

REVIEW

Open Access

The Pertussis resurgence: putting together the pieces of the puzzle



Rotem Lapidot¹ and Christopher J. Gill^{2,3*}

Abstract

Pertussis incidence is rising in almost every country where acellular pertussis (aP) vaccines have been introduced and is occurring across all age groups from infancy to adulthood. The key question is why? While several known factors such as waning of immunity, detection bias due to more sensitive tests and higher awareness of the disease among practitioners, and evolutionary shifts among *B. pertussis* all likely contribute, collectively, these do not adequately explain the existing epidemiologic data, suggesting that additional factors also contribute. Key among these is recent data indicating that the immune responses induced by aP vaccines differ fundamentally from those induced by the whole cell pertussis (wP) vaccines, and do not lead to mucosal immunity. If so, it appears likely that differences in how the two categories of vaccines work, may be pivotal to our overall understanding of the pertussis resurgence.

Keywords: Pertussis, Acellular pertussis vaccine, Resurgence, Epidemiologic modeling, Asymptomatic transmission, Pertussis vaccines, Review

Вакцина против пертусис
- тотален неуспех во рок
од 5 години

Поновите студии покажуваат дека до 5 години по завршувањето на серијата DTaP, децата имале до 15 пати поголеми шанси да добијат пертусис во споредба со првата година по серијата. Студиите, исто така, документираа брз пад на антителата на пертусис во рок од само 2-3 години од најновата aP вакцинација, често до нивоата пред вакцинацијата и иако нивоата на антитела сами по себе не се нужно индикативни за слабеење на имунитетот, во овој случај со оглед на повисокиот ризик на инфекција по aP вакцината со текот на времето, тоа силно укажува на тоа.

REVIEW

Open Access

The Pertussis resurgence: putting together the pieces of the puzzle



Rotem Lapidot¹ and Christopher J. Gill^{2,3*}

Abstract

Pertussis incidence is rising in almost every country where acellular pertussis (aP) vaccines have been introduced and is occurring across all age groups from infancy to adulthood. The key question is why? While several known factors such as waning of immunity, detection bias due to more sensitive tests and higher awareness of the disease among practitioners, and evolutionary shifts among *B. pertussis* all likely contribute, collectively, these do not adequately explain the existing epidemiologic data, suggesting that additional factors also contribute. Key among these is recent data indicating that the immune responses induced by aP vaccines differ fundamentally from those induced by the whole cell pertussis (wP) vaccines, and do not lead to mucosal immunity. If so, it appears likely that differences in how the two categories of vaccines work, may be pivotal to our overall understanding of the pertussis resurgence.

Keywords: Pertussis, Acellular pertussis vaccine, Resurgence, Epidemiologic modeling, Asymptomatic transmission, Pertussis vaccines, Review

Вакцина против пертусис
- тотален неуспех во рок
од 5 години

Поновите студии покажуваат дека до 5 години по завршувањето на серијата на DtaP вакцини, децата имале до 15 пати поголеми шанси да добијат пертусис во споредба со првата година по серијата. Студиите, исто така, документираа брз пад на антителата на пертусис во рок од само 2-3 години од најновата аП вакцинација, често до нивоата пред вакцинацијата и иако нивоата на антитела сами по себе не се нужно индикативни за слабеење на имунитетот, во овој случај со оглед на повисокиот ризик на инфекција по аП вакцината со текот на времето, тоа силно укажува на тоа.



The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines—Mistakes Made and Implications for the Future

James D. Cherry

Department of Pediatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA

Effective diphtheria, tetanus toxoids, whole-cell pertussis (DTwP) vaccines became available in the 1930s, and they were in routine use in the United States in the 1940s. Their use reduced the average rate of reported pertussis cases from 157 in 100 000 in the prevaccine era to <1 in 100 000 in the 1970s. Because of alleged reactions (encephalopathy and death), several countries discontinued (Sweden) or markedly decreased (United Kingdom, Germany, Japan) use of the vaccine. During the 20th century, *Bordetella pertussis* was studied extensively in animal model systems, and many “toxins” and protective antigens were described. A landmark *B pertussis* research was Margaret Pittman of the National Institutes of Health/US Food and Drug Administration. She published articles suggesting that pertussis was a pertussis toxin (PT)-mediated disease. Dr Pittman’s views led to the idea that less-reactogenic acellular vaccines could be produced. The first diphtheria, tetanus, pertussis (DTaP) vaccines were developed in Japan and in routine use there. Afterward, DTaP vaccines were developed in the Western world, and definitive efficacy trials were carried out in the 1990s. These vaccines were all less reactogenic than DTwP vaccines, and despite the fact that their efficacy was less than DTwP vaccines, they were approved in the United States and many other countries. DTaP vaccines replaced DTwP vaccines in the United States in 1997. In the last 13 years, major pertussis epidemics have occurred in the United States, and numerous studies have shown the deficiencies of DTaP vaccines, including the small number of antigens that the vaccines contain and the type of immune response that they elicit. The type of cellular response a predominantly, T2 response results in less efficacy and duration of protection. Because of the small number of antigens (3–5 in DTaP vaccines vs >3000 in DTwP vaccines), linked-epitope suppression occurs. Because of linked-epitope suppression, all children who were primed by DTaP vaccines will be more susceptible to pertussis throughout their lifetimes, and there is no easy way to decrease this increased lifetime susceptibility.

Keywords. acellular response; DTaP; DTwP; linked-epitope suppression.

Вакцината против пертусис го зголемува ризикот од инфекција со пертусис

Во последните 13 години, во Соединетите Држави се појавија големи епидемии на пертусис, а бројни студии покажаа недостатоци на DTaP вакцините, **вклучувајќи го и малиот број на антигени што ги содржат вакцините и видот на клеточниот имунолошки одговор што тие го предизвикуваат.** Поради супресија на поврзаниот епитоп, **сите деца кои биле вакцинирани со DTaP вакцини - ќе бидат поподложни на пертусис во текот на нивниот живот, и не постои лесен начин да се намали оваа зголемена доживотна подложност.**

Вакцинираните поединци имаат поголема веројатност да ја шират болеста

„Во овој труд, прикажавме емпириски докази и од случаите и од геномските податоци за **асимптоматска трансмисија на *B. pertussis*** по преминот од wP на вакцината aP во САД и ОК.

Потоа, користејќи математички и пресметковни модели на пренос, демонстриравме дека **aP вакцината која ја блокира симптоматската болест, но не асимптоматската трансмисија, може да го објасни набљудуваното зголемување на инциденцата на *B. pertussis*.**

Јавните здравствени власти можеби се соочуваат со ситуација слична на онаа на полио, каде што вакцинираните поединци **сè уште можат да пренесат инфекција**“.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*

Benjamin M. Althouse* and Samuel V. Scarpino

Abstract

Background: The recent increase in whooping cough incidence (primarily caused by *Bordetella pertussis*) presents a challenge to both public health practitioners and scientists trying to understand the mechanisms behind its resurgence. Three main hypotheses have been proposed to explain the resurgence: 1) waning of protective immunity from vaccination or natural infection over time, 2) evolution of *B. pertussis* to escape protective immunity, and 3) low vaccine coverage. Recent studies have suggested a fourth mechanism: asymptomatic transmission from individuals vaccinated with the currently used acellular *B. pertussis* vaccines.

Methods: Using wavelet analyses of *B. pertussis* incidence in the United States (US) and United Kingdom (UK) and a phylodynamic analysis of 36 clinical *B. pertussis* isolates from the US, we find evidence in support of asymptomatic transmission of *B. pertussis*. Next, we examine the clinical, public health, and epidemiological consequences of asymptomatic *B. pertussis* transmission using a mathematical model.

Results: We find that: 1) the timing of changes in age-specific attack rates observed in the US and UK are consistent with asymptomatic transmission; 2) the phylodynamic analysis of the US sequences indicates more genetic diversity in the overall bacterial population than would be suggested by the observed number of infections, a pattern expected with asymptomatic transmission; 3) asymptomatic infections can bias assessments of vaccine efficacy based on observations of *B. pertussis*-free weeks; 4) asymptomatic transmission can account for the observed increase in *B. pertussis* incidence; and 5) vaccinating individuals in close contact with infants too young to receive the vaccine (“cocooning” unvaccinated children) may be ineffective.

Conclusions: Although a clear role for the previously suggested mechanisms still exists, asymptomatic transmission

Format: Abstract ▾

Send to ▾

Proc Biol Sci. 2010 Jul 7;277(1690):2017-25. doi: 10.1098/rspb.2010.0010. Epub 2010 Mar 3.

Acellular pertussis vaccination facilitates *Bordetella parapertussis* infection in a rodent model of bordetellosis.

Long GH¹, Karanikas AT, Harvill ET, Read AF, Hudson PJ.

⊕ Author information

Abstract

Despite over 50 years of population-wide vaccination, whooping cough incidence is on the rise. Although *Bordetella pertussis* is considered the main causative agent of whooping cough in humans, *Bordetella parapertussis* infections are not uncommon. The widely used acellular whooping cough vaccines (aP) are comprised solely of *B. pertussis* antigens that hold little or no efficacy against *B. parapertussis*. Here, we ask how aP vaccination affects competitive interactions between *Bordetella* species within co-infected rodent hosts and thus the aP-driven strength and direction of in-host selection. We show that aP vaccination helped clear *B. pertussis* but resulted in an approximately 40-fold increase in *B. parapertussis* lung colony-forming units (CFUs). Such vaccine-mediated facilitation of *B. parapertussis* did not arise as a result of competitive release; *B. parapertussis* CFUs were higher in aP-relative to sham-vaccinated hosts regardless of whether infections were single or mixed. Further, we show that aP vaccination impedes host immunity against *B. parapertussis*-measured as reduced lung inflammatory and neutrophil responses. Thus, we conclude that aP vaccination interferes with the optimal clearance of *B. parapertussis* and enhances the performance of this pathogen. Our data raise the possibility that widespread aP vaccination can create hosts more susceptible to *B. parapertussis* infection.

PMID: 20200027 PMCID: [PMC2880100](#) DOI: [10.1098/rspb.2010.0010](#)

Вакцинацијата против пертусис
ги зголемила инфекциите со
парапертусис

„Покажуваме дека аП вакцинацијата помогна да се исчисти *B. pertussis*, но резултираше со приближно **40-кратно зголемување на единиците за формирање на белодробни колонии (CFUs) *B. parapertussis***. Таквото олеснување на *B. parapertussis* со посредство на вакцината не настана како резултат на конкурентна ослободување; *B. parapertussis* CFUs беа повисоки кај аP-во однос на лажно вакцинирани домаќини, без оглед на тоа дали инфекциите се единечни или мешани. Понатаму, покажуваме дека аP вакцинацијата го **попречува имунитетот на домаќинот против *B. parapertussis*-мерено како намалени белодробни инфламаторни и неутрофилни реакции**. Така, заклучуваме дека вакцинацијата со аP се меша со оптималниот клиренс на *B. parapertussis* и ги подобрува перформансите на овој патоген. Нашите податоци ја зголемуваат можноста дека широко распространетата вакцинација со аP може да создаде домаќини поподложни на инфекција со *B. parapertussis*.

Format: Abstract ▾

Send to ▾

Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 14;111(2):787-92. doi: 10.1073/pnas.1314688110. Epub 2013 Nov 25.

Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model.

Warfel JM¹, Zimmerman LI, Merkel TJ.

⊕ Author information

Abstract

Pertussis is a highly contagious respiratory illness caused by the bacterial pathogen *Bordetella pertussis*. Pertussis rates in the United States have been rising and reached a 50-y high of 42,000 cases in 2012. Although pertussis resurgence is not completely understood, we hypothesize that current acellular pertussis (aP) vaccines fail to prevent colonization and transmission. To test our hypothesis, infant baboons were vaccinated at 2, 4, and 6 mo of age with aP or whole-cell pertussis (wP) vaccines and challenged with *B. pertussis* at 7 mo. Infection was followed by quantifying colonization in nasopharyngeal washes and monitoring leukocytosis and symptoms. Baboons vaccinated with aP were protected from severe pertussis-associated symptoms but not from colonization, did not clear the infection faster than naïve animals, and readily transmitted *B. pertussis* to unvaccinated contacts. Vaccination with wP induced a more rapid clearance compared with naïve and aP-vaccinated animals. By comparison, previously infected animals were not colonized upon secondary infection. Although all vaccinated and previously infected animals had robust serum antibody responses, we found key differences in T-cell immunity. Previously infected animals and wP-vaccinated animals possess strong *B. pertussis*-specific T helper 17 (Th17) memory and Th1 memory, whereas aP vaccination induced a Th1/Th2 response instead. The observation that aP, which induces an immune response mismatched to that induced by natural infection, fails to prevent colonization or transmission provides a plausible explanation for the resurgence of pertussis and suggests that optimal control of pertussis will require the development of improved vaccines.

„Набљудувањето дека аР, кој предизвикува имунолошки одговор кој не се совпаѓа со оној предизвикан од природна инфекција, **не успева да спречи колонизација или пренесување** - дава веродостојно објаснување за повторното оживување на пертусис и сугерира дека оптималната контрола на пертусис ќе бара развој на подобри вакцини“.

Неуспехот на вакцината
доведе до нова појава на
пертусис



Volume 61, Issue 9
1 November 2015

Article Contents

Widespread *Bordetella parapertussis* Infections— Wisconsin, 2011–2012: Clinical and Epidemiologic Features and Antibiotic Use for Treatment and Prevention FREE

Ruth Koepke ✉, Michael L. Bartholomew, Jens C. Eickhoff, Roman A. Ayele, Diane Rodd,
Joan Kuennen, Jean Rosekrans, David M. Warshauer, James H. Conway, Jeffrey P. Davis

Clinical Infectious Diseases, Volume 61, Issue 9, 1 November 2015, Pages 1421–1431,
<https://doi.org/10.1093/cid/civ514>

Published: 15 June 2015 Article history ▾

Распространети инфекции со бордетела парапертусис

Бројот на инфекции со *B. parapertussis* забележани во Висконсин во текот на октомври 2011–декември 2012 година ($n = 443$) е најголем пријавен во Соединетите Држави. Набљудувања на инфекции со *B. parapertussis*, вклучително и мешана појава на инфекции со *B. pertussis*, *B. parapertussis* и *B. holmseii* во Охајо во текот на 2010–2010 година, беа пријавени неодамна во Соединетите Држави, веројатно поради зголемената употреба на PCR тестирање за откривање на *B. parapertussis*. И покрај зголеменото тестирање, товарот на инфекцијата со *B. parapertussis* во Соединетите Држави е предизвик да се измери бидејќи тестирањето што ги разликува видовите *Bordetella* не е универзално.

Овој процент на примероци од *Bordetella* позитивни за *B. parapertussis* е сличен на претходните набљудувања во Висконсин (култура: 11,9%; PCR: 14,3% и во други држави (опсег: 10%–14,9%), што укажува дека инфекцијата со *B. parapertussis* е ендемична во САД и ќе биде идентификувана кога рутински ќе се спроведе тестирање за *B. parapertussis*.