

## HRIPAVAC - TREBA LI OČEKIVATI POVRAT BOLESTI U HRVATSKU POPULACIJU

GORAN TEŠOVIĆ\*

*Hripavac (pertusis) je endemska i infekcijska bolest dišnog sustava koju uzrokuju bakterije iz roda Bordetella, a predstavlja važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u male djece. Unatoč univerzalnom cijepljenju djece, koje je značajno smanjilo pojavnost hripavca, bolest i dalje predstavlja značajan javnozdravstveni problem u čitavom svijetu, a javlja se najčešće kao atipična bolest odraslih i teška bolest vrlo male dojenčadi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2013. godine procijenila da od hripavca podlegne 63.000 djece, unatoč činjenici da na je na globalnoj razini 86% djece primilo tri doze primovakcinacije. Suočeni s novim epidemiološkim trendom, veliki se naponi ulažu u razvoj novih strategija cijepljenja. Svrha ovog rada je prikazati epidemiologiju hripavca u drugoj zemljama te usporediti pojedine strategije cijepljenja.*

Deskriptori: HRIPAVAC, BORDETELLA PERTUSSIS, MORBIDITET, AKTIVNA IMUNIZACIJA, EPIDEMIOLOGIJA

### Uvod

Bordetella pertussis (Bp), gram negativni kokobacil, najčešći je uzročnik hripavca, bolesti koja je peti vodeći uzrok smrti među bolestima koje se mogu spriječiti cijepljenjem (1-7). Hripavac se prenosi kapljicnim putem s akutno bolesne osobe na zdravu prijemčivu osobu, a vjerojatnost prijenosa među bliskim kontaktima kreće se od 25-50% u školskim kolektivima do čak 90% unutar obitelji (1, 8). Bordetella pertussis (Bp) uzrokuje hripavac, dok Bordetella parapertussis i Bordetella holmesii uzrokuju blažu bolest sličnu hripavcu (9). Bp posjeduje niz virulencijskih čimbenika (pertusis toksin-PT, filamentozni hemaglutinin-FHA, pertaktin-PRN, fimbrije-FIM, trahealni citotoksin-TCT, adenilat ciklaza toksin-ACT) koji su odgovorni za karakterističan patogenetski slijed - prijanjanje

za cilijarni epitel respiratorne sluznice, izbjegavanje obrambenog imunološkog sustava domaćina te lokalno i sustavno djelovanje (1, 7, 9). Prema funkciji virulencijske čimbenike razvrstavamo u dvije skupine: adhezijske molekule (FHA, PRN, FIM, TCF i PT) koje su odgovorne za izbjegavanje imunološkog sustava domaćina te lokalno razmnažanje bakterije i posljedično uništenje respiratornog epitela i ciliostazu te toksine (PT, TCT i ACT) koji su odgovorni za sustavne učinke, komplikacije te u nekim slučajevima i smrtni ishod (1, 7).

Inkubacija hripavca iznosi 7-20 dana, a bolesnik je zarazan oko 15 dana (5, 8). Klinička slika hripavca ovisi o dobi, stanju procijepljenosti i prethodnoj antimikrobnoj terapiji (1, 10). Klasična klinička slika hripavca vida se u djece predškolske i školske dobi, a razvija se kroz 3 stadija, s ukupnim trajanjem 6-8 tjedana (11). Prvi stadij bolesti je kataralni stadij koji traje tjedan dana i klinički se ne razlikuje od obične prehlade, a bolesnici su uglavnom afebrilni (1). Slijedi paroksizmalni stadij koji traje 3-4 tjedana, karakteriziran sve intenzivnijim kašljem, do razvoja tipičnih napadaja s 5-10 paroksizama kašlja tijekom jednog izdisaja, nakon kojeg slijedi grčeviti

udisaj poput hripanja, po čemu je bolest dobila ime. Napadaji kašlja su obično praćeni crvenilom lica, protruzijom jezika i bulbusa te ponekad cijanozom. Kod nekih se bolesnika javljaju i neurološki simptomi - konvulzije, paralize, gluhoća i prolazna kortikalna sljepoća. Najčešća komplikacija u ovom stadiju je pneumonija, koja može biti uzrokovana Bp, ali i koinfekcijom bakterijama od kojih je najčešći pneumokok te virusima (1). Nakon paroksizmalnog stadija slijedi rekonvalescentni stadij koji može trajati od dva tjedna do par mjeseci (1).

U novorođenčadi i male dojenčadi hripavac je teška bolest, a komplikacije su česte. Značajan se broj djece hospitalizira, a u 7-14% oboljelih javlja se i potreba za arteficialnom ventilacijom. Težini bolesti i visokom mortalitetu pridonosi svakako i nepravodobno postavljanje dijagnoze zbog često nekarakteristične kliničke slike bolesti u ovoj dobi. Kataralni stadij u dojenčadi može biti kratak ili posve izostati, a karakteristično hripanje u paroksizmalnom stadiju često je odsutno. Jedini simptomi mogu biti gušenje, recidivirajuće apneje, cijanoza, tahikardija te sindrom iznenadne dojenačke smrti (1). Najčešća komplikacija je sekundarna pneumonija, potom

\*Zavod za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Goran Tešović  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8  
E-mail: goran.tesovic@zg.t-com.hr

sindrom akutnog respiratornog distresa (eng. acute respiratory distress syndrome, ARDS), pneumotoraks, hipoglikemija, hipokalcemija s tetanijom, konvulzije te intrakranijsko krvarenje. Akutna respiratorna nedostatak razvija se kao posljedica recidivirajućih apneja ili pak kao hipoksijski tip respiratorne nedostatnosti, a rjeđe i kao posljedica jatrogenog djelovanja u sklopu medikamentoznog liječenja pertusisne encefalopatije, odnosno recidivnih konvulzija (1). Među umrlima dominiraju (oko 90%) necijepljena ili nepotpuno cijepljena dojenčad (1, 7, 10).

U odraslih se hripavac javlja kao atipična blaga bolest, zbog čega se vrlo rijetko dijagnosticira. U 25% oboljelih javlja se kao supklinička bolest, iako su opisani i bolesnici s protrahiranim tijekom paroksizmalnog stadija pa i komplikacijama poput encefalopatije. Epidemiološki, hripavac u odraslih predstavlja najznačajniji izvor infekcije za najugroženiju skupinu, neimuniziranu dojenčad, a u 70% slučajeva su to mlade majke i obitelj (1, 10, 12).

Od laboratorijskih parametara dijagnostički su najznačajniji leukocitoza s apsolutnom limfocitozom, što je direktna posljedica djelovanja PT na koštanu srž (1, 7). Leukocitoza se kreće u rasponu od  $20 \times 10^9/L$  do  $50 \times 10^9/L$ , iako vrijednosti mogu sezati i preko  $50 \times 10^9/L$  (tzv. leukemoidna reakcija), pa čak i  $100 \times 10^9/L$  (tzv. hipertoksični oblik hripavca). Iako fatalni ishod može nastati i u oboljelih bez leukocitoze, izrazita leukocitoza je češća u ventiliranih bolesnika, i to češće u onih s hipoksijskim tipom respiratorne nedostatnosti nego u onih s recidivirajućim apnejama (1). Kardijalna dekompenzacija koja je najčešći uzrok smrti objašnjava se stvaranjem leukocitnih tromba te posljedičnom sekundarnom plućnom hipertenzijom (1).

Radiološki nalaz pluća je nespecifičan, stoga uredan nalaz ne isključuje dijagnozu hripavca, međutim pokazao se kao koristan alat za predikciju ishoda u djeteta s teškim hripavcem (1). Zanimljivo je da u slučaju pozitivnog radiološkog nalaza na plućima, (43-89% bolesnika s hripavcem) plućni infiltrat se najčešće nalazi u desnom pluću, srednjem ili do-

njem režnju. Objašnjenje takvog nalaza za sada nema. U 20% bolesnika s pozitivnim nalazom nalazi se infiltrat, u 10% hilarna limfadenopatija, u 5% atelektaza, a rjeđe hiperinflacija, "vatasto srce" ili pneumotoraks (1).

SZO postavila je striktno kriterije za dijagnozu hripavca: paroksizmalni kašalj u trajanju od najmanje 14 dana i laboratorijska potvrda uzročnika (1, 4). Iako je zlatni standard dijagnostike kultura, danas se uglavnom koristi direktni dokaz uzročnika lančanom reakcijom polimeraze (eng. polymerase chain reaction, - PCR), koja je visoko osjetljiva i specifična metoda. Najpovoljniji uzorak za dijagnostiku je nazofaringealni aspirat ili obrisak nazofarinksa (1).

Antimikrobno liječenje uglavnom se provodi azitromicinom u dozi 10-12 mg/kg 3 do 5 dana, iako se mogu primijeniti i drugi makrolidi i kotrimoksazol. Simptomatsko liječenje podrazumijeva hidraciju i adekvatnu alimentaciju dok primjena kortikosteroida i bronhodilatatora nema dokazane učinkovitosti (1, 9). U slučaju teškog oblika hripavca često je potrebno intenzivno liječenje koje uključuje arteficialnu ventilaciju, a kod najtežih oblika (hipertoksični hripavac) leukaferezu, eksangvinotransfuziju te ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju (eng. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (1).

Najveći rizik za razvoj teškog oblika hripavca s potrebom za liječenjem u jedinicama intenzivne medicine postoji u neimunizirane novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 6 tjedana. Retrospektivna studija provedena u Jedinici za intenzivno liječenje djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu analizirala je čimbenike koji bi sugerirali potrebu za arteficialnom ventilacijom u djece s teškim hripavcem (1). Zaključno, čimbenici koji pridonose nastanku teške kliničke slike i potrebe za arteficialnom ventilacijom su mlada dob (<3 mjeseca), febrilitet u anamnezi, izostanak aktivne imunizacije, recidivirajuće apneje (>5), hipotrofija, anemija i prisustvo tahikardije, a doprinosni čimbenici su i patološki radiološki nalaz te viša vrijednost pedijatrijskog indeksa smrtnosti (eng. pediatric index of mortality - PIM) (1).

Također, studija je potvrdila ulogu arteficialne ventilacije u smanjenju smrtnosti od hripavca u Hrvatskoj (1).

#### Epidemiologija u prevakcinalnom razdoblju

U prevakcinalnom je razdoblju, hripavac bila bolest predškolske djece, a preboljena bolest ostavljala je dugotrajnu, ali ne i doživotnu zaštitu od ponovnog obolijevanja (1, 11). Početkom aktivne imunizacije 1947. godine, prati se u svim zemljama impresivan pad morbiditeta i mortaliteta hripavca (4). Hrvatska započinje imunizaciju 1959. godine s inaktiviranim cjelostaničnim cjepivom (eng. whole cell pertussis vaccine - wP) vlastite proizvodnje, u kombinaciji s difterijskim i tetanusnim toksoidom. Primovakcinacija je koncipirana od 3 sukcesivne doze, u razmaku 4-6 tjedana. Dozjepe su se vremenski razlikovale u različitim zemljama te su neke zemlje primjenjivale rani booster s 18 mjeseci života te kasni s navršenom 4. godinom (Hrvatska, Argentina, Nizozemka, Velika Britanija), dok su druge zemlje kasni booster implementirale u raspored prilikom upisa u osnovnu školu (Australija, Kanada, SAD, Španjolska, Švicarska) (1). Prema smjernicama SZO, jedna doza wP treba sadržavati 4 IU B. pertussis, te bi ukupna cijepna doza nakon primovakcinacije iznosila 12 IU (1, 4). Kontinuirano provođenje aktivne imunizacije u Hrvatskoj s obuhvatom cijepljenih od 80% nakon primovakcinacije te iznad 90% nakon booster doza rezultiralo je u razdoblju 1989.-1993. godine redukcijom pobola za 94,4% u odnosu na prevakcinalno razdoblje (1).

Unatoč nedvojbenoj učinkovitosti, ubrzo nakon uvođenja u rutinsku imunizaciju dojenčadi, uočena je velika reaktogenost wP koja se uglavnom očitovala lokalnim učincima te vrućicom, neobjašnjivim plakanjem, konvulzijama i hipotoničkim-hiporesponzivnim epizodama. 1960-tih godina, opisuju se slučajevi progresivne encefalopatije, infantilnih spazama i iznenadne smrti dojenčeta povezani s primjenom wP zbog čega je u nekim zemljama (Švedska, Velika Britanija, Japan) unatoč smanjenju pobola, cijepljenje protiv hripavca privremeno bilo

prekinuto. Već u 80-tim godinama započinje opet aktivna imunizacija, novim, acelularnim cjepivom (eng. acellular pertussis vaccine - aP) protiv hripavca, kojim se danas provodi obvezna aktivna imunizacija u većini zemalja Svijeta. Učinkovitost aP cjepiva kretala se od 59-93%, ovisno o broju komponenti. Zaštitna imunost nakon posljednje doze traje do šest godina (1, 4). Hrvatska uvodi aP 2008.godine kao peterovaljano cjepivo (PT, FHA, PRN, FIM 2, FIM 3), u kombinaciji s difterijskim i tetanusnim toksoidom, IPV-om te Hib-om (4). Od 2011. godine u Hrvatskoj se cijepi dvokomponentnim aP cjepivom (PT i FHA) (4).

#### Epidemiologija u postvakcinalnom razdoblju

Iako se s aP riješio problem reaktogenosti cjepiva, tijekom zadnja dva desetljeća sve se više naglašava novonastali globalni problem koji se epidemiološki očituje u pomaku pobola od hripavca u starije dobne skupine te neimuniziranu novorođenčad i malu dojenčad. Također, hripavac se i dalje periodički javlja svake 2-5 godine, što sugerira da imunizacija nije postigla kontrolu nad cirkulacijom uzročnika (1, 13, 14).

Novi trend bilježenja sve veće incidencije hripavca u skupini adolescenata i mladih odraslih, te posljedično veći broj hospitalizacija i mortalitet koji u mlade neimunizirane dojenčadi doseže 0,2%, opaža se u gotovo svim razvijenim zemljama s visokim cjepnim obuhvatom. Europska nadzorna mreža koja vrši nadzor nad bolestima koje se mogu spriječiti procjepljivanjem (EUVAC.NET) objavila je rezultate prikupljene tijekom razdoblja od 2003. godine do 2007. godine na temelju podataka iz dvadeset osam europskih zemalja, prema kojima se procjenjuje incidencija hripavca na 4,1/100.000 stanovnika (12). U tom razdoblju najviše slučajeva hripavca prijavila je Norveška (48%), a zatim Švedska (12%). Najveća incidencija zabilježena je u dojenčadi (35,5/100.000). Status procjepljenosti poznat je u 42% slučajeva, od toga 21% je bilo necijepljeno, 3% je primilo jednu dozu, 56% dvije doze a 25% nepoznatog broja doza cjepiva (12).

Druge zemlje također bilježe dobru preraspodjelu i porast incidencije hripavca; u Kanadi je najveća epidemija sa stopom incidencije od 23,4/100.000 stanovnika zabilježena 2010. godine. Epidemija hripavca u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) 2012. godine uzrokovala je najveću stopu smrtnosti dojenčadi mlađe od 12 mjeseci od 1982. godine (5, 13, 15). Nizozemska bilježi porast incidencije hripavca od 1996. godine (32/10.000), s vrhuncem pobola 2011.-2012. (63/100.000) te porast broja hospitalizacija u dojenčadi mlađe od 2 mjeseca (6). Gabuti i sur opisuju u Italiji porast stope hospitalizacije dojenčadi mlađe od godinu dana u razdoblju od 1999. godine sa 46,4% na 66,9% dojenčadi oboljele od hripavca u 2009. godini (10).

Kao mogući uzroci globalnog porasta broja slučajeva hripavca tijekom zadnja dva desetljeća navode se kratkotrajna postvakcinalna zaštita djece (6 godina nakon posljednje doze aP), adaptacija Bp, unaprijeđena dijagnostika bolesti te povećana svijest o prisustvu bolesti u populaciji (6, 7, 10, 11, 13, 16).

Imunogenost aP cjepiva osigurava zaštitu od reinfekcije tijekom 6 godina, što objašnjava činjenicu da adolescenti i mladi odrasli 6 godina nakon kasne booster doze ponovno postaju prijemčivi za infekciju s Bp (16). Upravo ova dobna skupina (majke, braća i sestre) smatra se najvažnijim izvorom infekcije za malu još neimuniziranu ili nepotpuno imuniziranu novorođenčad i dojenčad. Time se objašnjava i činjenica da je u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci rizik od obolijevanja od hripavca 20 puta veći nego u ostale populacije.

Suočeni sa sve većim brojem hospitalizacija dojenčadi, velikom stopom smrtnosti male dojenčadi ali i financijskim troškovima, veliki naponi se počinju ulagati u kreiranje novih strategija imunizacije. Neke zemlje započele su s provođenjem dodatne booster doze Tdap (tetanusni toksoid, reducirani difterijski toksoid i reducirano acelularno cjepivo) u adolescenata (SAD, Australija, Francuska) s ciljem smanjenja rezervoara infekcije, što su dokazano u najvećem broju slučajeva mlade majke i drugi članovi obitelji novorođenčeta/dojenčeta te

zdravstveni djelatnici (15). SAD 2006. godine započinju cijepljenje adolescenata jednom Tdap dozom (17). Do 2011. godine obuhvat adolescenata procijepljenih Tdap-om iznosio je 78% što je rezultiralo smanjivanjem broja hospitalizacija dojenčadi u odnosu na očekivani broj za oko tri puta (17). Iako je pozitivan učinak cijepjenja adolescenata s Tdap na pojavnost hripavca u male dojenčadi uočen i za vrijeme epidemije u Kaliforniji, upravo je ova epidemija naglasila značaj uvođenja i drugih strategija cijepjenja za bolji nadzor nad bolešću (18). Danas Američka pedijatrijska akademija (eng. American Academy of Pediatrics - AAP) preporuča docjepljivanje svih adolescenata između 11 i 18 godina s jednom dozom Tdap umjesto Td, a u slučaju da su već primili jednu dozu Td, preporuča se docjepljivanje i s Tdap-om s razmakom između cjepiva od 5 godina (13). Iako se pokazao određeni uspjeh s ovom strategijom, obolijevanje i broj hospitalizacija male dojenčadi i dalje ostaje značajan. S ciljem daljnjeg smanjenja obolijevanja i broja smrtnih ishoda u najranjivijoj skupini dojenčadi, analiziraju se, a u nekim zemljama su i prihvaćene i druge strategije provođenja aktivne imunizacije: imunizacija novorođenčadi, "cocooning" strategija, maternalna imunizacija te decenijski boosteri (10, 13, 15, 17). Rana primovakcinacija novorođenčadi neposredno nakon poroda naišla je već u samom začetku na više zamjerki - nije određen egzaktni korelat serokonverzije koji bi pouzdano imao zaštitnu ulogu, neke studije su pokazale smanjenu razinu zaštitnih protutijela do kraja razdoblja primovakcinacije, dok su druge studije opisale dobru imunogenost monokomponentnog aP cjepiva ali i pokazale neobjašnjivu interferenciju s cjepivima protiv Hib te hepatitisa B (HBV) (15). Stoga neonatalna strategija nije našla primjenu niti u jednoj zemlji.

"Cocooning" strategija podrazumijeva cijepljenje obitelji novorođenčeta, koji su izvor infekcije u 75% slučajeva, neposredno nakon poroda uz docjepljivanje svakih 5 godina (10, 16, 19). Vrlo brzo uočeni su nedostaci i ove strategije; serokonverzija s pojavom specifičnog IgA i IgG zabilježena je tek 5.-7. dana nakon cijepjenja, a maksimalni zaštit-

ni učinak tek 14 dana nakon cijepljenja, čime se ostvaruje značajan "prozor" za akviriranje infekcije u novorođenčeta (15).

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 2006. godine preporučuje postpartalno docjepljivanje Tdap-om svih neimuniziranih majki, a 2011. godine preporučuje i docjepljivanje trudnica (maternalna strategija) te svih koji su u bliskom kontaktu s dojenčadi (cocooning strategija) (13, 15). Maternalna strategija bazira se na imunizaciji majke u trećem tromjesečju trudnoće s ciljem stvaranja i transplacentarne transmisije zaštitnih protutijela (19). Imunizacija trudnica u trećem tromjesečju trudnoće s Tdap preporučena je u brojnim zemljama (Argentina, Izrael, Novi Zeland, Velika Britanija, SAD) kao optimalna strategija prevencije hripavca u najmlađih (2). Aktualni podaci potvrđuju sigurnost primjene cjepiva u trećem trimestru i visoku učinkovitost ovakve strategije u prevenciji mortaliteta od hripavca u najmlađih (2, 20). Čini se da cijepljenje trudnica nema naknadnog negativnog učinka na imunogeničnost aP primijenjenog u dojenčadi (20).

U literaturi se često dovodila u pitanje efikasnost acelularnog cjepiva (aP) se te su neki autori tvrdili kako je porast incidencije hripavca rezultat i prijelaza sa cjelostaničnog cjepiva (wP) na aP. Međutim, Argentina koja i dalje u programu cijepljenja koristi cjelostanično cjepivo (wP) također objavljuje porast incidencije hripavca (11). Danas ne postoji konsenzus o provođenju aktivne imunizacije i strategiji docjepljivanja, već je svaka zemlja usvojila određenu strategiju koja je pokazala dobar omjer učinkovitosti i troškova s obzirom na demografske parametre. U Hrvatskoj je i dalje relativno stabilna epidemiološka situacija, stoga se i dalje primjenjuje isti raspored s ukupno 5 doza DTaP cjepiva. Osim smanjene imunogenosti aP, danas se sve više naglašava i istražuje hipoteza da je adaptacija Bp na cjepivo jedan od uzroka daljnjih epidemija unatoč velikom cjepnom obuhvatu.

Frit i suradnici su sekvenciranjem gena koji kodiraju membranske proteine u sojevima Bp prikupljenim u Nizozem-

skoj u razdoblju od 1949. do 1996. godine pronašli značajnu razliku između tzv. DNK otisaka (DNA fingerprints) sojeva iz prevakcionalnog razdoblja u usporedbi s onima iz postvakcionalnog razdoblja (imunizacija je započela 1953. godine) (14). Opisuju se 2 vrha sa redukcijom genotipne različitosti (1960. i 1980. godine), što se povezalo s klonalnom ekspanzijom antigeno različitih sojeva. Daljnjom analizom pronađeni su DNK polimorfizmi za PT i PRN (14). DNK polimorfizmi su nekonzervativni, implicirajući Darwino-vu selekciju (preživljavanje) kao odgovor na cjepivo odnosno imunološki sustav domaćina. Polimorfizam za PT je lociran u području S1 regije (PtxS1), koja je odgovorna za toksičnu aktivnost, a za PRN se nalazi u području tandemskog ponavljanja nukleotida proksimalno od RGD regije. Zaključno, u sojevima skupljenim od 1991.-1996. godine 90% sojeva je imalo nevakcinalni tip pertaktina i PtxS1 (14). Druga Nizozemska studija (Bart i sur.) podupire hipotezu o adaptaciji Bp te uspoređuje genom dvaju sojeva Bp iz prevakcionalne ere i četiri soja izolirana 50 godina kasnije. Aktualno cirkulirajući soj Bp značajno se razlikuje od soja iz prevakcionalnog razdoblja, filogenetski te pojavom novih alela (21). Mehanizam adaptacije Bp je sukcesivna akumulacija polimorfizama jednog nukleotida (SNP-Single Nucleotide Polymorphism). Opisuje novi alel za promotor pertusis toksina (PtxP3) koji proizvodi više pertusis toksina te na taj način ima i veću virulenciju od PtxP1, te svojim rezultatima potvrđuju hipotezu da regulacijska mjesta gena imaju važnu ulogu u adaptaciji Bp na acelularno cjepivo (21). Francuski autori, opisuju porast pojavnosti PRN negativnih izolata Bp nakon uvođenja acelularnog cjepiva 2005. godine, s 2% na čak 12% 2012. godine (22). U retrospektivnoj studiji u razdoblju 2004.-2011. godine, uspoređujući kliničku sliku u dojenčadi mlađe od 6mjeseci sa PRN pozitivnim i PRN negativnim izolatom, dokumentirana je jednaka virulencija PRN negativnih izolata Bp (14).

Istraživanje novih sojeva Bp te mehanizama adaptacije tek je u začetku, međutim jasno je da evolucija uzročnika hripavca i dalje napreduje te se postavlja pitanje, koliko će se epidemiologija ove

bolesti još mijenjati te do kada će aP držati bolest pod kontrolom i u Hrvatskoj.

#### ZAKLJUČAK

Unatoč dobro razvijenoj aktivnoj imunizaciji i visokom cjepnom obuhvatu, hripavac je i dalje prisutan, a uglavnom se javlja kao atipična bolest odraslih te teška bolest vrlo male dojenčadi. Intenzivnim liječenjem, posebno arteficialnom ventilacijom, značajno je smanjen mortalitet i pojava komplikacija u dojenčadi. Razvoj novih modaliteta liječenja nužan je za daljnje smanjenje smrtnosti u posebno teških oblika bolesti u najmanje dojenčadi.

Kratkotrajna zaštita od ponovnog oboljenja potaknuta s aP, uzrok je sve većeg obolijevanja adolescenata i mladih odraslih, koji su glavni rezervoar infekcije za malu neimuniziranu dojenčad. Postojeće strategije za smanjenje pobola od hripavca uključuju docjepljivanje adolescenata, "cocooning" strategiju, maternalnu imunizaciju i decenijske booster doze. Adaptacija Bp na aP i pojava novih sojeva izmijenjenih genotipskih i fenotipskih karakteristika doprinosi povećanju pobola od hripavca te predstavlja novi epidemiološki problem.

#### Kratice:

Bp - bordetella pertussis  
PT - pertusis toksin  
FHA - filamentozni hemaglutinin  
PRN - pertaktin  
FIM - fimbrije  
TCT - trahelani citotoksin  
ACT - adenilat ciklaza  
ARDS - cute respiratory distress syndrome  
SZO - Svjetska Zdravstvena Organizacija  
PCR - polymerase chain reaction  
wP - whole cell pertussis vaccine  
aP - acellular pertussis vaccine  
Tdap - tetanusni toksoid, reducirani difterijski toksoid i reducirano acelularno cjepivo  
AAP - american academy of pediatrics  
ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad;

nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

- Tešović G. Potreba za arteficialnom ventilacijom u bolesnika s teškim oblikom hripavca. (Magistarski rad) Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004; 109.
- World Health Organisation. Weekly epidemiological record. No. 35, 2015; 85: 433-60.
- De Melker HE, Schellekens IF, Neppelenbroek SE, Mool FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observation of the surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 348-57.
- Tešović G. Childhood vaccinations in Croatia. *Period biol* 2012; 114: 149-66.
- Riolo AM, King AA, Rohani P. Can vaccine legacy explain the British pertussis resurgence? *Vaccine* 2013; 31: 5903-8.
- van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GA, Spaendonck MA, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013; 31: 4541-7.
- Fedele G, Bianco M, Ausiello CM. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: talented modulators of host immune response. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013; 61: 445-57.
- Gabutti G, Rota MC. Pertussis: A Review of Disease Epidemiology Worldwide and in Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012; 9: 4626-38.
- Tešović G. Infekcije respiratornog sustava u djece - novosti primjeni azitromicina. *Medicus* 2008; 17: 21-7.
- Gabutti G, Rota MC, Bonato B, Pirani R, Turlà G, Cucchi A, Cavallaro A. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1651-55.
- Lavine JS, Rohani P. Resolving pertussis immunity and vaccine effectiveness using incidence time series. doi:10.1586/erv.12.109.
- EUVAC.NET. Pertussis surveillance report 2003-2007.
- Chiappini E, Stival A, Galli L, Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 151.
- Mooi FR, van Loo IHM, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to Vaccination: A Cause for Its Reemergence? National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands.
- Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child* 2013; 98: 552-5.
- Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children. *N Engl J Med* 2012; 367: 1012-9.
- Auger KA, Patrick SW, Davis MD. Infant hospitalization for Pertussis Before and After Tdap Recommendations for Adolescents. *Pediatrics* 2013. DOI:10.1542/peds.2013-1747.
- Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ* 2013; 347: 4249. doi:10.1136/bmj.f4249.
- Lugner KA, van der Maas N, Boven M. Cost effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: Comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013; 31: 5392-7.
- Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S i sur. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England, 3 years following introduction. *Clin Inf Dis* 2016; 63 (4): 236-43.
- Bartl MJ, van Gent M, Frits R Mooi, van der Heide HGJ, Boekhorst J, Hermans P, Parkhill J. Comparative genomics of prevaccination and modern *Bordetella pertussis* strains. *BMC Genomics* 2010; 11: 627. doi:10.1186/1471-2164-11-627.
- Bodilis M, Guiso N. Virulence of *Pertactin*-Negative *Bordetella pertussis* isolates from Infants, France. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 471-4.

#### Summary

PERTUSSIS - IS THERE ANY DANGER OF RESURGENCE OF DISEASE IN CROATIA?

Goran Tešović

*Whooping cough (pertussis) is endemic and epidemic disease caused by bacterium *Bordetella pertussis* (Bp) representing a remarkable cause of morbidity and mortality among young children. Although active immunization significantly decreased the incidence of pertussis, the disease still remains a relevant public health burden worldwide, and it presents as an atypical mild disease in adults and severe disease in infants. World Health Organization (WHO) estimates about 16 million cases of pertussis with 195.000 deaths worldwide in 2008, 95% of which occurred in countries with high vaccination coverage. Challenged with new epidemiological trend, great efforts were invested to introduce new vaccine strategies. The purpose of this paper is to describe modern epidemiological trends in pertussis, and to compare new vaccine strategies.*

Descriptors: PERTUSSIS, BORDETELLA PERTUSSIS, MORBIDITY, ACTIVE IMMUNIZATION, EPIDEMIOLOGY

Primljeno/Received: 20. 3. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 4. 4. 2018.