

Evropské zkušenosti s očkováním proti *Haemophilus influenzae b*

(Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006)

Laddhani S., Slack Mary P.E., Heath P.T., aj.
Emerging Infectious Diseases, Vol. 16, No. 3, March 2010, s. 455-463)
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn

V roce 1996 byla za účelem sledování vlivu rutinního očkování proti *Haemophilus influenzae* typu b (**Hib**) na výskyt invazivních hemofilových nemocí dohodnuta mezinárodní spolupráce laboratoří 14 států, které soustavně typovaly kmeny hemofilů, izolované od pacientů. V letech 1996-2006 bylo hlášeno 10.081 invazivních hemofilových onemocnění. Z toho 4.466 případů (44 %; incidence 0,28 / 100.000 obyvatel) vyvolaly kmeny bez pouzdra (noncapsulated –**ncHi**), dále 2.836 případů (28 %; 0,15 / 100.000) způsobily kmeny Hib a dalších 690 případů (7 %; 0,036 / 100.000 obyvatel) zapříčinily kmeny s jiným než b typem (**non-Hib**) pouzdra. Infekce invazivními ncHi byly u starších osob častější než infekce Hib (medián věku 58 let proti 5 letům, $p < 0,0001$) a měly vyšší letalitu (12 % proti 4 %, $p < 0,0001$). Mezi kmeny Hi s jiným než b typem pouzdra byli původci téměř všech případů typ f (72 %) a typ e (21 %), celková letalita byla 9%. To znamená, že nyní incidence invazivních hemofilových onemocnění vyvolaných kmeny bez pouzdra typu b je vyšší, než incidence těchto onemocnění vyvolávaných Hib. Zvýšila se také letalita onemocnění působených kmeny non-Hib.

Úvod

Kmeny *Haemophilus influenzae* (**Hi**) se podle polysacharidového složení pouzdra dělí na 6 sérotypů (a-f) a na kmeny bez pouzdra. Před zahájením rutinního očkování vyvolávaly kmeny Hi typu b (Hib) více než 80 % invazivních hemofilových onemocnění, hlavně u zdravých dětí ve věku do pěti let. Naopak non-Hib kmeny zpravidla byly původci oportunních infekcí především starých osob, často oslabených chronickou nemocí respiračního traktu nebo imunosupresí.

Zahájení národních programů očkování dětí konjugovanou Hib vakcínou v devadesátých letech minulého století vedlo v řadě zemí k výraznému a trvalému poklesu incidence invazivních onemocnění, vyvolávaných Hib. Je však obava, že toto očkování neposkytne déle trvající ochranu a že původci nemoci se stanou jiné kmeny Hi. Protože konjugovaná Hib vakcína omezuje nosičství Hib v hrtanu, je teoreticky možné, že hrtan budou kolonizovat jiné kmeny Hi a stanou se původci invazivních infekcí. Eliminace nosičství Hib může také potlačit přirozený bústr imunity, což povede k nízkým hladinám Hib protilátek a později k větší vnímavosti na invazivní Hib onemocnění.

Roku 1996 byla v Evropě zahájena surveillance sledující vliv rutinního Hib očkování na epidemiologii invazivních Hib onemocnění. V roce 2006 se na sledování podílelo celkem 28 států a ve 14 státech, se zhruba 150 milionů obyvatel, rutinně typovali všechny kmeny Hib, izolované od pacientů s invazivní hemofilovou infekcí. V této práci je popsána epidemiologie invazivních hemofilových onemocnění v zemích, které rutinně očkují proti Hib, a zvláštní pozornost je věnována invazivním hemofilovým onemocněním, vyvolaným kmeny non-Hib.

Metodika

V roce 1996 podpořila Evropská unie studii (BIOMED II Hib surveillance project) sledující epidemiologii invazivních infekcí, vyvolávaných *H. influenzae*, v době po zavedení rutinního očkování dětí konjugovanou Hib vakcínou. Studie byla roku 1998 přejmenována na EU-IBIS (European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance) a rozšířila se do dalších evropských států. V roce 2006 celkem 28 států rutinně hlásilo případy invazivních Hib onemocnění do ústřední databáze. Hlášení zahrnovalo základní demografické údaje, klinický obraz, výsledek nemoci, druh vzorku vyšetřovaného materiálu a sérotypizaci izolovaného kmene Hi. Vývoj standardních laboratorních protokolů kultivace, sérotypizace a PCR genotypizace Hi koordinovala referenční laboratoř pro hemofily (HRU) při Úřadu ochrany zdraví Anglie. HRU také zajišťovala výměnu izolovaných kmenů Hi, jejich genotypizaci ověřovala sérotypy a pravidelně zasílala spolupracujícím laboratořím vzorky materiálu, určené k externímu hodnocení kvality bakteriologické diagnostiky.

Invazivní hemofilové onemocnění bylo definováno izolací patogena z obvykle sterilního místa. Případ meningitidy byl definován kultivací Hi z likvoru, nebo klinickými či radiologickými projevy meningitidy při pozitivní kultivaci Hi z krve. Další klinické obrazy, včetně epiglottitidy, pneumonie, celulitidy a osteomyelitidy, byly definovány jako izolace Hi z obvykle sterilního místa (zpravidla z hemokultury, občas i z kloubní tekutiny při septické artritidě, nebo z pleurální tekutiny při empyemu) u osoby mající klinické projevy odpovídající bakteriologickému nálezu. Bakteriémie byla definována pozitivní kultivací Hi z krve, bez jiných klinických syndromů.

Incidence nemoci byla sledována ve věkových skupinách dětí mladších 1 měsíce, 1-5 měsíců, 1-11 měsíců, u osob ve věku do jednoho roku, 1-4 roky, 5-14 let, 15-44 let, 45-64 let a u 65letých a starších. K výpočtu sloužily demografické údaje ze států podílejících se na studii (Anglie a Wales, Finsko, Irsko, Island, Itálie, Malta, Nizozemsko, Norsko, Portugalsko, Rakousko, Řecko, Skotsko, Slovinsko; počet jejich obyvatel dosáhl v r. 2006 180,6 milionu osob).

Výsledky

Výsledky jsou ve čtyřech velkých tabulkách, provázených rozsáhlým popisem. Prvá obsahuje incidenci invazivních Hib a non-Hib onemocnění v Evropě za léta 1996-2006, členěné podle států a roku výskytu. Celková incidence invazivních Hib onemocnění za celé období byla 0,15 (1.825 případů), incidence non-Hib byla 0,28 (4.976 případů). Nejvyšší incidenci Hi onemocnění hlásilo Slovinsko – 0,52 (73 případů) a Anglie+Wales – 0,50 (2859 případů).

Druhá tabulka uvádí hlášené počty a procento případů Hib a ncHi podle diagnózy a věkových skupin v Evropě za období 1996-2006. Celkem bylo 2005 případů Hib onemocnění, nejčastější byly bakteriémie (674; 33,6 %) a meningitidy (580; 28,9 %). Nejčastěji měly invazivní onemocnění vyvolané Hib děti ve věku 1-4 roky (684 případů, z toho 282 meningitid) a dospělí ve věku 65 a více let (274 případů, z toho 134 bakteriemií). Dále bylo hlášeno 3172 invazivních onemocnění, vyvolaných neopouzdřenými kmeny ncHi. Nejčastěji onemocněli dospělí ve věku 65 a více let (1354 případů, z toho 759 bakteriemií), osoby ve věku 45-64 let a 15-44 let (464, resp. 454 případů, z toho opět nejčastěji bakteriemií, 218 resp. 236 případů).

Třetí tabulka představuje letalitu infekcí vyvolaných Hib a ncHi podle diagnózy a věku za období 1996-2006. Nejvyšší letalita na Hib infekce byla u bakteriemií (6,1; 41 ze 674 pac.) a pneumonií (4,9; 8 ze 162 pacientů), celková letalita činila 4,4 (88 ze 2005 pacientů). Nejvíce umíraly osoby ve věku 65 a více let (letalita 9,5, tj. 26 ze 274 pacientů). Na onemocnění vyvolaná ncHi zemřelo celkem 336 z 3172 pacientů (letalita 11,5). Nejvyšší letalitu měla

skupina jiných klinických obrazů infekce ncHi (21,9 ; 25 ze 114 pacientů) a pneumonie (15 ;60 ze 401 pacientů). Nejčastěji umíraly děti ve věkové skupině 1-5 měsíců (letalita 27,3 ; 30 ze 110 pacientů) a děti mladší jednoho roku (letalita 17,4 ; 68 ze 390 pacientů).

Ve čtvrté tabulce jsou hlášena invazivní onemocnění, vyvolaná jinými než b-typy Hi (celkem 690 případů), členěna podle sérotypu Hi, klinického obrazu, věkové skupiny nemocných a smrtnosti. Nejčastěji byl zachycen sérotyp f (500 případů, zpravidla při bakteriémii (157 případů, 31,4 % ze všech dg vyvolaných tímto sérotypem) a sérotyp e (143 případů, zpravidla u bakteriemií (44 případů, 30,8 % ze 143 pacientů). Celková incidence ncHi infekcí byla nejvyšší (1,04; tj. 301/milion) ve věkové skupině 65 a více let. Nejvyšší podíl zemřelých (13,0 % , tj. 39) byl ve také u osob ve věku 65 a více let.

Diskuze

Výrazný pokles výskytu invazivních onemocnění, vyvolávaných Hib, po zahájení očkování konjugovanou Hib vakcínou, vyvolal obavy, že pozici Hib zaujmou jiné sérotypy *H. influenzae*, neopouzdřené kmeny, nebo jiní původci respiračních infekcí. Dosud bylo málo informací o významném, nebo trvalejším větším výskytu invazivních onemocnění, vyvolaných jiným než b-typem Hi. Zvýšená incidence Hib v letech 2000-2002 byla způsobena hlavně větším počtem nemocných ve Spojeném království a v Nizozemí. Její hodnota však zůstala mnohem menší, než jakou mívala v době před zahájením očkování.

I když data získávaná celostátní surveilancí mohou být neúplná, jejich porovnání v čase a ve výskytu sérotypů jsou, za předpokladu přesné a úplné sérotypizace, z velké části validní. A i když získaná data o incidenci mohou být nižší než je skutečný výskyt invazivních hemofilových infekcí, je nepravděpodobné, že je zkreslen podíl jejich různých forem, postižení věkových skupin, výsledek nemoci, nebo proporce nemocí působených různými sérotypy *H. influenzae*. Referenční laboratoře všech na studii zúčastněných států rutinně typovaly všechny invazivní kmeny Hi. Ze 10.081 izolátů Hi, zachycených při invazivních hemofilových onemocněních, bylo 80,5 % identifikováno sérotypizací. Spolehlivost surveillance prokázala incidence invazivních onemocnění, působených non-b sérotypy Hi. Zůstala poměrně konstantní během 11letého trvání studie ač se postupně zvýšil počet spolupracujících států. Je to další důkaz, že nedochází k náhradním onemocněním.

V zemích se zavedeným programem očkování proti Hib je nyní výskyt neopouzdřených kmenů Hi větší, než výskyt Hib. Na rozdíl od Hib však invazivní ncHi nemoci postihují hlavně novorozence a staré osoby. Infekce novorozenců, působené neopouzdřenými kmeny Hi jsou dobře podchyceny, ale představují méně než 5 % všech invazivních bakteriálních infekcí u novorozenců. Infekce se rychle rozvíjí (obvykle během 48 hodin po porodu) pod obrazem fulminantního průběhu s letálním zakončením, zejména u předčasně narozených dětí. Invazivní ncHi nemoci novorozenců provází také sepse u rodiček, větší výskyt komplikací při porodu a předčasný porod. U starších dětí a u dospělých s invazivním onemocněním, které vyvolal neopouzdřený kmen Hi, studie ukázala, že větší polovina těchto pacientů měla závažnou zdravotní indispozici, např. chronické onemocnění dýchacího traktu, nebo poruchu imunity.

Infekce působené opouzdřenými kmeny non-Hib jsou velmi vzácné a zpravidla je vyvolává typ f (Hif) a typ e (Hie). Jejich klinický obraz je téměř shodný a podobá se infekci neopouzdřenými kmeny Hi. Téměř polovina případů vzniká u osob ≥ 65 letých, zatím co u dětí mladších pěti let to bývá 21 % případů. Hif i Hie jsou mnohem méně geneticky rozrůzněné a většinu infekcí působí jen pár kmenů, které mohou být přirozeně choroboplodnější, než neinvazivní kmeny. V jiných studiích také zjistili, že pacienti s invazivní hemofilovou nemocí vyvolanou neopouzdřenými kmeny, stejně jako 60-80 % pacientů s nemocí vyvolanou Hif a Hie, má různá zdravotní rizika, která je předurčují ke vzniku oportunních infekcí.

Na rozdíl od Hif a Hie jsou invazivní Hia infekce podobné Hib infekcím v tom, že se objevují hlavně u malých dětí a často probíhají jako meningitida. Hia a Hib mají pouzdra, která se sobě nejvíce podobají a mají také podobně velkou genetickou rozdílnost.

Infekce působené Hic a Hid jsou ojedinělé, mají nízkou letalitu, což naznačuje, že nejsou zvláště virulentní. Je však o nich jen málo informací. Naše výsledky ukazují, že invazivní onemocnění jimi vyvolávaná, jsou častější u dospělých.

Letalita invazivních Hib onemocnění zůstává nízká, podobá se údajům z jiných průmyslově vyspělých států, ani se více neliší od letality v prevakcinačním období. Avšak letalita infekcí neopouzdřenými kmeny Hi a kmeny s pouzdrém jiného než b-typu byla významně vyšší než u infekcí Hib. Námi zjištěnou letalitu je třeba považovat za minimální, protože si nemůžeme být jisti, že všechna úmrtí byla hlášena a uvedena v systému surveillance, zvláště pokud k úmrtí došlo později po vzniku nemoci. Jiné studie, založené na aktivnějším sledování dospělých nemocných s infekcí neopouzdřenými kmeny Hi, uvádí letalitu 13-20 %, a až 29 % do měsíce od začátku nemoci. Ač je známá velká smrtnost novorozenců při infekci nHi, překvapila nás její výše v této studii. Není známo, zda zemřelé děti byly nějak oslabeny, nebo zda kmen vyvolávající nákazu v této věkové skupině je virulentnější. Také letalita invazivních hemofilových nemocí, vyvolávaných opouzdřenými kmeny Hi jiného než b-typu, byla vyšší než u infekcí Hib i než hodnota 15-30 %, uváděná v jiných studiích. Vyšší letalita starých osob a pacientů s dalšími nemocemi při infekcích neopouzdřenými kmeny Hi je dána velmi pravděpodobně oslabením jejich zdravotního stavu, které je predisponuje ke vzniku oportunních infekcí. Neopouzdřené kmeny Hi bývají u nich izolovány z neobvyklých, zpravidla sterilních míst, např. z tekutiny v peritoneu a perikardu, z bioptických vzorků ledvin a sleziny, nebo z abscesů v mozku, což ukazuje na závažné oslabení pacientů v době infekce. Podobné rizikové zdravotní stavy mohou také vysvětlovat vyšší letalitu osob s invazivní infekcí Hie, ale malý počet těchto pacientů neumožňuje solidní srovnání s letalitou při infekci jinými typy Hi.

Přes pokles výskytu onemocnění Hib je třeba k ověření dlouhodobého efektu očkování proti Hib dále pokračovat ve sledování všech hemofilových infekcí ve všech věkových skupinách. Tak lze včas odhalit případné nežádoucí dopady na obyvatelstvo, změny cirkulujících kmenů Hi a monitorovat změny epidemiologie invazivních hemofilových onemocnění.

38 citací, originální článek je v časopisu uloženém v knihovně Kliniky infekčního lékařství FN v Ostravě-Porubě.