fosforečnan hlinitý. Společně s konzervačními látkami a použitým adjuvans ovlivňuje způsob purifikace reaktogenitu vakcíny.

Očkování se podává intramuskulárně v dávce 0,5 ml dle očkovacího kalendáře.

3.3.2 Účinnost

Protektivní účinnost wP vakcíny je v průměru vyšší než 85 % (uvádí se rozmezí 59-97 %). V nedávných letech se bohužel ukázalo, že přinejmenším v průmyslových zemích protekce po vakcinaci klesá. Ochrana proti pertusi mizí po 5 – 12 letech.

Se zvyšujícím se výskytem pertuse ve vyšších věkových kategoriích se mění i pohled na současné očkovací schéma. Vzhledem k odlišnému, často asymptomatickému průběhu nemoci u starších dětí, adolescentů a dospělých, se stávají tito lidé rizikovým zdrojem infekce pro děti nejmladších věkových skupin. Jedná se hlavně o zdravotníky, pedagogy, ale i o členy rodiny. V současné době se v některých zemích uvažuje o pravidelném přeočkování dospělých proti pertusi cca po deseti letech (společně s přeočkováním proti tetanu). Celobuněčná vakcína má však s narůstajícím věkem a počtem dávek více nežádoucích účinků. Proto není na přeočkování dospělých vhodnou látkou.

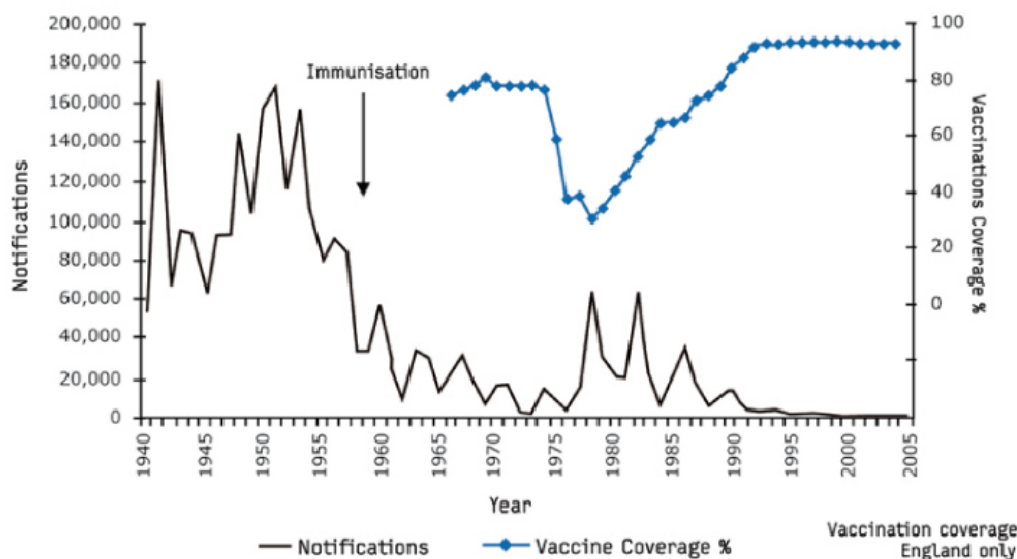
3.3.3 Nežádoucí účinky

Problémem celobuněčné vakcíny je její vysoká reaktogenita. Nežádoucí účinky byly pozorovány u více jak 20% očkovaných dětí. Nejčastěji byly popisovány lokální reakce - otok, zarudnutí, bolestivost v místě vpichu. Výjimečně se objevily celkové reakce – teplota, syndrom neztišitelného pláče, cyanóza, mrzutost, křeče. Byly popsány i případy ireverzibilního poškození nervového systému. Vzhledem k negativnímu dopadu na veřejné mínění bylo očkování v některých zemích přerušeno, což mělo za následek katastrofální epidemie pertuse. Např. ve Velké Británii klesla proočkovanost populace z 77% v roce 1974 na 30% v roce 1978. Výskyt hlášených onemocnění pertuse se významně zvýšil včetně desítek úmrtí. (obr. 2).

obrázek 2. Výskyt pertuse v Anglii a Walesu 1940-2005

FIGURE 2

Whooping Cases & Vaccine Coverage England and Wales 1940-2005 Q3



zdroj:

http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/em/v12n09/Pertussis_UK_Figure_2.gif

Celobuněčná vakcína je pro případné přeočkování dospělých nevhodná, protože se po její aplikaci u většiny osob objevují nežádoucí účinky od mírných až po závažné (tab. 1).

Kvůli popsaným nežádoucím účinkům byl zahájen výzkum a příprava nové očkovací látky.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky wP vakcíny

Nežádoucí účinky wP vakcíny	
Reakce	%
Erytém > 6 cm	45
Indurace > 6 cm	29
Omezení pohybu	27
Vyrážka	2
Teplota	10
Bolest hlavy	9
Nauzea	9
Zvracení	9
Letargie	9

Zdroj: upraveno dle KEITEL, W. A. Cellular and acellular Pertussis Vaccines in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, vol. 28, no. 2, p. 120.

3.4 Acelulární vakcína

3.4.1 Způsob výroby

Vzhledem k nutnosti vyvinout látku s menším množstvím nežádoucích účinků použitelnou i pro očkování starších dětí a dospělých byla vyrobena v Japonsku v roce 1981 první acelulární monovakcína. Díky vědeckému rozvoji bylo možné identifikovat a izolovat jednotlivé antigeny *Bordetella pertussis*. Tyto antigeny mají vysokou imunogenitu a nižší reaktogenitu než wP vakcína a tím se stávají vhodnými kandidáty pro acelulární vakcínu (aP).

Jednotlivé aP vakcíny se liší množstvím a složením purifikovaných antigenů. Hlavní antigeny vyvolávající imunitní odpověď jsou pertusový toxin (PT), filamentózní hemagglutinin (FHA), aglutinogeny fimbrií (fim2, fim3) a pertaktin (Prn). Jejich význam v patogenezi onemocnění je nastíněn v kapitole 1.1.3.

3.4.2 Účinnost

V současnosti existuje mnoho druhů těchto subjednotkových aP vakcín obsahujících jednu, dvě, tři nebo i všechny čtyři antigenní komponenty. Imunogenita se u jednotlivých vakcín liší nejen podle množství použitých antigenů, ale i podle jejich složení a kombinace. Zatím neexistuje spolehlivá metoda na vyhodnocení protektivního účinku jednotlivých vakcín, protože různé druhy vyvolávají různou protilátkovou odpověď, kterou je v některých případech těžké odlišit od probíhajícího onemocnění. Relevantní studie bude moci být provedena až po dlouhodobém používání aP vakcíny.

Faktem zůstává až čtyřnásobný vzestup titru sérových protilátek po očkování aP vakcínou jeden měsíc po aplikaci. Titr sérových protilátek během prvního roku klesá, nicméně zůstává stále signifikantně vyšší, než byly výchozí hodnoty před očkováním.

Z dosavadních pozorování však vyplývá, že wP vakcíny mají vyšší imunologickou odpověď a tím i vyšší protektivní účinek, než aP vakcíny.

3.4.4. Nežádoucí účinky

Výhodou aP vakcíny je významně nižší výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s celobuněčnou vakcínou. Pokud se vedlejší reakce vyskytnou, jsou obvykle mírnější než u wP. U 1-2% očkovaných dospělých byly popsány lokální reakce ve formě otoku, bolestivosti, zarudnutí v místě vpichu. Po očkování aP vakcínou došlo k nežádoucím účinkům s pozdním začátkem. Tyto nežádoucí účinky jsou spojeny s vyšší postvakcinační hladinou protilátek proti FHA a fim2, fim3. Jednalo se o zánětlivé postižení v místě vpichu, které se objevilo 5-7 dní po očkování. Nicméně v souhrnu lze říci, že nežádoucí účinky po očkování aP vakcínou byly mírné a dobře tolerované.

3.4.3 Imunizace dospělých

Imunita proti pertusi po očkování wP vakcínou klesá během 6-12 let. Onemocnění pertusí v dospělosti není nebezpečné, může probíhat zcela asymptomaticky, nicméně tyto osoby se stávají zdrojem choroby

pro své okolí, zvláště nebezpečným pro malé děti do věku dvou let. Pro udržení vysoké hladiny protilátek i v dospělosti je třeba dalšího přeočkování. Nežádoucí účinky wP očkovací látky u dospělých byly popsány v kapitole 3.3.3.

Acelulární vakcína byla při pokusech na dospělých dobře tolerována. Systémové nežádoucí účinky se neobjevily častěji, než u pacientů, kterým bylo podáno placebo. Dále bylo zjištěno, že pro reimunizaci dospělých je nutná nižší dávka, než klasická pediatriká. Podává se 1/3 nebo 1/10 klasické dětské dávky.

3.4.5 Antigenní složení jednotlivých preparátů

V České republice je pro rutinní očkování malých dětí používána vakcína INFANRIX HEXA. Jedná se o společnou vakcínu proti pertusi (aP), diftérii, tetanu, poliomyelitidě, hepatitidě B a invazivním hemofilovým onemocněním. Složení a množství antigenů *Bordetelly pertussis* je následující:

PT (μg)	25
FHA (μg)	25
PRN (μg)	8
Fim2, fim3 (μg)	-

Kromě bordetellových antigenů uvádím ještě obsah tetanického a difterického toxoidu:

D(Lf)	25
T (Lf)	25

INFANRIX HEXA je určen pro základní očkování. Vakcína určená pro adolescenty je vakcína Boostrix POLIO™. Jedná se o trivakcínu obsahující tetanický a difterický toxoid a aP vakcínu. Množství antigenů *Bordetelly pertussis* je zhruba třetinové oproti INFANRIX HEXA. Její reaktogenita je menší při zachovalé dostatečné imunogenitě. Tato očkovací látka je od

února roku 2009 zavedena jako booster dávka pro druhé přeočkování dětí ve věku 10-11 let a slouží k zachování dostatečně vysokých titrů protilátek. Složení antigenů *Bordetelly pertussis* je stejné, jako u INFANRIX HEXA, liší se svým množstvím:

PT (µg)	8
FHA (µg)	8
PRN (µg)	2,5
Fim2, fim3 (µg)	-

Obsah difterického a tetanického toxoidu je také snížen oproti INFANRIX HEXA:

D(Lf)	2,5
T (Lf)	2,5

Ještě menší dávky zmíněných antigenů mají vakcíny Adacel™ a DAPTACEL (DTaP), ale obsahují navíc kromě FHA, PT a PRN také antigeny fimbrií (fim2, fim3). Jedná se opět o společné trivakcíny proti diftérii, tetanu a pertusi. DAPTACEL (DtaP) je očkovací látka určená pro základní očkovací program malých dětí. Její složení je následující:

PT (µg)	10
FHA (µg)	5
PRN (µg)	3
Fim2, fim3 (µg)	5
D(Lf)	15
T (Lf)	5

Adacel™ je vakcína určená pro přeočkování adolescentů a dospělých ve věku od 11 do 64 let. Ze všech popisovaných vakcín má nejmenší obsah jednotlivých antigenů (v µg).

PT (µg)	2,5
FHA (µg)	5
PRN (µg)	3
Fim2, fim3 (µg)	5
D(Lf)	2
T (Lf)	5

Kompletní seznam očkovacích látek proti pertusi obsahuje příloha 2. tohoto textu.

3.4 Sérologické přehledy

Sérologické přehledy prováděné v České republice od roku 1960 jsou nenahraditelné materiály poskytující informace o imunitním stavu obyvatelstva a efektivitě očkování. Umožňují vyhodnocovat prevalenci protilátek proti původcům nemocí, u kterých existují vakcinační programy a sledovat dynamiku sérových protilátek během let. Získané výsledky se stávají podkladem pro intervence do zmíněných očkovacích programů.

Poslední dva sérologické přehledy pocházejí z roku 1996 a 2001. V roce 2001 byly vyšetřeny protilátky u souboru 3500 osob ze 14 krajů ČR ve věku 1 - 64 let. Byly sledovány protilátky proti diftérii, pertusi, parapertusi, tetanu, spalničkám, zarděnkám, příušnicím, poliomyelitidě, Hib invazivním onemocněním, hepatitidě typu A, B, C a proti invazivním meningokovému onemocněním.

K detekci protilátek proti pertusi byla použita metoda aglutinačního testu a komerčně vyráběné typové antigeny *Bordetelly pertussis* 1, 2 a 1, 3. Nejnižší pozitivní titr protilátek byl stanoven na hodnotu 1:8.

Výsledky z roku 2001 jsou rozpačité. Došlo ke zlepšení imunity dvouletých dětí oproti roku 1996 o 12% na hodnotu 89%. Nejvyšší procento séropozitivity bylo prokázáno ve věkových kategoriích od 12 do 44 let (90% - 97%). Imunita dětí ve věku 1 roku je neuspokojivá. Oproti roku 1996 došlo k významnému snížení séropozitivity z 74% na 57,6%. Přitom je tato věková kategorie nemocí a případnými komplikacemi ohrožena nejvíce.

V roce 2007 došlo ke změně v očkovacím kalendáři, která by se měla projevit lepšími výsledky v příštím sérologickém přehledu.

Sérologický přehled pro ČR z roku 2001 (pertuse) přikládám jako přílohu č. 3. tohoto textu.

3.5 Trendy v očkování proti pertusi

Pertusí jsou nejvíce ohroženy děti do jednoho roku života. Základní očkování dle schématu platného od roku 2007 musí být striktně dodrženo. Jakékoliv opoždění očkování zhoršuje následnou imunogenitu. Proto by neměly být přeceňovány málo závažné nežádoucí účinky předchozích vakcinací a stanovený harmonogram pokud možno dodržen.

S odstupem let od vakcinace klesají titry protilátek u dospělých a starších dětí. Proto byla zavedena “booster“ dávka, která slouží k druhému přeočkování dětí ve věku 10 – 11 let věku. Přeočkování se provádí vakcínou BOOSTRIX-POLIO proti diftérii, pertusi, tetanu v kombinaci s pátou očkovací dávkou proti poliomyelitidě.

Další alternativou na zvážení je možnost přeočkování celých rodin čekajících narození potomka kvalitní acelulární vakcínou (booster dávka). Jedná se o tzv. cocoon strategy, která je ale ekonomicky méně přijatelná.

Efektivitu nově zavedeného přeočkování booster dávkou bude možno hodnotit až s odstupem několika let.

ZÁVĚR

S celosvětovým stoupajícím trendem incidence pertuse se tato nemoc stala opět klinicky významnou a zajímavou. Původce pertuse, *Bordetella pertussis*, se nepodařilo nikdy vymýtit a jeho cirkulace v populaci je stále vysoká. Zvyšující se incidence v České republice je mj. způsobena i větší migrací obyvatel z a do zemí s nízkou proočkovaností. Došlo i k posunu výskytu pertuse směrem ke starším věkovým kategoriím, což vedlo ke změně očkovacího kalendáře a zavedení revakcinace dětí ve věku 10 – 11 let.

Vzhledem k častým nežádoucím účinkům celobuněčné vakcíny byla vyvinuta vakcína acelulární obsahující purifikované antigeny *Bordetelly pertussis* v různém množství a složení. Tato vakcína má méně nežádoucích účinků a je nyní součástí hexavakcíny pro základní očkování dětí. Ekonomické náklady na její výrobu jsou významně vyšší než u celobuněčné vakcíny. Její imunogenita stejně jako u celobuněčné vakcíny klesá, proto je nutné proti pertusi starší děti revakcinovat.

V únoru roku 2009 bylo úpravou vyhlášky č. 537/2006 Sb. zavedeno společné přeočkování proti pertusi spolu s tetanem a difterií od dovršení 10 do dovršení 11 roku věku dítěte.

Možnost následného přeočkování dospělých v intervalech 10 let bude možné diskutovat až po zhodnocení efektivity současného schématu dle aktuálních sérologických přehledů, zvážení ekonomických nároků a profitu společnosti z přeočkovávání dospělé populace booster dávkou.

SOUHRN

Pertuse je infekční onemocnění s vysokou nakažlivostí. Vyvolavatelem je gramnegativní bakterie *Bordetella pertussis*, která osidluje epitel respiračního traktu a způsobuje typické příznaky. Hlavními faktory patogenity jsou filamenózní hemaglutinin (FHA), pertusový toxin (PT), pertaktin (PRN) a aglutinogeny fimbrií (fim2, fim3). Onemocnění probíhá ve třech stádiích - katarálním, paroxysmálním a rekonvalescenci. Diagnostickým průkazem je kultivační záchyt. Kauzální léčbou je antibiotická terapie chemoterapeutiky ze skupiny makrolidů. Pertuse je onemocnění, kterému se dá předcházet očkováním.

Po zavedení očkování v ČR celobuněčnou vakcínou v roce 1958 došlo k dramatickému poklesu výskytu pertuse. Od 90. let incidence opět mírně stoupá. Dříve se toto onemocnění týkalo pouze malých dětí do věku cca 5 let, v posledních letech pozorujeme posun i ke starším věkovým kategoriím. Onemocnění je zvláště u dětí ve věku do jednoho roku života spojeno s nebezpečím smrtelných komplikací. U dospělých probíhá infekce mírně nebo i asymptomaticky.

Celobuněčná vakcína je spojena s častějším výskytem nežádoucích účinků, které se stupňují s narůstajícím věkem a počtem vpichů. Nové schéma očkovacího kalendáře zahrnující očkování acelulární vakcínou bylo zavedeno v roce 2007 v ČR. Tato vakcína je spojena s menším výskytem nežádoucích účinků, ale její imunogenita stejně jako u celobuněčné vakcíny klesá během několika let po očkování. Je vhodná pro revakcinaci dospělých, protože její reaktogenita je přijatelná a nežádoucí účinky minimální.

Věkový posun výskytu pertuse vedl k zavedení přeočkování starších dětí ve věku 10 – 11 let booster dávkou BOOSTRIX-POLIO. Otázkou zůstává, zda je nová změna očkovacího kalendáře dostatečná, či je výhodné očkovat i celou populaci dospělých, nebo jen riziková povolání (zdravotníci, pedagogy), nebo např. celé rodiny s malými dětmi do věku 1-2 let.

SUMMARY

Pertussis is a disease with high infectiousness, caused by gramnegative bacteria *Bordetella pertussis*. *Bordetella* colonizes the respiratory epithelium and induces typical symptoms. The main factors of pathogenesis are filamentous hemagglutin (FHA), pertussis toxin (PT), pertactin (PRN), fimbrial agglutinogens (fim2, fim3). The disease has three stages - catarrhal, paroxysmal and recovery. Cultivation method is used as a diagnostical proof. The causal therapy of pertussis is antibiotal therapy, especially macrolides. Pertussis is a disease preventable by vaccination.

In 1958, the routine vaccination was started in Czech Republic by whole cell vaccine. There was a significant decrease of incidence of pertussis after that. During the 90's the incidence has gently grown up again. Pertussis was an infant disease before (children up to 5 years of age). Nowadays we can see an age shift to adolescents and adults. Pertussis is most dangerous for children younger than one year. The infection of the adults could be mild or even asymptomatic.

The whole cell vaccine has often side effects, which are worse with raising age and frequency of sticks. In 2007 there was a new vaccination schedule introduced in Czech Republic which contains a new acellular vaccine. There are fewer side effects after vaccination with acellular vaccine, but the immunogenicity is lower during the years (the same is also with the whole cell vaccine). The acellular vaccine is suitable for immunization of adults, because there are minimal side effects.

The age shift of pertussis incidence conduced to introduction of new revaccination programme for children in the age of 10 – 11 years by booster dose BOOSTRIX-POLIO. The question is if this change of the vaccination schedule is enough or if it's convenient to revaccinate the whole adult population, or if revaccinate just the professions of high risk (health workers, educationists). The cocoon strategy of vaccination of the whole families with small babies should be also considered.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. **HOLČÍKOVÁ, A.** Pertuse, parapertuse. In BARTOŠOVÁ, D. *Dětské infekční nemoci*. Praha: Galén, 2003, s. 227-238.
2. **JOHN, C., SOUČEK, A., SCHINDLER, J.** Bakteriologie-gramnegativní aerobní tyčky. In BEDNÁŘ, M. *Lékařská mikrobiologie*. Praha: Marvil, 1996, s. 257-259.
3. **FABIÁNOVÁ, K. a KŘÍŽ, B.** Pertuse a současné možnosti očkování. *Vakcinologie*, 2007, roč. 1, č. 2, s. 70-79.
4. **KŘÍŽ, B. et al.** Pertuse-navracející se infekce? *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 2007, roč. 56, č. 2, s. 51-65.
5. **KŘÍŽ, B. et al.** Víceúčelový sérologický přehled protilátek proti vybraným infekcím, u nichž se provádí očkování. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie*, září 2003, roč. 12, příloha 1.
6. **KEITEL, W. A.** Cellular and acellular Pertussis Vaccines in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, vol. 28, no. 2, p. 118-123.
7. **SATO, H.** Experience with Diphtheria Toxoid-Tetanus Toxoid-Acellular Pertussis Vaccine in Japan. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, vol. 28, no. 2, p. 124-130.
8. **CONRAD, D.A. a JENSON, H.B.** Using acellular pertussis vaccines for childhood immunization. *Postgraduate medicine*, 1999, vol 105, no. 7, p.165-178 .
9. **GLISMANN, S et al.** *Pertussis fact sheet* [on-line]. Copenhagen: Statens serum institut, 1. 12. 2006 [cit. 2009-01-20]. Dostupné z: http://www.euvac.net/graphics/euvac/fact_pertussis.html
10. **GLISMANN, S et al .** *Pertussis (Bordetella pertussis) case definition* [on-line]. Copenhagen: Statens serum institut, 1. 12. 2006 [cit. 2009-01-22]. Dostupné z: http://www.euvac.net/graphics/euvac/cd_pertussis.html
11. **GIRARD, M. et al.** *Specific vaccines pertussis (whooping cough)* [on-line]. World Association for Vaccine [cit. 2009-01-18]. Dostupné z: http://www.novaccine.com/specific-vaccines/vaccine.asp?v_id=25

12. **WEERASINGHE, C., FERNANDES, A., BAGARIA, J.,** *Pertussis: A cluster of linked cases in the United Kingdom* [on-line]. 2006 Euro Surveill. 2007;12(9):pii=729. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=729>

SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ, GRAFŮ

- Graf 1.** Nemocnost v ČR 1945-2007
- Obrázek 1.** Pertussis vaccination overview in European countries
- Obrázek 2.** Výskyt pertuse v Anglii a Walesu 1940-2005
- Tabulka 1.** Nežádoucí účinky wP vakcíny u dospělých

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha č. 1:** Očkovací kalendář ČR
- Příloha č. 2:** Seznam očkovacích látek proti pertusi
- Příloha č. 3:** Sérologický přehled ČR 2001- pertuse
(Pertussis)

PŘÍLOHY:

Příloha č. 1:

Očkovací kalendář v ČR

(dle vyhl. č. 65/2009 Sb., kterou se mění vyhl. č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem)

TBC	4. den až 6. týden
Di,Te,P(a),Hib,HB,IPV	vždy po zhojení postvakcinační reakce po očkování proti Tbc od 13. týdne 3x v průběhu 1. roku věku (interval nejméně 1 měsíc) 4. dávka nejméně 6 měsíců po 3. dávce,
MMR	1. dávka od 15. měsíce věku 2. dávka 6 - 10 měsíců po 1. dávce
Di,Te,P(a)	v pěti letech
Di,Te,P(a),IPV (Boostrix Polio)	v deseti letech
HB	ve 12 letech (u neočkovaných, schéma 0,1,6 měsíců)
Te	ve 25 letech, další přeočkování vždy po 10 - 15 letech

Poznámka: TBC (tuberkulóza), Di (záškrť), Tetanus (Te), P (pertuse), Hib (invazivní onemocnění vyvolané Haemophilus influenzae b), HB (virová hepatitida B), IPV (poliomyelitida, přenosná obrna), MMR (spalničky, příušnice, zarděnky).

Příloha č. 2:

Seznam jednotlivých očkovacích látek proti pertusi:

Acel-Immune	Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed
Acel-P	Pertussis
Adacel™	Tetanus, reduced diphtheria toxoids, acellular pertussis, adsorbed (TdaP)
Boostrix™	(Tdap) Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis, adsorbed
Certiva™	(DTaP) Diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine, adsorbed
DAPTACEL	(DTaP)
DPT Merieux	(DTPer/Vac/Ads) Adsorbed diphtheria tetanus and pertussis vaccine BP, Pasteur Mérieux
DTAP-IPV	Poliomyelitis
DTCOQ/DTP	Adsorbed Diphtheria, Tetanus, Pertussis Vaccine
Hexavac	(DTaP, IPV, HBV, Hib) Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, hepatitis B (recombinant) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, adjuvanted
Infanrix Hexa	(DTaP, IPV, Hib, HBV) Diphtheria, tetanus, pertussis, H. influenzae B, Hepatitis B and inactivated polio virus
Infanrix®	(DTaP) Diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis
Pediacel	(DTaP, IPV, HiB) Diphtheria, tetanus, five component acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, adsorbed
Pediarix™	(HBV, DTaP, IPV) and inactivated Polio
Pentacel®	(HiB, DPT, IPV) ActHIB® reconstituted with QUADRACEL®
POLIAcel™	Combination vaccine pack containing Act-HIB®: Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus protein reconstituted with QUADRACEL™: Pertussis Vaccine-Acellular Combined with Diphth
UADRACEL®	(DTP, IPV) Diphtheria, tetanus, pertussis, adsorbed with poliomyelitis
Repavax	(dTAP/IPV) Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Acellular, Component) and Poliomyelitis (Inactivated) Vaccine, adjuvanted.
SII Triple Antigen	Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine Adsorbed

TetrACT-HIB	Adsorbed diphtheria, tetanus, pertussis, and conjugated haemophilus type b vaccine
Tetramune	(DTP-HbOC) Diphtheria and Tetanus Toxoids and Pertussis Vaccine Adsorbed with Haemophilus b Conjugate Vaccine
Tetravac®	Diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccine, adsorbed
Tri-Immunol	DPT Adsorbed
TriHIBit®	DTaP and Hib conjugate
Tripacel®	Pertussis Vaccine-Acellular, Combined With Diphtheria And Tetanus Toxoids (Adsorbed)
Tripedia®	DtaP
Triple Antigen™	Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine (Adsorbed)
Tritanrix HB-HIB	(DtwP, HBV, HiB) Diphtheria, tetanus, pertussis and hepatitis B
Tritanrix HepB	(DTPw+HBV) Diphtheria (D), tetanus (T), pertussis (whole cell) (Pw) and hepatitis B (rDNA) (HBV) vaccine
TRIVAX-AD	(DT Per/Vac/Ads), Adsorbed Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine
Trivax-Hib	Adsorbed Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccine BP, DTPer/Vac/Ads (Trivax-AD®) and Haemophilus type b conjugate Vaccine
Zaantide	Diphtheria, tetanus and pertussis vaccine, adsorbed

Příloha č. 3:

SÉROLOGICKÝ PŘEHLED ČR 2001- Pertussis		
věk	počet sér	pozitivita sér (%)
1	59	57,6
2	97	89,7
3	99	72,7
4	99	69,7
5	96	82,3
6	100	87
7	98	88,8
8	104	89,4
9	103	87,4
10	98	87,8
11	105	87,6
12	100	95
13	100	89
14	100	90
15	100	90
16	101	94,1
17	100	93
18	101	96
19	103	97,1
20	98	95,9
21	101	92,1
22	105	89,5
23	101	94,1
24	101	93,1
25-29	105	92,4
30-34	99	90,9
35-39	102	92,2
40-44	106	94,3
45-49	100	68
50-54	104	53,8
55-59	101	39,6
60-64	108	44,4
celkem	3194	

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

FHA	Filamentózní hemaglutinin
PRN	Pertaktin
fim2, fim3	Antigeny fimbrií
PT	Pertussový toxin
AC	adenylátcykláza
Dnt	dermonekrotický toxin
Tct	tracheální cytotoxin
PCR	Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
TBC	Tuberkulóza
DMO	Dětská mozková obrna
VHB	Virus hepatitidy B
Hib	Haemophilus influenzae typu b.
aP	Acellular pertussis vaccine (normal dose)
wP	Whole cell pertussis vaccine
ap	Low dose acellular pertussis vaccine (booster dose)