

OSPICE - NEOPRAVDAN STRAH ILI REALNA OPASNOST?

GORAN TEŠOVIĆ^{1,2}, LORNA STEMBERGER MARIĆ^{1,3}

Epidemije ospice koje su u tijeku u mnogim (čak i visokorazvijenim) europskim zemljama ponovno naglašavaju važnost i utjecaj nastavka kontinuiranog cijepljenja usprkos smanjenju incidencije bolesti. Mogućnost prijenosa na prijemljive kontakte zahtijeva visoku razinu procijepljenosti kako bi se prevenirala ponovna uspostava endemske bolesti. Posebnu pažnju treba usmjeriti na visokorizične skupine poput migranata, marginalne populacije i odrasle osobe koje putuju u područja s endemskim ospicama. S obzirom na visoku zaraznost bolesti, važno je provesti seroepidemiološke studije kako bi se identificirale nezaštićene grupe te u slučaju izloženosti provela pravovremena postekspozicijska profilaksa.

Deskriptori: OSPICE, EPIDEMIJA, CIJEPLJENJE

Ospice (morbili) su virusna, visoko kontagiozna, akutna, generalizirana infektivna bolest karakterizirana vrućicom, kataralnim respiratornim simptomima, konfluentnim makulopapuloznim osipom i patognomoničnim enantomom na bukalnoj sluznici. Prije uvođenja univerzalne aktivne imunizacije, ospice su bile tipična dječja bolest koja se gotovo beziznimno preboljevala u dobi maloga djeteta, a javljala se epidemijski svake dvije do pet godina (1-4).

¹Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb,
Zavod za infektivne bolesti djece

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.,
specijalist infektolog, specijalist pedijatrijske
infektologije

Zavod za infektivne bolesti djece Klinike za
infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

E-mail: goran.tesovic@zg.t-com.hr

Bolest karakterizira inkubacijski period od 10-12 dana, a izvor infekcije je bolestan čovjek koji je najzarazniji tijekom početnog, kataralnog stadija (dok se etiologija bolesti još ne zna!). Infekcioznost prestaje dva dana nakon izbijanja osipa. S obzirom na visoku zaraznost (neimuni kontakt ima 90% vjerojatnost da će se zaraziti), bolesnika je potrebno izolirati kako bi se spriječilo širenje infekcije (do 3. dana osipa). Prijenos bolesti preko treće osobe se lako može spriječiti ukoliko ona nakon kontakta s bolesnikom provede barem deset minuta na otvorenom, što virus ne može preživjeti (1-4).

U zdrave neimune osobe ospice imaju tipičnu kliničku sliku. Bolest započinje naglo, vrućicom, glavoboljom i respiratornim simptomima (hunjavica, kašalj, grlobolja, promuklost, konjunktivitis). Kataralni (prodromalni) stadij bolesti traje 3-4 dana, a drugog ili trećeg dana bolesti pojavljuju se na bukalnoj sluznici patogno-

monične Koplikove pjege (sitne, točkaste naslage, bjelkaste ili sivkaste boje, oko 1 mm, okružene svijetloružičastim arealom). Koplikove pjege nestaju već za 1-2 dana i nagovještaj su pojave osipa (obično već slijedeći dan). Egzantemski (osipni) stadij bolesti počinje četvrtog ili petog dana, kada vrućica i kataralni simptomi dosegnu svoj vrhunac. Osip je generaliziran, makulopapulozan i konfluentan, s karakterističnim redosljedom izbijanja. Najprije se pojavljuje na čelu uz liniju rasta kose i iza uški, a zatim po licu, vratu, trupu te na kraju rukama i nogama, štedeći dlanove i tabane. Izbijanjem osipa vrućica i kataralni simptomi počinju jenjavati, a nakon tri do četiri dana osip počinje blijediti istim redosljedom kao što se javljao. Nekomplicirana bolest traje 7-10 dana i rezultira doživotnim imunitetom (1-4).

Komplikacije se kod ospica javljaju vrlo često (u 30% bolesnika). Predškolska djeca i odrasli stariji od 20 godina skloniji su razvoju komplikacija. Najčešće su to sekundarne bakterijske infekcije ili posljedice nekontroliranog širenja virusa. Od respiratornih komplikacija koje uzrokuje virus ospica najvažniji su laringitis, laringotraheobronhitis i intersticijska pneumonija, a obično se javljaju u kataralnom stadiju bolesti. Od bakterijskih komplikacija najčešće su upala srednjeg uha, sinusitis i pneumonija, a u pravilu se javljaju u egzantemskom stadiju bolesti. Od direktnih virusnih neuroloških komplikacija se mogu pojaviti akutni encefalitis (1/1.000 oboljelih) ili pak subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE; 1/25.000 oboljelih), a čest je i postinfektivni, tj. akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) (5-6).

Etiološka dijagnoza ospica postavlja se dokazom virusnog genoma lančanom reakcijom polimeraze (eng. Polymerase chain reaction, PCR) iz obriska/aspirata nazofarinksa i urina te serološkim metoda (eng. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). IgM specifična protutijela

karakteristična su za primarnu infekciju virusom, a mogu se dokazati u serumu već 4-5 dana nakon nastanka osipa i traju oko 4-8 tjedana. S obzirom da učinkovitog antivirusnog lijeka nema, liječenje ospica je isključivo simptomatsko (4-6).

Prevenција ospica se provodi obveznim cijepljenjem djece primjenom živoga atenuiranog cjepiva. Cjepivo protiv ospica u većini zemalja pa i u Hrvatskoj uklopljeno je u trovalentno cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole. Prva se doza cjepiva daje po navršenoj prvoj godini života, a druga doza u sedmoj godini života. S obzirom da oko 15% djece ne razvije adekvatnu zaštitnu imunost nakon prve doze, dvije su doze preporučljive kako bi se postigla imunost i prevenirale epidemije te bi cijepljenje djece s dvije doze cjepiva protiv ospica trebalo biti standard za sve nacionalne imunizacijske programe (NIP). Živa atenuirana cjepiva koja su dostupna sigurna su i učinkovita i pružaju dugotrajnu zaštitu. Kako bi se ograničio utjecaj epidemije ospica, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporuča praćenje pojavnosti bolesti u svrhu rane detekcije oboljelih, rizika prijenosa i teške kliničke slike te primjenu cjepiva. Cjepivo se može dati i u postekspozicijskoj profilaksi. Ukoliko se primijeni unutar 72 sata od kontakta sa zaraženom osobom, cjepivo može spriječiti pojavu simptoma u neimune osobe. U djece mlađe od 1 godine, trudnica i imunokompromitirani bolesnika, postekspozicijsku je profilaksu potrebno provesti davanjem imunoglobulina, i to unutar 6 dana od kontakta s izvorom infekcije. Specifična zaštita nakon primjene imunoglobulina traje 3 do 4 tjedna. Nakon primjene imunoglobulina ne preporuča se primjena cjepiva protiv ospica idućih 5 mjeseci (7-9).

U prevakcinalnoj eri, >90% djece mlađe od 15 godina zaražavalo se virusom ospica što je rezultiralo s >2 milijuna smrti godišnje. Nakon implementacije rutinskog cijepljenja, značajno je pao broj oboljelih.

Od 2000.-2011., godišnja incidencija ospica pala je za 65%, sa 146 na 52 slučaja na 1 milijun ljudi, a procijenjeni broj smrti od ospica je pao za 71% (od 548,000 na 158,000). No, širi prijenos virusa ospica počeo je 2009. s velikim epidemijama u brojnim europskim zemljama, što je uzrokovalo porast globalnog broja oboljelih. Ospice su u Europi bile dobro kontrolirane do velike epidemije 2010. u Bugarskoj, nakon koje broj oboljelih kontinuirano raste, s epidemijama u populacijama s niskom procijepljenošću (6, 7, 9, 10). U Hrvatskoj posebni problem predstavlja niska procijepljenost među romskom populacijom. Osim pripadnika romske nacionalne zajednice, pod povećanim su rizikom i ljudi koji su zadnju dozu cjepiva primili >20 godina prije epidemije, najčešće zbog kontakta s importiranim slučajem. Nakon što je 2016. zabilježen pad broja oboljelih (na rekordno niskih 5273 slučaja), 2017. godine u Europi ponovno raste broj oboljelih od ospica (21.315 ljudi, od čega je 35 umrlo). Za porast incidencije ospica "zaslužne" su velike epidemije zemljama Europske unije (EU)/EAA (engl. European Economic Area). Najveći broj zaraženih zabilježen je u Rumunjskoj (7759), Italiji (4775) i Ukrajini (4767). Ove su zemlje zadnjih godina imale značajan pad u procijepljenosti djece, a uzrokom epidemije su i konstantno niska procijepljenost među marginaliziranim društvenim skupinama, poteškoće u nabavljanju cjepiva ili slabo praćenje bolesti. Veće su epidemije zahvatile i Grčku (967 slučajeva s početkom epidemije tek u drugoj polovici 2017.), Njemačku (927), Srbiju (702), Tadžikistan (649), Francusku (520), Rusiju (408), Belgiju (369), Ujedinjeno Kraljevstvo (282), Bugarsku (167), Španjolsku (152), Češku (146) i Švicarsku (105), no u većini je zemalja broj slučajeva ipak u opadanju do kraja 2017. U 2017. godini, 47% oboljelih bilo je starije od 15 godina, dok su 36% oboljelih činila djeca mlađa od 5 godina. Razlog širenja epidemije Europom je nedovoljna procijeplje-

nost u mnogim zemljama EU. 87% bolesnika prethodno je necijepljeno, 8% je bilo cijepljeno jednom dozom, 3% s dvije ili više doza, a u 2% oboljelih cjepni je status nepoznat. Među bolesnicima u dobi od 1-4 godine, 86% nije primilo ni jednu dozu cjepiva. Podaci iz 2016. pokazuju kako je procijepljenost prvom dozom cjepiva protiv ospica ispod 95% u 18/30 zemalja EU/EAA, a za drugu dozu ispod 95% u 20 od 27 zemalja EU/EAA. Kako bi se spriječila cirkulacija virusa i postigao kolektivni imunitet, procijepljenost s drugom dozom cjepiva bi trebala biti barem 95%. To je posebno važno za zaštitu djece mlađe od godine dana i imunokompromitiranih koji su posebno skloni komplikacijama bolesti, a sami ne mogu biti cijepljeni. Akcije za zaustavljanje epidemije i prevenciju novih uključuju povećanje nacionalne svijesti o potrebi univerzalnog cijepljenja djece, imunizaciju zdravstvenog osoblja i odraslih pod povećanim rizikom. Iako su do kraja 2016., mnoge zemlje prekinule endemsku transmisiju bolesti, epidemije će se nastaviti dok god postoji prijemljivih pojedinaca. Kategorije stanovništva s nižim cjepnim obuhvatima od optimalnoga, kao npr. Romi-nomadi unosom virusa u populaciju mogu također uzrokovati nastanak epidemije (7, 8, 11-14).

U Republici Hrvatskoj je od 1949. godine obavezno prijavljivanje oboljelih od ospica, a sustavno epidemiološko praćenje bolesti postoji od 1953. Incidencija ospica u Hrvatskoj značajno je opala od 350/100.000 1968. na <1/100.000 u 2000., što je direktna posljedica uvođenja cjepiva protiv ospica u NIP. Za vrijeme prvog desetljeća 21. stoljeća, bolest je praktički nestala iz hrvatske populacije - izvještavalo se o manje od 10 slučajeva godišnje, a 2007. nije bilo ni jednog zabilježenog slučaja ospica. U istom je razdoblju izviješteno o dvije importirane epidemije (2003./2004. i 2008.) s 54, odnosno 49 bolesnika. Importirana epidemija započela je u svibnju 2008. u Zagrebu (29 bolesnika) i proširila se na Slavonski Brod

(20 slučajeva), a uključivala je bolesnike od 7 mjeseci do 50 godina života. Većina oboljelih bili su necijepljeni pripadnici romske populacije, a u dva se bolesnika kao komplikacija bolesti razvila pneumonija. U 12 je bolesnika bolest nastupila nakon nozokomijalnog prijenosa. Kao uzročnik epidemije identificiran je virus genotipa D4. Višekratni unosi ospica iz inozemstva među Rome u Hrvatskoj su i 2014/2015. godine rezultirali epidemijom s čak 220 oboljelih. 2016. godine je bilo sedam registriranih slučajeva ospica (7, 15-18).

Ako necijepljena osoba na putovanju dođe u kontakt sa zaraznom osobom, velika je vjerojatnost da će se od nje zaraziti i unijeti infekciju u Hrvatsku, ukoliko se s putovanja vrati u inkubacijskom razdoblju, ili s već razvijenim simptomima bolesti. Opasnost od epidemije ospica u Hrvatskoj postojala je i prije trenutne epidemije u Srbiji (koja nam je s obzirom na geografsku blizinu od najvećeg interesa), jer se u Europi i drugdje u svijetu ospice kontinuirano javljaju sporadično ili u epidemijskom obliku. U Srbiji je u posljednjih 6 mjeseci prijavljeno 3732 slučajeva ospica, pri čemu čak 95 posto zaraženih nije cijepljeno, nepotpuno je cijepljeno ili je nepoznatog statusa. Najveći broj oboljelih je mlađe od pet i starije od 30 godina (raspon 15 dana do 70 godina). Umrlo je čak 10 osoba, a od težih komplikacija izvijestili su o dva slučaja encefalitisa i 419 pneumonija (14, 19).

Održavanje visokih cijepnih obuhvata stanovništva ključna je mjera za sprečavanje epidemije ospica u slučaju unosa bolesti izvana. Pojačane mjere zdravstvenog nadzora na granici, u zračnim ili pomorskim lukama nisu učinkovite, s obzirom da zaražena osoba ne mora pokazivati nikakvih znakova bolesti pri ulasku u zemlju (18, 19).

Rizik za epidemijsko širenje prvenstveno ovisi o procijepljenosti populacije u koju dolazi zaražena osoba. U Hrvatskoj su cjepljeni obuhvati u opadanju posljednjih šest

godina i razlikuju se među županijama i mjestima. Najniža se procijepljenost bilježi u Dubrovačko-neretvanskoj (ispod 50%!) i Splitsko-dalmatinskoj županiji, a slijede Osječko-baranjska i Primorsko-goranska županija (9, 15, 18).

Nedavna epidemiologija ospica u Hrvatskoj i Istočnoj Europi naglašava važnost kontinuiranog cijepjenja. Unatoč izvrsnom utjecaju cijepjenja protiv ospica na redukciju prijenosa bolesti, postoje problemi koji se moraju prevladati kako bi se iskorijenile ospice u središnjoj/istočnoj Europi. Održavanje visokog cijepnog obuhvata i kontinuirani nadzor ključni su za postizanje cilja SZO, a to je eliminacija ospica (<1 slučaj na milijun stanovnika) (7).

Nekonzistentni i neutemeljeni izvještaji o povezanosti cjeviva protiv ospica i bolesti crijeva i neuroloških bolesti te autizma doveli su do pada procijepljenosti ispod razine potrebne za održavanje kolektivnog imuniteta u mnogim zemljama. Također su za to u velikoj mjeri "zaslužni" tzv. "anti-vaxxer (anti-vaccination)" pokreti te su tako u Mađarskoj roditelji peticijom zahtijevali prekid obaveznog cijepjenja (7, 14, 15).

Epidemije ospica koje su u tijeku u mnogim (čak i visokorazvijenim!) europskim zemljama ponovno naglašavaju važnost i utjecaj nastavka kontinuiranog cijepjenja usprkos smanjenju incidencije bolesti. Mogućnost prijenosa na prijemčljive kontakte zahtijeva visoku razinu procijepljenosti kako bi se prevenirala ponovna uspostava endemske bolesti. Posebnu pažnju treba usmjeriti na visokorizične skupine poput migranata, marginalne populacije i odrasle osobe koje putuju u područja s endemskim ospicama. S obzirom na visoku zaraznost bolesti, važno je provesti seroepidemiološke studije kako bi se identificirale nezaštićene grupe te u slučaju izloženosti provela pravovremena postekspozicijska profilaksa.

Kratice:

SSPE - subakutni sklerozirajući panencefalitis
 ADEM - akutni diseminirani encefalomijelitis
 PCR - eng. Polymerase chain reaction
 ELISA - eng. Enzyme-linked immunosorbent assay
 NIP - nacionalni imunizacijski program
 SZO - Svjetska zdravstvena organizacija
 EU - Europska Unija
 EAA - eng. European Economic Area

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 (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 (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. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D i sur, ur. Pedijatrija. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; 480-2.
- Stalckup JR. A review of measles virus. *Dermatol Clin.* 2002; 20: 209-15.
- Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet.* 2012; 379: 153-64.
- Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *J Infect Dis.* 2004; 189 (1): 4-16.
- Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 192-205.
- NINDS Subacute Sclerosing Panencephalitis Information Page. http://www.ninds.nih.gov/disorders/subacute_panencephalitis/subacute_panencephalitis.html.
- World Health Organization (WHO). Global measles and rubella strategic plan 2012-2020. Available from: http://www.who.int/immunization_delivery/adc/measles/measles/en/index3.html. http://www.who.int/immunization/newsroom/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf.
- World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 35: 349-60.
- Tešović G. Childhood vaccinations in Croatia. *Period Biol* 2012; 114: 149-66.
- Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, Glismann S, Molbak K. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009; 373: 383-9.
- <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2018/europe-observes-a-4-fold-increase-in-measles-cases-in-2017-compared-to-previous-year>.
- Measles: global update. <http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-eng.php?id=98>.
- <http://ecdc.europa.eu/en/news-events/measles-eueea-current-outbreaks-latest-data-and-trends-january-2018>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report, March 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
- <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/rizik-od-unosa-ospica-u-hrvatsku/>.
- Forcic D, Ivancic J, Baricevic M, Mahovlic V, Tesovic G, Bozinovic D et al. Genetic characterization of wild type measles virus isolated in Croatia during the 2003-2004 outbreak. *J Med Virol* 2005; 75: 307-12.
- Increased transmission and outbreaks of measles - European Region, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1605-10.
- Kaic B, Gjenero-Margan I, Kurecic-Filipovic S, Muscat M. A measles outbreak in Croatia, 2008. *Euro Surveill* 2009; 14: 19083.
- <http://www.batut.org.rs/index.php?content=1629>.

Summary

MEASLES - UNJUSTIFIED FEAR OR REAL DANGER?

Goran Tešović, Lorna Stemberger Marić

Measles has rebounded in the European Region. The disease affected 21.315 people and caused 35 deaths in 2017. Countries with most measles cases have experienced a range of challenges in recent years, such as declines in overall routine immunization coverage, consistently low coverage among some marginalized groups, interruptions in vaccine supply or underperforming disease surveillance systems. Actions to stop the current outbreaks and prevent new ones are taking place on various fronts. They include raising public awareness, immunizing health-care professionals and other adults at particular risk, addressing challenges in access, and identifying non-immune groups of patients. The importance of continuous routine immunization of children must not be underestimated. Possibility of transmission to unimmunized contacts highlights the importance of high vaccination coverage to prevent reoccurrence of endemic disease.

Descriptors: MEASLES, EPIDEMIC, VACCINATION