

Nárůst případů záškrtu vyvolaného *Corynebacterium diphtheriae* mezi migranty v Evropě, 6. října 2022

Zdroj: Rapid Risk Assessment, 6 October 2022: Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>

K 26. září 2022 bylo ze sedmi evropských zemí v roce 2022 nahlášeno 92 případů záškrtu mezi migranty. U šedesáti šesti z těchto případů se jednalo o kožní formu záškrtu vyvolaného *Corynebacterium diphtheriae*. Byly hlášeny také případy respiračního záškrtu, včetně jednoho úmrtí. Onemocnění se vyskytovala mezi muži a většina z nich byla diagnostikována v přijímacích střediscích pro migranty. Také byl zjištěn jeden případ kožního záškrtu u zaměstnance v přijímacím středisku ve Švýcarsku. U většiny případů hlášených ze zemí EU/EHP a Spojeného království (UK) v roce 2022 byly zjištěny kmeny *C. diphtheriae*, u kterých byla potvrzena produkce toxinů. U omezeného počtu případů, zejména ve Švýcarsku, nebyla toxigenita stanovena ani hlášena.

Záškrt je v EU/EHP vzácným onemocněním. V letech 2016 až 2020 bylo do ECDC ze zemí EU/EHP ročně hlášeno průměrně 52 případů onemocnění. Přibližně 50 % hlášených případů bylo způsobeno *Corynebacterium (C.) diphtheriae*.

V letech 2016-2020 bylo v EU/EHP hlášeno celkem 128 případů způsobených *C. diphtheriae*, z toho 60x se jednalo o kožní formu, 25x o respirační formu a 1x o kombinaci kožní i respirační formy záškrtu. U 42 případů byl zjištěn jiný klinický projev nebo informace o klinickém projevu chyběly. Během tohoto pětiletého období bylo 69 případů záškrtu klasifikováno jako importované onemocnění z jedenácti zemí EU/EHP (průměrně 14 importovaných případů *C. diphtheriae* za rok), z nichž 46 vykazovalo kožní projevy onemocnění. Potenciální migrační status těchto případů nebylo možné potvrdit, protože důvod jejich cesty do EU/EHP nebyl hlášen.

Počet případů dosud hlášených v roce 2022 představuje ve srovnání s průměrným počtem importovaných případů zaznamenaným v posledních letech velký nárůst. Tento nárůst lze vysvětlit zvýšeným počtem migrantů ze zemí s endemickým výskytem záškrtu, zvýšenou cirkulací patogenu v zemích původu nebo zvýšeným rizikem přenosu ve specifických prostředích, jako jsou přijímací střediska migrantů. Ke dni 26. září 2022 ECDC neidentifikovalo žádné důkazy, které by měly znamenat propuknutí nákazy v širší populaci EU/EHP v důsledku zvýšeného počtu importovaných případů.

Záškrt je bakteriální infekční onemocnění. Vyskytují se respirační nebo nerespirační formy tohoto onemocnění, může postihovat různé části těla, včetně kůže. Infikované osoby nemusí mít žádné příznaky onemocnění, ale jsou přenašeči a mohou nakazit ostatní. Záškrt se přenáší kontaktem s kapénkami z dýchacích cest infikované osoby – šíří se zejména kašláním nebo kýcháním. Pokud onemocnění postihuje kůži, může se šířit kontaktem s ranami nebo lézemi infikované osoby.

Zásadním faktorem virulence korynebakterií je produkce exotoxinu. Gen, který kóduje tento toxin (tox gen), nese lysogenní beta fág. Přítomnost fágového tox genu u kmene *C. diphtheriae* neznamená, že gen je vždy exprimován. I když *C. diphtheriae* nesoucí netoxické tox geny (NTTB) jsou vzácné, v zemích, které neprovádějí testy fenotypové toxigenicity, jsou pravděpodobně podhodnoceny. Manuál WHO pro diagnostiku záškrtu doporučuje provést testy fenotypové toxigenicity u všech vzorků nebo izolátů, které byly na tox gen pozitivní. Podíl kmenů, které nesou fágový tox gen, je v rozvinutých zemích poměrně

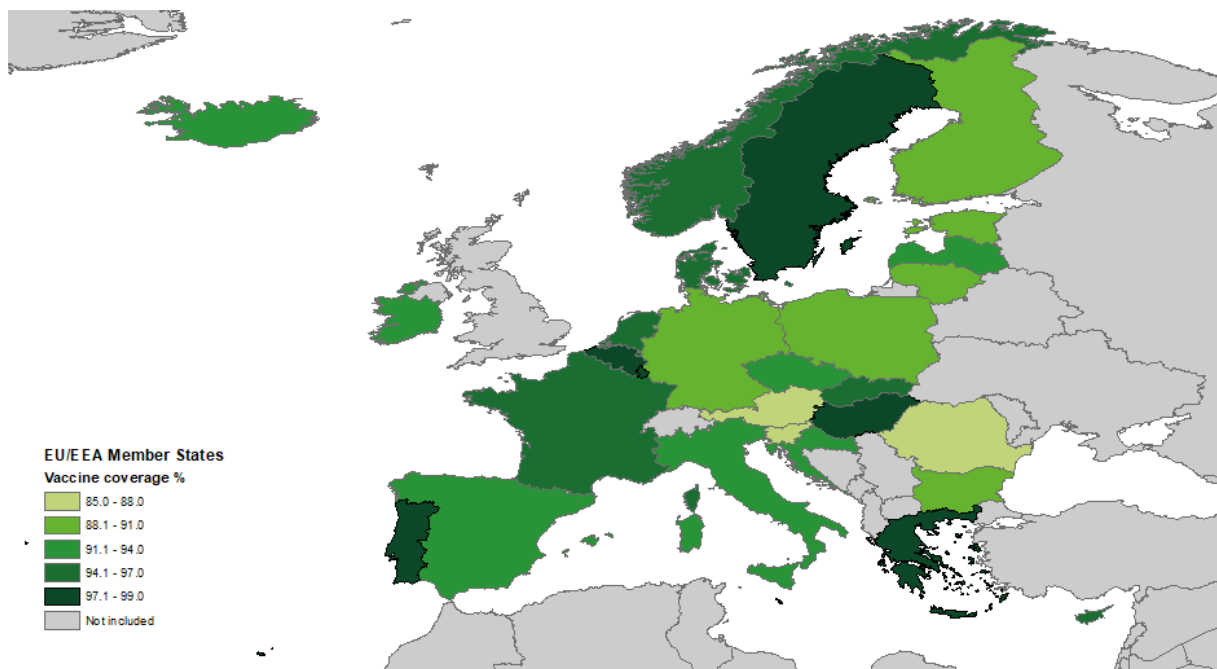
nízký. Existuje však riziko, že netoxické kmeny mohou získat fágový gen, ať už z prostředí nebo během laboratorních experimentů, a poté se přeměnit na toxigenní kmen. Toxiny pak v místě infekce způsobují nekrózu tkáně, a pokud se bakteriální toxiny se dostanou do krevního oběhu, vyvolávají závažné systémové projevy onemocnění včetně myokarditidy, nefritidy, polyneuropatie a paréz.

Záškrt mohou vyvolat i *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis* (velmi vzácně), zdrojem nákazy je často zvíře. Jejich difterický toxin je z 95 % homologní s toxinem *C. diphtheriae* a jeho biologický účinek a klinický obraz onemocnění jsou podobné jako u *C. diphtheriae* produkující toxin.

ECDC celkově odhaduje riziko možné infekce pro širší populaci v EU/EHP jako velmi nízké za předpokladu, že má jedinec dokončené kompletní očkování proti záškrtu. Odhadovaná proočkovanost v zemích EU/EHP proti záškrtu, tetanu, černému kašli (DTP) je u první dávky (DTP1) v rozmezí od 91 % do 99 % a 85 % až 99 % u třetí dávky (DTP3). Přesto nelze vyloučit možnost sekundárních infekcí a u neočkovaných nebo imunosuprimovaných jedinců je možný závažný klinický průběh záškrtu.

Jako mírné riziko nákazy je hodnoceno u jedinců, kteří nejsou očkováni nebo mají sníženou imunitu a žijí nebo pracují v přijímacích střediscích nebo jiných podobných přeplněných zařízeních v EU/EHP, ale i v těchto zařízeních je riziko nízké u plně očkovaných jedinců.

Proočkovanost třetí dávkou DTP v zemích EU/EHP



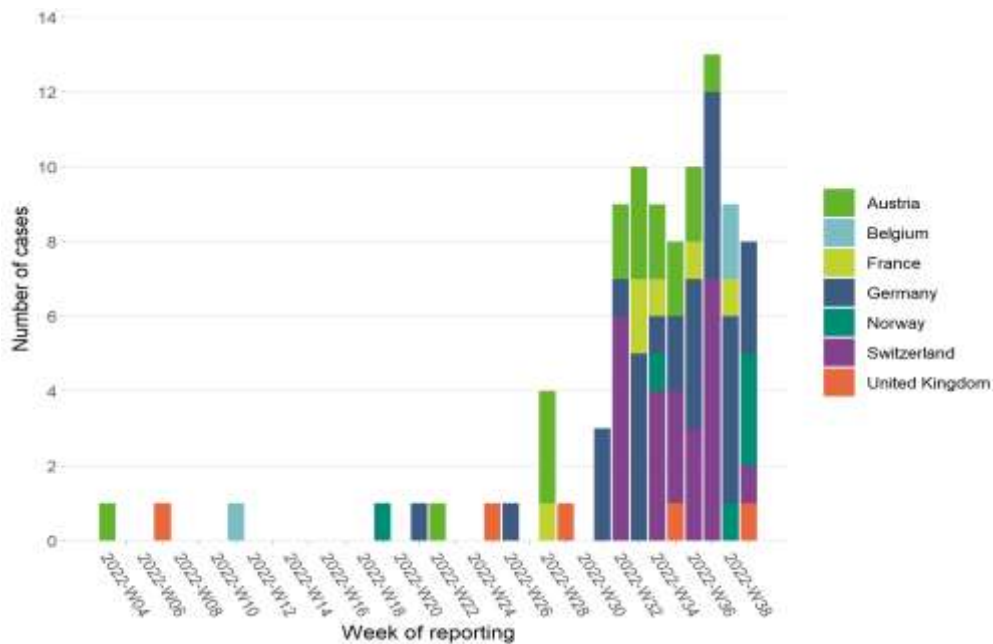
Zdroj: WHO Immunization Data portal

Opatření:

- Identifikace a očkování jedinců pobývajících v centrech pro migranty, kteří mají neúplný očkovací status, jsou neočkovaní nebo mají neznámý očkovací status; aplikace posilovací dávky nebo provedení kompletního očkování vakcínou obsahující difterický toxoid v souladu s národními směrnicemi.

- Informování poskytovatelů zdravotních služeb středisek migrantů, aby se případy onemocnění rychle identifikovaly a včas izolovaly (včetně možných případů čekajících na potvrzení diagnózy).
- Izolování potvrzených nebo suspektních případů s respirační diftérií a zavedení kontaktních opatření pro potvrzené a suspektní případy kožní difterie; všechny potvrzené případy, ať už se jedná o respirační nebo kožní onemocnění, by měly zůstat v izolaci, dokud není prokázána eliminace organismu dvěma negativními mikrobiologickými odběry získanými s odstupem nejméně 24 hodin po ukončení antimikrobiální léčby.
- Identifikace blízkých kontaktů, zejména kontaktů, které mohly být přímo vystaveny orálním a kožním ulcerózním sekretům od případů onemocnění záškrtem. Mezi blízké kontakty patří i personál poskytující asistenci potvrzeným případům, zejména pokud prováděli vyšetřování bez vhodných osobních ochranných prostředků (PPE). Klinický stav kontaktů by měl být pravidelně sledován po dobu 10 dnů a vyšetření výtěrů (z nosu a krku) blízkých kontaktů by mělo být provedeno bez ohledu na jejich imunizační status.
- Antimikrobiální postexpoziční profylaxe a vakcinace nekompletně očkovaných nebo neočkovaných blízkých kontaktů po odběru výtěrů z nosohltanu a krku, bez ohledu na výsledek kultivace, podle národních nebo regionálních doporučení.
- Upozornění lékařů na možnost kožního a/nebo respiračního záškrtu u migrantů a cestujících, kteří se vracejí z endemických oblastí. Poskytování testovacích algoritmů a pokynů, jak odebírat vzorky a jak vzorky dopravit do laboratoře. V zemích, kde je třeba hodnotit toxigenicitu v referenční laboratoři WHO, je pro zajištění včasné léčby záškrtu zásadní včasná přeprava vzorků.
- Sběr údajů o zemi původu a migrační trase u všech suspektních případů záškrtu, sběr podrobných informací o jejich pobytech v táborech pro migranty nebo přeplněných ubytovacích zařízeních, kde mohlo dojít k přenosu záškrtu.
- Zajistit, aby personál pracující v přijímacích střediscích pro migranty byl očkovan, v souladu s národními očkovacími kalendáři. Omezení přeplněnosti v centrech pro migranty.
- Ověření dostupnosti laboratorní diagnostiky v každé zemi, protože včasné laboratorní potvrzení případů je zásadní pro zavedení kontrolních opatření.
- Včasné hlášení potvrzených případů podle definice případu EU příslušným vnitrostátním a mezinárodním orgánům.
- Zesílená surveillance, včetně molekulární typizace a sekvenování celého genomu izolátů pacientů, s cílem objasnění a sledování možností přenosu. Včasný sběr a sdílení sekvenčních dat v kombinaci s epidemiologickými informacemi může pomoci objasnit, kde došlo k přenosu. ECDC může členským státům nabídnout pomoc s WGS. Pro další informace a pokyny týkající se této podpory kontaktujte typing@ecdc.europa.eu.

Týdenní počty případů záškrty mezi migranty, podle země a data hlášení v roce 2022



Zdroje dat: EpiPulse; přímá komunikace se zeměmi a oficiální zprávy.

Poznámka 1: U údajů ze Švýcarska je použito datum zveřejnění oficiálních zpráv nebo zpráv z médií.

Poznámka 2: Mezi datem propuknutí onemocnění, datem zjištění a datem hlášení existuje přirozené zpoždění, což má za následek zpoždění hlášení. To je třeba vzít v úvahu při další interpretaci.

Poznámka 3: Obrázek zahrnuje také případy respirační formy záškrty z Rakouska (4), Německa (1) a Švýcarska (10).

K 26. září 2022 hlásilo sedm evropských zemí v roce 2022 celkem 92 případů onemocnění záškrtem u migrantů. Šedesát šest z těchto případů bylo hlášeno jako kožní záškrť vyvolaný *Corynebacterium diphtheriae*. U 61 potvrzených případů toxigenního záškrty byly ke stanovení toxigenicity použity různé laboratorní metody;

Rakousko - test ELEK: u všech 17 případů

Belgie - nespecifikovaná metoda: jeden případ

Francie - nespecifikovaná metoda: šest případů

Německo - testy PCR a ELEK: 23x; test PCR: 6x; test ELEK: 2x

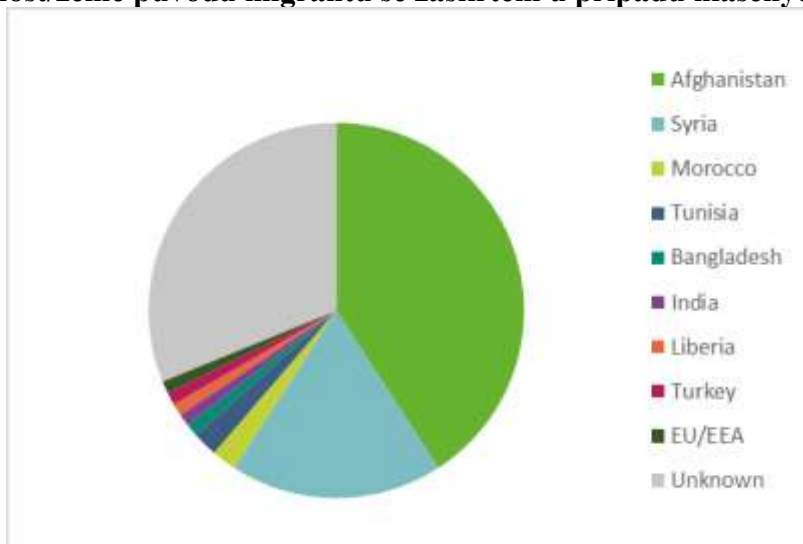
Norsko - ELEK test: 4x; test PCR: 2x

U případů hlášených z UK byla toxigenicita potvrzena u čtyř z pěti případů blíže nespecifikovanou metodou. Informace o toxigenicitě byly k dispozici u devíti z 25 případů hlášených ze Švýcarska, použitá laboratorní metoda nebyla specifikována. Ze Švýcarska byly také hlášeny případy respiračního záškrty, včetně jednoho úmrtí. Mezi případy nebyly zjištěny žádné epidemiologické souvislosti. Navíc byl identifikován jeden případ u zaměstnance přijímacího střediska pro migranty.

Zatímco většina osob se záškrtem dorazila do Evropy nedávno a většinou pobývaly v době objevení se nemoci v přijímacích střediscích pro migranty, některé osoby pobývaly ve sledovaných zemích déle a o cestovní anamnéze těchto případů jsou dostupné pouze omezené

informace. Údaje o národnosti nebo zemi původu byly k dispozici u 64 případů z celkových 92 hlášených případů. Většina případů záškrtu byla hlášena u migrantů z Afghánistánu (38), následovaly osoby ze Sýrie (17), Maroka (2), Tuniska (2), Bangladéše (1), Indie (1), Libérie (1), Turecka (1) a v jednom případě se jednalo státního příslušníka ze země EU/EHP. Podle WHO/UNICEF byla proočkovanost vakcínou DTP3 v roce 2021 v Afghánistánu (66 %) a Sýrii (48 %) velmi nízká.

Státní příslušnost/země původu migrantů se záškrtem u případů hlášených v roce 2022



Zdroj: EpiPulse a přímá komunikace se zeměmi

Počet případů difterie (záškrtu) hlášených v roce 2021 (podle země hlášení)

Země hlášení	Počet případů
Rakousko	2
Belgie	3
Dánsko	1
Francie	9*
Německo	21
Slovensko	4
Španělsko	1
Švédsko	4
Švýcarsko	4
UK	10
Celkem	47

Zdroj: EpiPulse

Zdroj: Uložiště dat WHO Global Health Observatory pro všechny země kromě Německa [10] a Francie (přímá komunikace).

* Metropolitní Francie (3), Francouzská Guyana (3), Mayotte (3)

Poznámka: Pro případy uvedené v této tabulce nejsou k dispozici žádné další specifikace patogenu a klinického obrazu. Země EU/EHP, které v tabulce nejsou uvedené, nehlásily v roce 2021 žádný případ záškrtu.

Diagnostika záškrtu

Diagnostické testy používané k potvrzení záškrtu zahrnují izolaci *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis* kultivací a testování toxigenicity. Klinické podezření na kožní záškrť závisí na epidemiologických okolnostech a morfologických charakteristikách rány. Kožní infekce se mohou projevovat šupinatou vyrážkou nebo vředy s jasně ohraničenými okraji a

membránou, ale jakákoli chronická kožní léze může obsahovat korynebakterie spolu s dalšími patogeny.

Pro diagnostiku záškrtu nejsou dostupné žádné komerční testy. Laboratorní identifikace a potvrzení záškrtu vyžaduje izolaci *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis* kultivací z klinického vzorku (nosní výtěry, výtěry z hltanu nebo stěry z pseudomembrán, rány nebo kožních lézí) a testování toxikogenicity.

Přímá a real-time polymerázová řetězová reakce (PCR) dokáže detekovat gen toxinu (tox gen) *C. diphtheriae* během několika hodin, ale potvrzení exprese difterického toxinu musí být provedeno Elekovým testem. Postupy odběru vzorků jsou k dispozici v Příručce WHO pro laboratorní diagnostiku záškrtu:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352275/9789240038059-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Podle pokynů WHO by se vzorky pozitivní na tox gen měly považovat za pravděpodobné případy a měly by být zaslány k potvrzení fenotypové toxikogenicity a k další biotypizaci do WHO laboratoře - WHO Collaborating Centre for diphtheria ve Spojeném království, pokud tyto testy nelze provést na národní úrovni.

Detekce případů záškrtu je silně ovlivněna dostupností laboratorních zdrojů (techniky, metody, činidel a kvality těchto činidel) a technickou odborností. Spolehlivá, citlivá a rychlá služba záškrtové laboratoře je nezbytná pro včasnou diagnostiku a léčbu infekcí a také pro prokázání nepřítomnosti přenosu záškrtu v populaci. Výsledky externího hodnocení kvality provedeného v roce 2013 v členských státech EU/EHP naznačují problémy v několika laboratořích EU/EHP při poskytování kvalitních diagnostických metod pro záškrť a také problémy s dostupností činidel pro testy

(<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/diphtheria-serological-methods-eqa.pdf>).

Omezení schopnosti potvrdit toxigenní infekce mohou v některých členských státech EU zpozdit diagnostiku, léčbu a zásahy v oblasti veřejného zdraví. Zesílení surveillance, molekulární typizace a sekvenování celého genomu izolátů pacientů pomůže lépe monitorovat a objasnit způsoby přenosu onemocnění.

Léčba:

Pro úspěšnou léčbu respiračního záškrtu je důležitá rychlá aplikace koňského difterického antitoxinu (DAT) podle národních nebo místních doporučení v kombinaci s léčbou antibiotiky, může být použito také u jiných forem záškrtu. DAT by měl být podán při klinickém podezření na záškrť, bez ohledu na to, zda jsou přítomny příznaky systémové toxicity, protože DAT se váže na cirkulující toxin, ale neneutralizuje toxin, který se již navázal na buňky nebo do buněk vstoupil. Jelikož DAT neutralizuje cirkulující toxin, ale nevázaný toxin, DAT zastavuje progresi onemocnění, ale nelepší již existující příznaky. Celá terapeutická dávka by měla být podána najednou. Doporučené množství antitoxinu se pohybuje mezi 20 000 a 100 000 jednotkami, přičemž větší množství se doporučuje pro osoby s rozsáhlými lokálními lézemi a s delším intervalem od začátku onemocnění. Dávka je stejná pro děti i dospělé. Léčba DAT zahájená později než 48 hodin po nástupu systémových toxických symptomů má omezený dopad na klinický výsledek, ačkoli DAT je v případě potřeby nabízen v jakékoli fázi onemocnění. Podávání DAT může způsobit akutní a opožděné hypersenzitivní reakce. DAT je zařazen do seznamu základních léků Světové zdravotnické organizace.

Podle WHO má léčba pomocí DAT u kožní formy záškrtu omezený význam. U většiny kožních infekcí je absorpce toxinů ve velkém měřítku nepravděpodobná, riziko podání antitoxinu je obvykle považováno za podstatně větší než jakýkoli přínos. Pokud je však kožní ulcerace velká (více než 2 cm čtvereční) a s membránami, pak může být podání antitoxinu opodstatněné. Vedle antibiotické terapie může také pomoci při léčbě kožní formy difterie chirurgické vyčištění rány, včetně odstranění nekrotických, devitalizovaných částí a tkání z rány.

K likvidaci bakterií je nezbytná antibiotická terapie, aby se zabránilo dalšímu šíření infekce na vnímavé jedince. Většinou se doporučuje terapie benzylpenicilinem (penicilin G), fenoxymethylpenicilinem (penicilin V) nebo makrolidy (erythromycin, azithromycin nebo klarithromycin) po dobu 14 dnů, nicméně přesná antibiotika a dávkování se mezi jednotlivými doporučeními liší. Osoby, které jsou i po ukončení terapie stále pozitivní na přítomnost korynebakterii, by měly absolvovat další ATB léčbu (např. perorální erytromycin) a po skončení být opět mikrobiologicky vyšetřeny.

Některé případy respirační formy difterie jsou zvláště závažné a mohou vyžadovat tracheotomii, mechanické odstranění pseudomembrán, intubaci a ventilaci (včetně ECMO). Pacienti by měli být sledováni kvůli srdečním komplikacím.

Očkování proti záškrtu zůstává jediným preventivním opatřením, které je proti této nemoci účinné, ECDC vyzývá země EU/EHP, aby zavedly opatření k dosažení nejvyšší úrovně ochrany, a to:

- Posílení rutinních imunizačních programů;
- Identifikace a oslovení neočkované nebo částečně očkované populace;
- Zajištění poskytování posilovacích dávek očkování pro dospělou a starší populaci;
- Podpora a sledování rovného přístupu k očkování proti prioritním nemocem, jako je záškrť, poliomyelitida a spalničky, zejména pro zranitelné skupiny obyvatelstva, např. pro migranty, uprchlíky a žadatele o azyl;
- Pokračování v poradenství v oblasti imunizace u osob cestujících do zemí s endemickým výskytem záškrtu;
- Školící a informační programy pro poskytovatele očkování a současně pro populaci s cílem zlepšit přijímání očkování;
- Zajištění, aby lékaři měli znalosti potřebné k rychlému rozpoznání a léčbě záškrtu; pravidelné vyhodnocování možnosti přístupu k DAT.

Podle materiálu ECDC volně přeložilo Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM