

Studijní materiál-speciál, č. 139

Květen 2012

Záškrt v Evropě během let 2000 – 2009

(Diphtheria in the Postepidemic Period, Europe, 2000-2009)

Wagner Karen S., White Joanne M., Lucenko Irina, Mercer D. a ost.
Emerging Infectious Diseases, Vol. 18, No.2, February 2012, s.-217 – 225
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn: Po epidemiích záškrtu v 90. letech 20. století výskyt této infekce v Evropě poklesl. Její cirkulace však trvá v některých státech východní Evropy a sporadická onemocnění jsou hlášena v celé Evropě. Autoři analyzovali údaje za dobu 2000-2009 ze států podílejících se na surveilanci záškrtu v evropském regionu SZO. Každý rok hlásí v Evropě nejvyšší roční incidenci záškrtu Litva, ale 83 % ze všech hlášených případů bylo v Ruské federaci a Ukrajině. Za 10 posledních let klesl výskyt záškrtu v celém evropském regionu o víc jak 95 %. Ač k většině úmrtí dochází v zemích s endemickým výskytem záškrtu, nejvyšší letalita na záškrt je v zemích neendemických, kde následkem neobvyklosti může docházet k opoždování rozpoznání nemoci a její terapie. V Západní Evropě je stále častěji prokazováno jako původce nemoci *Corynebacterium ulcerans*. Snížení výskytu záškrtu v posledních deseti letech je potěšitelné, rozhodující pro prevenci endemických případů infekce *C. ulcerans* a pro ochranu před opětovným výskytem *C. diphtheriae* je udržení vysoké proočkovanosti.

Po úspěších dosažených v druhé polovině 20. století vakcinačními programy v Evropě se stal záškrt v roce 1994 kandidát na eliminaci v evropském regionu SZO. Cílem bylo vymýcení záškrtu v regionu do roku 2000. V devadesátých letech 20. století, když se cíl zdál nadosah, následkem několika nepříznivých vlivů došlo k opětovnému epidemickému výskytu záškrtu v nových nezávislých státech bývalého Sovětského svazu. V té době tam připustilo vedení řadu zbytečných kontraindikací vakcinace, což mělo za následek pokles potřebné proočkovanosti dětí. Navíc se uplatnila nedůvěra lidí i zdravotníků k očkování a použití vakcíny s nízkou antigenní náloží pro základní očkování. Klesající imunita dospělých, velké přesuny lidí vyvolané rozpadem bývalého Sovětského svazu, rozpad zdravotnických služeb a nedostatek potřebného množství vakcíny a séra pro prevenci a léčení v nejpostiženějších státech, to vše umožnilo šíření záškrtu. Na vrcholu epidemie roku 1995 bylo regionálnímu úřadu SZO v Evropě hlášeno víc jak 50.000 případů záškrtu. Strategie mimořádných očkovacích programů dostala nemoc ve většině států pod kontrolu, ale stále trvá sporadický výskyt záškrtu.

Onemocnění záškrtem vyvolávají korynebakterie produkující difterický toxin. Jeho potenciálními producenty jsou tři druhy: *Corynebacterium*

diphtheriae, *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis*. *C. diphtheriae* je nejčastější potenciálně toxigenní druh a původce epidemií záškrtu s mezilidským přenosem. Má čtyři biovary : gravis, mitis, intermedius a belfanti. *C. ulcerans* bývá hlavně u dobytčat a v syrových mléčných produktech. Hlášení o nálezů jsou ojedinělá, ale v poslední době jsou v Evropě a v USA o něco častější. *C. pseudotuberculosis* zřídka infikuje lidi, typicky se vyskytuje v chovech zvířat. V současnosti není důkazů o přenosu *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis* mezi lidmi.

Při klasické formě záškrtu vzniká v hrdle šedobílá membrána, která pevně ulpívá na sliznici. Zánět vedoucí k mohutnému zduření krku a k otoku okolí mizních žláz na krku (colum caesareum) je projevem těžkého průběhu nemoci s vyšší letalitou. Difterický toxin se může vázat na receptory v myokardu a v nervové tkáni, což vede k systémovým komplikacím. Lehčí respirační forma záškrtu se může jevit jako faryngitida, která bývá častější u dříve plně, či částečně očkovaných pacientů. V některých oblastech tropů bývají obvyklejší kožní formy záškrtu, jeví se jako vředy s podminovanými okraji. Krční a kožní formou záškrtu může pacient trpět i současně.

Cílem této práce je rozbor hlášených případů záškrtu v Evropě za období od roku 2000 do 2009. Do evropské databáze DIPMET jsou zasílány údaje ze 24 evropských států (Anglie, Belgie, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Irsko, Kypr, Litva, Lotyšsko, Německo, Nizozemí, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko a Turecko). Použita byla data jen od případů odpovídajících definici záškrtu v DIPMET, tj. s izolací toxigenního kmene, nebo s klasickým průběhem nemoci, která epidemiologicky souvisela s jiným laboratorně prokázaným případem. Analyzována byla data o době nemoci, o původci a jeho biovaru, dále o věku pacienta, pohlaví, klinickém obrazu, stavu očkování, styku se zvířaty, příslušnosti k rizikové skupině a o výsledku nemoci.

Případy byly podle manifestace nákazy zatříděny do pěti skupin:

1. klasická krční forma záškrtu s pablánami (nejtěžší forma Z)
2. lehčí forma Z s výraznou faryngitidou (bez pablán)
3. kožní forma (toxigenní kmen *C. diphtheriae* byl izolován z lézí)
4. jiná forma nemoci (isolace toxigenního kmene z krve)
5. asymptomatická forma (nosičství toxigenního kmene, obvykle u osoby, která byla v kontaktu s nemocným).

Výsledky

Od doby epidemií záškrtu v 90. letech 20. století došlo v evropském regionu k podstatnému poklesu počtu případů záškrtu, odpovídajících definici uvedené v DIPMET. V roce 2000 bylo hlášeno celkem 336 případů, v roce 2009 jen 14 případů infekce *C. diphtheriae* a obdobně 8 či 5 případů infekce *C. ulcerans*.

Ze států s endemickým výskytem záškrtu měla v evropském regionu jeho nejvyšší incidenci Litva. Během 10 sledovaných let činila 23,8 případů na

milion osoboroků. To je zhruba sedmkrát vyšší incidence než v Georgii (3,5), Ukrajině (3,3) a v Ruské federaci (3,0). Avšak v tomto období bylo hlášeno z Ruské federace 4304 případů (= >61 % ze 7032 hlášených v celém regionu). Spolu s Ukrajinou se Ruská federace podílela na 83 % všech případů záškrtu. Ani v roce 2009 nedosáhla Litva hranice eliminace záškrtu, tj. incidence menší než 1 případ na milion obyvatel.

Co do počtu většina případů byla mezi mladistvými a dospělými osobami. Největší riziko úmrtí však bylo u kojenců, kteří ještě nedosáhli věku v němž je ukončeno základní očkování, a u dospělých, starších 40ti let, kteří nebyli dříve očkovaní, nebo u nichž došlo k poklesu postvakcinační imunity. Většina (75 %) pacientů měla neúplné očkování, mezi zemřelými dospělými bylo 74 % neočkovaných a mezi zemřelými kojenci bylo 93 % neočkovaných. Prevaloval (60-80 %) kmen příslušející k biovaru gravis *C. diphtheriae*.

U většiny (340/341) nemocných v Litvě byl postižen dýchací trakt, klasický obraz záškrtu byl u 141 (41 %) z nich. Předchozí očkování významně ($p < 0,001$) zmírňovalo průběh nemoci. Mimo vyššího rizika daného věkem uplatnilo se též vyšší riziko nemoci spojené s vojenskou službou, nebo s nezaměstnaností.

Izolované kmeny *C. diphtheriae*

Každý rok bylo v každém státě evropského regionu hlášeno 0-6 onemocnění vyvolaných toxigenními kmeny *C. diphtheriae* (53 případů během let 2000-9). Na jednoho nemocného připadalo 0-14 asymptomatických kontaktů (14 případů za 10 let). U 60 izolovaných kmenů byl zjištěn biovar: 32x biovar gravis a 28x biovar mitis. Hlášeno bylo 17 případů kožní formy, 35 respirační formy (z toho 24 případů klasického obrazu záškrtu) a 1 případ s jinou manifestací záškrtu. Většinu (15/17, 88 %) kožních forem záškrtu způsobil biovar mitis, většinu (17/28, 61 %) respiračních forem se známým biovarem způsobil biovar gravis. Ze 17 pacientů s kožní formou záškrtu bylo 16 krátce před onemocněním v zahraničí, nebo bylo ve styku s osobou ze zahraničí, či jednalo se o imigranty z oblasti endemického výskytu záškrtu, což platilo i pro 12 ze 35 pacientů s krční formou záškrtu. Pacient s bakteriální endokarditidou byl ve styku s příbuzným, který nedávno pobýval v Pákistánu.

Izolované kmeny *C. ulcerans*

V letech 2000 – 2009 ohlásily členské státy DIPNET každý rok 4-8 izolátů toxigenních kmenů *C. ulcerans* (celkem 53, z toho 50 od nemocných). Většinu případů (51 %) hlásila Anglie (19 % Německo, 17 % Francie). Většinu pacientů představovaly ženy ve věku do 46 let. U 94 % pacientů, kteří uvedli podrobnější údaje, byl zjištěn styk s domácími zvířaty. Nebylo hlášeno tradiční riziko v podobě konzumace tepelně neopracovaných mléčných produktů, žádný pacient nebyl krátce před nemocí v zahraničí. Jeden ze dvou zemřelých na infekci *C. ulcerans* v Anglii měl stejný kmen jaký byl izolován od psa, se kterým byl ve styku. Podobný nález byl hlášen ve Francii, ale izolovaný kmen

nebyl toxikogenní. V roce 2007 hlásilo Německo izolaci identického kmene *C. ulcerans* od nemocného a jeho doma chovaného prasátka.

Izolované kmeny *C. pseudotuberculosis*

Hlášení byli čtyři pacienti se záškrtem působeným *C. pseudotuberculosis*. Tři z nich měli kožní formu (1 neočkovaný + 2 bez známé očkovací anamnézy) a jeden neúplně očkovaný onemocněl bakteriální endokarditidou. Styk se zvířaty (tele) uvedl jeden pacient.

Úmrtí na záškrť

V době od 2000 - 2009 hlásila Litva celkem 32 úmrtí na záškrť a z dalších 24 států napojených na DIPNET bylo hlášeno 13 úmrtí (10x *C. diphtheriae* a 3x *C. ulcerans*). Pacienti z Litvy s krční formou záškrtu a s pablánami měli významně vyšší letalitu než pacienti bez pablán. Z 18 zemřelých v Litvě bylo 14 ve věku ≥ 40 let a 4 ve věku ≥ 7 let. Nikdo nebyl očkovaný proti záškrtu.

U 9 ze 13 zemřelých na záškrť v ostatních státech DIPNET byla klasická krční forma, dva měli těžkou faryngitidu a u zbylých dvou nebyla uvedena forma záškrtu. Všechna tři úmrtí způsobená *C. ulcerans* vznikla u starých (>75 let) asi neočkovaných osob. Dva zemřelí, infikovaní *C. diphtheriae*, byli neočkovaní kojenci. Tříměsíční kojenec z Finska zemřel na záškrť krátce po kontaktu s návštěvníkem z Ruska. Zemřelo ještě dalších 6 dětí: neočkovaný školák v Anglii, v Turecku pět dětí ve věku <7 let s neznámou očkovací anamnézou. V Litvě také zemřely dvě dospělé osoby (45-64 let, očkování neznámé). Letalita na záškrť byla v Litvě významně ($p=0,002$) nižší než v ostatních státech DIPNET.

Diskuze

Očkování nepochybně chrání před těžkým průběhem záškrtu. Čím však vysvětlit, že 64 pacientů v Litvě s klasickým průběhem záškrtu mělo doklady o úplném očkování ? Většina z nich se nakazila při epidemii mezi vojáky roku 2000, což znamená, že základní očkování podstoupili v 80. letech 20. století. V té době došlo ke změně používaných vakcín a očkovacích schémat, lékařské péče i ke zhoršení vztahu obyvatel k očkování dětí, než jaký byl v dobách SSSR. Byla používána méně potentní vakcína, k úplné imunizaci bylo třeba aplikovat tři dávky proti dvěma dávkám dřívější vakcíny. Teprve po epidemii z r. 2000 byl kontrolován stav očkování vojenských nováčků a podle potřeby byli doočkováni.

Letalita na záškrť byla ve státech s jeho endemickým výskytem nižší než v ostatních státech. Je to doklad toho, jak chybějící zkušenost s ojediněle se objevující nemocí může ovlivnit její včasné rozpoznání a léčení. Chybí rutinní skrínink všech výtěrů z krku na přítomnost korynebakterií, laboratoř je provádí jen na lékařovo vyžádání. Ztrácí se tak zběhlost laboratorní diagnostiky záškrtu i možnost zachytit asymptomatické či abortivní formy infekce.

V nedávno uskutečněné studii kvality práce laboratoří států DIPNET při vyšetření šesti naaranžovaných vzorků výtěrů z krku se ukázalo, že jen 6 ze 34 národních laboratoří poskytlo správný výsledek vyšetření všech šesti zaslaných vzorků. Řada laboratoří neprokázala původce záškrtu. V ekonomicky slabých státech je vyšetření omezováno vyšší cenou laboratorních reagentů, problémy jsou s materiálním zajištěním Elekova testu k průkazu tvorby toxinu. Ve státech bez endemického výskytu záškrtu často nebývá k dispozici záškrtový antitoxin, což může být velmi nebezpečné. V posledních letech ukázala mezinárodní studie, že nedostatek záškrtového antitoxinu je globální.

Ačkoli jen Anglie, Francie a Německo pravidelně hlásí izolaci toxigenních kmenů *C. ulcerans*, stěží se vyskytují pouze v těchto státech. Záchyt *C. ulcerans* může být ukazatelem schopnosti odhalit potenciálně toxigenní organismy a být indikátorem dobré surveillance. Zdá se, že *C. ulcerans* má širokou škálu hostitelů, bylo izolováno od řady domácích i divoce žijících zvířat, včetně dravých mořských savců a lvů. Toxigenní kmeny *C. ulcerans* byly v Anglii zachyceny u domácích koček. Zpravidla šlo o stejné ribotypy jaké byly u izolátů od nemocných lidí. Ukázalo se, že kočky mohou být potenciálním rezervoárem infekce lidí. Podobné nálezy u lidí a psů ve Francii a Anglii potvrzují potřebu uchovat vysokou proočkovanost ve všech státech. Vyšší incidence infekce starších žen může souviset s chovem domácích mazlíčků a slabší, až vymizelou imunitou.

Každoročně je v řadě evropských států sledována různými metodami sledována proočkovanost, počínaje daty v registrech počítačů, administrativními a cílenými dotazníky, nebo kombinací různých metod. Postupy vedou k nesrovnatelným výsledkům co do skutečného stavu imunity. Proočkovanost 3. dávkou DiTePer u malých dětí byla roku 2009 ve většině (85 %) států evropského regionu vyšší než 90 %, v Litvě, Lotyšsku a Turkmenistánu dosáhla 66 %, , v Ruské federaci údajně až ≥ 95 %. Proočkovanost na Ukrajině klesla z 98 % v letech 2006-7 na 90 % v letech 2008-9. Nejnižší proočkovanost v evropském regionu (73 %) byla roku 2009 v Ázerbájdžánu a na Maltě.

Na základě hrůzostrašných bajek o nebezpečí vakcinace získaly v některých zemích východní Evropy (Ruská Federace, Ukrajina) skupiny odpůrců očkování přístup do veřejných sdělovacích médií. Jejich činnost může značně snížit proočkovanost. Imunita vůči záškrtu u dospělých osob může být zvýšena pravidelným přeočkováním v desetiletých intervalech. Děje se tak v Belgii, Bulharsku, Estonsku, Finsku, Francii, Kypru, Litvě, Německu, Norsku, Portugalsku, Rakousku a v Rumunsku, kde zraněné dospělé osoby očkují kombinovanou vakcínou proti tetanu a záškrtu (s nižším obsahem difterického anatoxinu). Většina států však sleduje proočkovanost dospělých jen ojediněle. Sérologické přehledy ukázaly, že v některých zemích je úroveň imunity u dospělých pod hranicí ochrany. Mezery v imunitě dospělé populace přispěly během 90.let dvacátého století k opětovnému šíření záškrtu ve východní Evropě.

Současný trend malého výskytu záškrtu v Evropě je potěšující. Rozhodující je však úsilí o udržení vysoké proočkovanosti. Záškrt má sociální a ekonomický rys: epidemie typicky vznikají mezi osobami žijícími na okraji společnosti. Při současném stavu ekonomiky bude narůstat počet sociálně deprivovaných osob, mezi nimiž může docházet k epidemiím. Ekonomická krize může také omezit množství vakcíny a anatoxinu, včetně rozsahu očkovacích programů. Protože nedostatek financí může také nepříznivě ovlivnit surveilanci záškrtu, je třeba posuzovat pokles hlášených onemocnění velmi opatrně. Veškeré úsilí se musí soustředit na dosažení vysoké proočkovanosti proti záškrtnu.

28 citací

Poznámky překladatele

Nemohu se ubránit vzpomínkám na vlastní zážitky s touto nemocí. Záškrtu podlehl můj kamarád, se kterým jsem si denně hrával u domu, v mateřské školce a pak i v obecné škole. Zemřel když jsme chodili do 2. třídy a pod vedením pana učitele Janáčka jsme mu u hrobu zazpívali „Výše a výš v ty světy, míru kde skví se květy...“. Později to byl jeden z důvodů, proč mne rodiče nechali očkovat. Mám před sebou Ausweis über Diphtherieschutzimpfung am 24.III.- 4.V.1944, s razítkem a podpisem MUDr. Koníčka, který byl der Stadtartz in Mährisch Ostrau- Oderfurt. Podle tohoto dokladu jsem dostal „Anatoxinum diph. praecipitatum“. Díky pečlivosti rodičů a jistě i náhody mám také doklady o úspěšném očkování proti varirole ze 27. dubna 1932 a přeočkování dne 26. dubna 1938.

Na poslední případ záškrtu, který jsem prošetřoval, si nevzpomínám, ale asi bych jej našel ve výročních zprávách o epidemiologické situaci v Ostravě. Za to poslední epidemii záškrtu na škole v Ostravě-Radvanicích, s více jak 20 případy a se 3 úmrtími, mám v dobré paměti. Bylo to v roce 1959, tři dny jsme testovali více jak 200 žáků na imunitu vůči záškrtnu. K intradermální aplikaci malé dávky difterického toxinu (Schickův test) jsme užívali „tuberkulinky“ a malé jehly, obojí tehdy velmi nedostatečný materiál. Proto jsme museli na plynových kahanecích ve školní „chemické laboratoři“ použít stříkačky a jehly sterilizovat varem. Tam jsem si dokonale osvojil nitrokožní podání vakcíny a poprvé zažil bolesti prstů a rukou z mnohonásobného vyvíjení dostatečného tlaku na píst stříkačky, aby „pupenec“ na kůži byl potřebně velký. Později, v začátcích očkování proti VH-B a při výzkumných úkolech s chřipkovými a dalšími vakcínami, jsme tento postup užili ještě mnohokrát, prakticky až do získání očkovacích „pistolí“. Ale to už je jiná historie. Musím se ještě vrátit k epidemii v radvanické škole. Pamětníků na velkou paniku, která při epidemii vznikla mezi rodiči, učiteli i mezi lidmi v Radvanicích, bude už málo. Stále však vidím ty vystrašené tváře při ortelu „Schick negativní“ a projevy beznaděje až agrese při nedostatku difterického antitoxinu. Přeji si, aby naši mladší kolegové nikdy nemuseli prožít něco podobného. Proto jsem mezi SMS zařadil dnešní téma o záškrtnu.

MUDr. Vladimír Plesník