

# Uzročni čimbenici pojave epidemije hripavca

---

**Vojnić, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:002107>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matea Vojnić

**UZROČNI ČIMBENICI POJAVE EPIDEMIJE HRIPAVCA**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Matea Vojnić

**UZROČNI ČIMBENICI POJAVE EPIDEMIJE HRIPAVCA**

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 26. lipnja 2024. godine pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Morana Tomljenović, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr. med.

Rad sadrži 38 stranica, 2 slike, 0 tablica i 22 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Srđanu Bancu na strpljenju i suradnji pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala cijeloj mojoj obitelji što je uvijek uz mene.

Najveća zahvala upućena je mojim roditeljima bez kojih ništa od ovog ne bi bilo ostvareno.

Hvala za podršku, strpljenje i bezuvjetnu ljubav.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. HRIPAVAC .....	3
3.1. ETIOLOGIJA .....	4
3.1.1. ČIMBENICI VIRULENCIJE .....	4
3.2. KLINIČKA SLIKA .....	5
3.2.1. KOMPLIKACIJE .....	7
3.3. DIJAGNOSTIKA .....	7
3.4. PROGNOZA I LIJEČENJE .....	9
4. PREVENCIJA HRIPAVCA .....	11
4.1. CIJEPLJENJE PROTIV HRIPAVCA .....	11
4.1.1. RAZVOJ CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA .....	12
4.1.2. RAZLIKE IZMEĐU CJELOSTANIČNOG I ACELULARNOG CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA .....	13
4.1.3. IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA CJELOSTANIČNA I ACELULARNA CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA .....	15
4.2. UČINKOVITOST CIJEPLJENJA PROTIV HRIPAVCA .....	16
4.2.1. KOLEKTIVNI IMUNITET .....	17

4.3. CIJEPLJENJE TRUDNICA .....	18
4.4. NUSPOJAVE CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA .....	18
4.4.1. NUSPOJAVE CIJEPIVA PROTIV HRIPAVCA U HRVATSKOJ .....	19
4.5. CIJEPLJENJE PROTIV HRIPAVCA U EUROPI .....	20
4.5.1. PROCIJEPLJENOST PROTIV HRIPAVCA U EUROPI .....	21
4.6. CIJEPLJENJE PROTIV HRIPAVCA U HRVATSKOJ.....	21
4.6.1. PROCIJEPLJENOST PROTIV HRIPAVCA U HRVATSKOJ.....	23
5. EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE HRIPAVCA.....	23
5.1. EPIDEMIJE HRIPAVCA.....	24
5.2. INCIDENCIJA HRIPAVCA U HRVATSKOJ OD 1949. DO 2022. GODINE.....	27
5.3. INCIDENCIJA HRIPAVCA U REPUBLICI HRVATSKOJ TIJEKOM EPIDEMIJE U 2023./2024. GODINI.....	28
6. RASPRAVA.....	30
7. ZAKLJUČAK .....	32
8. SAŽETAK.....	33
9. SUMMARY .....	34
10. LITERATURA.....	35
11. ŽIVOTOPIS .....	38

## POPIS SKRAĆENICA

ELISA - imunoenzimski test

PCR - lančana reakcija polimeraze

DTwP - cjepivo protiv difterije, tetanusa i cjelostanično cjepivo protiv hripavca

DTaP - cjepivo protiv difterije, tetanusa i acelularno cjepivo protiv hripavca

Tdap – cjepivo koje sadrži toksoid tetanusa, reducirani toksoid difterije i acelularno cjepivo protiv hripavca

IPV - inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize (poliomijelitisa)

HiB - cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tipa B

HepB – cjepivo protiv hepatitisa B

PT - pertusis toksin (hripavac toksin)

FHS – vlaknasti (filamentozni) hemaglutinin

EU/EEA - Europska unija/Europski gospodarski prostor

ECDC - Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti

OPV – inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize (poliomijelitisa)

$R_0$  – osnovni reprodukcijski broj



## 1. UVOD

Hripavac je akutna zarazna bolest uzrokovana bakterijom *Bordetella pertussis* čija su glavna karakteristika napadaji spazmatičnog kašlja koji završava forsiranim inspirijem, a ponekad i povraćanjem. Od hripavca najčešće obolijevaju mala djeca. (1) U doba prije uvođenja antibiotske terapije i cjepiva, hripavac je uzrokovao veću smrtnost male djece nego bilo koja druga akutna zarazna bolest. Otkriće cjepiva protiv hripavca dovelo je do blažih simptoma bolesti, pada broja oboljelih osoba kojima je potrebno bolničko liječenje i manje komplikacija. Postoje cjelostanična i acelularna cjepiva protiv hripavca koja se razlikuju po reaktogenosti i imunogenosti. Oba cjepiva su se pokazala učinkovitim u suzbijanju broja oboljelih od hripavca. (2) U Hrvatskoj je cijepljenje cjelostaničnim cjepivom uvedeno 1959. godine, a od 2008. godine u upotrebi je acelularno cjepivo. (3) Epidemije hripavca javljaju u prosjeku svakih tri do pet godina, a posljednja epidemija zabilježena je u Europi 2023. i 2024. godine. (4)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada jest pregledno prikazati čimbenike koji imaju važnu ulogu u pojavi epidemije hripavca, stavljajući naglasak na utjecaj procijepljenosti pojedinih skupina društva. Hripavac je u doba prije antibiotske terapije i uvođenja cjepiva protiv hripavca u kalendar obveznog cijepjenja bio teška bolest koja je u našim krajevima uzrokovala veću smrtnost male djece, nego bilo koja akutna zarazna bolest. (1)

### 3. HRIPAVAC

Hripavac je akutna zarazna bolest respiratornog sustava uzrokovana bakterijom roda *Bordetella* – *Bordetella pertussis* ili *Bordetella parapertussis*. Bolest se prenosi kapljičnim putem, a najčešći izvor zaraze su akutni bolesnici u kataralnom stadiju bolesti. Vrlo rijetko se bolest može prenijeti indirektno, putem kontaminiranih predmeta. Prirodni domaćin uzročnika i jedini izvor infekcije je čovjek. (5) Zbog karakterističnih napadaja kašlja koji često završavaju visokim, hrapavim zvukom pri udisaju, u narodu je ova bolest poznata i pod nazivima veliki kašalj, magareći kašalj, magarica, kukurikavac ili brekavac. (3) Ponekad se u literaturi umjesto naziva hripavac koristi naziv pertusis. Naziv pertusis dolazi od latinskog *per-*, u prijevodu veliko i *tussis*, u prijevodu kašalj. Godine 1578. Guillaume de Baillou opisao je kliničku sliku hripavca, bolesti za koju se vjeruje da je postojala i prije te godine, ali je povod za njen opis bilo izbijanje epidemije u kasno ljeto 1578. godine u Parizu. Iako se godinama navodilo da je Guillaume de Baillou prvi opisao hripavac, daljnjim istraživanjima otkriveni su i stariji zapisi o bolesti, primjerice perzijskog liječnika Mohammad Hussain Nurbakshi poznatog i pod imenom Bahā'al-Dawlah Razi koji je opisao dvije epidemije u Heratu u razmaku od svega nekoliko mjeseci. U njegovim opisima koji datiraju između 1484. godine i 1495. godine je uz opis karakteristične slike hripavca navedena zanimljiva činjenica da su od bolesti oboljevala i djeca i odrasli što govori u prilog tome da nisu imali razvijenu imunost jer još nisu bili u kontaktu s navedenim patogenom. Za vrijeme druge epidemije zabilježen je pad smrtnosti. Treća epidemija dogodila se 1501. godine u gradu Rey, udaljenom svega tisuću kilometara od grada Herata u kojem su zabilježene prve epidemije. Obzirom da su oba grada na Putu svile, jednom od najvažnijih trgovačkih puteva na kojima se odvijala euroazijska trgovačka razmjena između Kine i Europe, Bahā'al-Dawlah Razi u zapisima navodi da postoji mogućnost širenja zaraze zrakom. Stoljećima kasnije, broj oboljelih od hripavca je bio u porastu, a uzročnik i dalje nije bio otkriven. (6) Godine 1906. znanstvenici Jules Bordet i Octave Gengou izolirali su

bakteriju te opisali bakterijske toksine. U početku su je svrstali u rod *Haemophilus*, no kasnijim spoznajama o nedostatku hemofilne prirode te rastu neovisnom o čimbenicima X i V, godine 1960. svrstana je u rod *Bordetella*, novi rod koji je dobio naziv po znanstveniku Julesu Bordetu.

(3)

### 3.1. ETIOLOGIJA

Rod *Bordetella* pripada porodici *Alcaligenaceae* i uključuje nekoliko vrsta bakterija koje mogu uzrokovati ozbiljne respiratorne bolesti kod ljudi i životinja. U rod *Bordetella* svrstava se više bakterijskih vrsta: *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella avium*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmesii*, *Bordetella trematum* i najkasnije izolirana *Bordetella petrii*. Bakterije roda *Bordetella* su sitni, aerobni, gram-negativni kokobacili. Obzirom na fenotipske karakteristike razlikujemo vrste unutar roda no samo se *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* i *Bordetella bronchiseptica* svrstavaju u bitne ljudske patogene. *Bordetella pertussis* i *Bordetella parapertussis* uzrokuju blaži ili teži oblik respiratorne infekcije s karakterističnim napadajima kašlja. Unatoč smatranjima da je *Bordetella parapertussis* striktno humani patogen, pronađena je i u ovaca, ali je kasnijim genotipskim analizama dokazano da su ljudski i ovčji soj različiti. *Bordetella bronchiseptica* uzrokuje respiratorne infekcije u brojnih sisavaca poput pasa, svinja, mačaka i zečeva. Rijetko inficira ljude, ali može se razviti teži oblik kod imunokompromitiranih osoba ili djece. (7)

#### 3.1.1. ČIMBENICI VIRULENCIJE

Nastanak infekcije koju uzrokuju za ljude patogene bakterije roda *Bordetella* podrazumijeva izlaganje infektivnim kapljicama sekreta, koji sadrži bakterije te posljedično bakterijsko prijanjanje na cilijarne epitelne stanice respiratornog sustava, proliferaciju bakterija i nastanka lokalnog tkivnog oštećenja i sustavne toksičnosti. *Bordetella pertussis* stvara čitav niz čimbenika virulencije koji se mogu podijeliti u adhezine i toksine. U skupinu adhezina ubrajaju se filamentozni hemaglutinin, fimbrije, pertaktin te S2 i S3 podjedinice pertusis-toksina. Ova

skupina odgovorna je za adherenciju bakterija na ciljne stanice respiratornog sustava i imunosne efektorske stanice. U skupinu toksina, koji su odgovorni za razvoj kliničke bolesti djelujući lokalno ili sustavno, ubrajaju se pertusis toksin, adenilat-ciklaza toksin/hemolizin, trahealni citotoksin, dermatonekrotični toksin i lipopolisaharid. Smatra se da dematonekrotični toksin uzrokuje perifernu vazokonstrikciju te pridonosi lokalnoj destrukciji tkiva u respiratornom sustavu. Glavni čimbenik virulencije je pertusis-toksin kojeg luči samo *Bordetella pertusis*. Pertusis-toksin proteinske je građe te spada u skupinu A-B bakterijskih toksina. Građen je od toksične podjedinice S1 koja inaktivira površinski membranski protein koji kontrolira aktivnost adenil-ciklaze. Rezultat djelovanja pertusis-toksina je nekontrolirana ekspresija enzima te posljedično nakupljanje cikličnog adenozin monofosfata, pojačane respiratorne sekrecije i produkcije sluzi koja je karakteristika paroksizmalnog stadija hripavca. Podjedinice S2 i S3 pertusis-toksina pripadaju skupini adhezina, S2 podjedinica se veže za glikolipid na površini cilijarnih stanica u respiratornom sustavu dok se S3 podjedinica veže za gangliozid na površini fagocita. (3)

### **3.2. KLINIČKA SLIKA**

Hripavac je akutna bolest respiratornog sustava s prosječnim trajanjem od šest do osam tjedana. Karakteristično za hripavac je kronični kašalj u trajanju najmanje dva tjedna i vrlo jaki napadaji kašlja koji nastupaju naglo. U težim slučajevima kašalj može biti praćen povraćanjem i specifičnim zvukom (eng. *whooping*). (8) Bolest se prenosi kapljičnim putem, a najčešći izvor zaraze su akutni bolesnici u kataralnom stadiju bolesti. (3) Razdoblje inkubacije traje od sedam do deset dana i u tom razdoblju nema nikakvih simptoma bolesti. U literaturi se navodi razdoblje inkubacije u rasponu od četiri do 21 dan (3) te pet do 14 dana (8). Razlikujemo dva oblika, obzirom na težinu kliničke slike, klasični ili tipični i atipični hripavac. Klasični hripavac ima tri stadija - kataralni, paroksizmalni i rekonvalescentni, odnosno stadij oporavka. (3) Kataralni stadij traje jedan do dva tjedna i karakteriziran je nespecifičnim simptomima

prehlade, blagog kašlja, malaksalosti, lakrimacije i subfebriliteta. Paroksizmalni stadij traje maksimalno deset tjedana, u literaturi je navedeno dva do četiri tjedna (8) ili jedan do šest tjedana. (3) Paroksizmalni stadij karakteriziran je patognomoničnim epizodama paroksizmalnog kašlja, odnosno iznenadnim, prinudnim i ponavljanim napadajima kašlja koji često dovodi do iskašljavanja sekreta respiratornog sustava. (8) Paroksizmi hripavca obično se javljaju prilikom jednog ekspirija, bez postojećeg inspirija između iskašljaja i po tome se razlikuje od ponavljano kašlja uzrokovanog drugim patogenima. Broj iskašljaja po jednom spazmu kreće se od pet do 10 (2), a u razdoblju od 24 sata tipično se javlja 10 do 20 paroksizama, što posljedično utječe i na spavanje. (8) Moguća pojava pri napadaju kašlja su crvenilo, cijanoza, ekstruzija bulbusa s jakim suženjem te protruzija jezika, a na kraju napadaja moguć je iskašljaj žilavog sekreta. Vremenom se u oboljelog stvara karakteristični podbuhli izraz lica, odnosno *facies pertussica*. (9) Uz paroksizme hripavca prisutno je i hripanje pri udisaju i povraćanje nakon kašlja, a postoji mogućnost apnoične krize tijekom kašljanja koja može dovesti do zastoja disanja i asfiksije. (3) Specifičan zvuk kašlja uzrokovan iznenadnim inspirijem uz istodobno zatvoreni glotis na kraju paroksizma prisutan je u 40 do 60 % pedijatrijskih slučajeva. Paroksizmi hripavca mogu biti potaknuti vanjskim podražajima poput glasnih zvukova ili fizičkog dodira. Tjelesna temperatura najčešće nije povišena, osim u slučajevima kada postoji istodobna infekcija drugim mikroorganizmom. (8) Rekonvalescentni stadij, odnosno stadij oporavka traje dva do četiri tjedna, a može potrajati i nekoliko mjeseci. U ovom stadiju dolazi do postupnog slabljenja intenziteta kašlja i izlučivanja manje bakterija. Za potpuni prestanak kašlja nekad je potrebno i nekoliko mjeseci. (3) Dodatni znak koji potencijalno upućuje na hripavac, pogotovo u djece koja nisu imunizirana je apsolutna limfocitoza. Kod adolescenata i odraslih osoba oboljelih od hripavca limfocitoza je mnogo rjeđa. (8) Drugi oblik hripavca je atipični, koji se najčešće pojavljuje u adolescenata i odraslih te kao vodeći klinički znak ima kašalj sa ili bez paroksizama u trajanju najmanje dva tjedna.

Drugi klinički znakovi su kratkoća daha tijekom napadaja kašlja, golicanje u grlu, noćni kašalj i povraćanje nakon kašlja. Moguća je prisutnost hripanja pri udisaju i limfocitoze. (3)

### 3.2.1. KOMPLIKACIJE

Komplikacija izazvane hripavcem najčešće se javljaju u paroksizmalnom stadiju bolesti. Manje komplikacije poput subkonjunktivalne hemoragije i petehija gornjeg dijela prsnog koša posljedica su povećanog intratorakalnog tlaka. U dojenčadi i male djece česta je pojava epizoda cijanoze i apneje. Pneumonija, kao glavna respiracijska komplikacija hripavca, pojavljuje se u obliku sekundarne infekcije uzrokovane bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. U odraslih se pneumonija kao komplikacija pojavljuje u svega 3 % oboljelih, dok se kod djece između prve i druge godine života javlja u 12 %. U dojenčadi postotak pneumonije kao komplikacije hripavca raste na 21 %, a u neimune dojenčadi se može razviti teška primarna pneumonija uzrokovana bakterijom *Bordetella pertussis*. Rijetko se javljaju neurološke komplikacije koje uključuju encefalopatiju u manje od 1 % i epileptične napade u oko 2 %. Zbog nedostatnog kalorijskog unosa moguća je pojava slabije uhranjenosti i mršavljenja. (8)

Među opisanim komplikacijama u oboljele dojenčadi su i hipoglikemija, hipokalcemija s posljedičnom tetanijom, konvulzije te intrakranijalna krvarenja. Smrtni ishod je unatoč mjerama intenzivnog liječenja, najčešći upravo među novorođenčadi i dojenčadi, a necijepljena dojenčad čini oko 90 % umrlih od hripavca. (2)

### 3.3. DIJAGNOSTIKA

Pri sumnji na zarazu hripavcem potrebno je dobiti laboratorijsku potvrdu o postojanju bolesti. To je posebno važno u cijepljene populacije jer su njihovi simptomi često blagi i atipični. Postoje dvije vrste laboratorijskih metoda za dokazivanje hripavca, a to su testovi usmjereni prema dokazivanju bakterije ili dijelova bakterija te neizravni serološki testovi usmjereni prema dokazivanju postojanja odgovora imunološkog sustava. Odabir odgovarajuće dijagnostičke pretrage na bakteriju *Bordetella pertussis* ovisi o stadiju infekcije, odnosno dominantnim

simptomima. (3) Standardni dijagnostički test je izolacija uzročnika, *Bordetella pertussis* iz kulture nazofaringealnog brisa ili nazofaringealnog aspirata. Nazofaringealne kulture su pozitivne u većini slučajeva kada ih se uzme u vrijeme kataralnog ili ranog paroksizmalnog stadija bolesti, odnosno unutar dva tjedna od početka simptoma. Kulture su rijetko pozitivne u slučaju da se uzorkuju četiri tjedna nakon početka simptoma. Štapić za uzorkovanje se stavlja u nosnice i drži se 10 sekundi u dodiru s nazofarinksom. (8) Pri uzorkovanju nazofaringealnog brisa vrh štapića ne smije imati pamučnu vatu koja sadržava masne kiseline koje djeluju toksično na bakteriju *Bordetella pertussis*, već mora biti od kalcijeva alginata ili dakrona. (3) Uzorak je potrebno transportirati u odgovarajućem transportnom mediju poput Regan-Loweova medija s aktivnim ugljenom ili izravno inokulirati na svježe pripremljeni agar poput Bordet-Gengouova agara ili Regan-Loweova agara. U aerobnim uvjetima u vlažnoj sredini, radi sprječavanja isušivanja inokulirane se podloge inkubiraju oko sedam dana na temperaturi od oko 36 Celzijevih stupnjeva. Potrebno je svakodnevno provjeravanje suspektnih kolonija. U slučaju *Bordetella pertussis* kolonije su veličine jedan milimetar, prozirne, sjajne, izgledaju kao kapljice žive i za rast im je potrebno oko tri dana. Kolonije *Bordetella parapertussis* su smeđe pigmentirane, veličine oko dva milimetra i porastu već nakon prvog ili drugog dana. Porasle kolonije mogu se identificirati biokemijskim testovima, imajući u vidu da je *Bordetella pertussis* oksidaza-pozitivna i ureaza-negativna, a *Bordetella parapertussis* oksidaza-negativna i uraza-pozitivna. (3) Serologija se češće koristi za istraživanje izbijanja i prijenosa infekcija, nego kao dio rutinske kliničke dijagnostike. Rezultate serološkog testiranja treba tumačiti u skladu sa statusom cijepljenja protiv hripavca. (2) Imunoenzimska proba (ELISA) je kvantitativna, specifična i osjetljiva metoda pomoću koje se mogu određivati koncentracije imunoglobulina, točnije, IgA, IgM i IgG. Odgovori IgG i IgA na pertusis-toksin i filamentozni hemaglutinin smatraju se pouzdanim indikatorom infekcije. Demonstracija četverostrukog porasta titra IgG-protutijela između akutnog i rekonvalescentnog seruma na pertusis-toksin je



najspecifičnija serodijagnostička reakcija koja upućuje na svježnu infekciju bakterijom *Bordetella pertussis*, no najčešće nije moguće dobiti adekvatne uzorke seruma ili je moguće prikupiti uzorak iz samo jednog stadija bolesti. U cijepljene djece serodijagnostika je teža zbog brzog stvaranja protutijela, visokog titra i nemogućnosti opažanja značajnih promjena titra protutijela. (3) Najprikladnija metoda za potvrđivanje akutne zaraze je PCR (lančana reakcija polimeraze) testiranje, koje je prikladno za rad s malom količinom uzročnika pa je moguća i dijagnostika recentnih, asimptomatskih, blagih, ranije cijepljenih, ranije liječenih antibiotikom i odraslih skupina bolesnika. Potrebno je od jedan do dva dana za rezultate testiranja, a razrađena je i za zarazu *Bordetella parapertussis* i za paralelne infekcije. (2)

### **3.4. PROGNOZA I LIJEČENJE**

Prognoza bolesti u najvećoj mjeri ovisi o dobi bolesnika. Prognoza je kod starije djece i odraslih dobra dok kod dojenčadi postoji relativno mali rizik od smrti i encefalopatije. Postoji sumnja da su apneje tijekom konvulzija povezane s kasnijim intelektualnim poremećajima. Smrtnost dojenčadi liječenih u jedinicama intenzivne skrbi s dostupnom asistiranom ventilacijom je manja od onih u sredinama koje nemaju mogućnost bolničkog liječenja što govori u prilog važnosti prevencije. (2)

U liječenje hripavca svrstavamo simptomatsku, antimikrobnu i suportivnu terapiju. Terapija hripavca je primarno simptomatska jer oporavak oboljele osobe ponajprije ovisi o obnavljanju oštećene sluznice respiratornog sustava. Simptomatske mjere uključuju odmor, hidraciju i ovlaživanje zraka kako bi se spriječio dodatni nadražaj respiratornog sustava. Sredstva za suzbijanje kašlja nisu djelotvorna. Cilj antibiotske terapije je učinkovita eradikacija uzročnika iz respiratornog sustava i smanjenje infektivnosti osobe. Učinak antibiotika na infektivnost ograničen je činjenicom da je bolest u najvećem broju slučajeva prepoznata tek kada je vrhunac infektivnosti u sekretu iz respiratornog sustava. (3) U liječenju hripavca u današnje vrijeme se češće upotrebljavaju azitromicin i klaritromicin zbog manjeg broja nuspojava, a istodobno

jednake učinkovitosti kao i eritromicin koji je u prošlosti bio terapija izbora. (9) Eritromicin se primjenjivao u obliku estolata u dozi od 50 mg/kg na dan u dvije do četiri odvojene doze dok je maksimalna doza lijeka 2 grama na dan. Liječenje se provodilo 14 dana kako bi se spriječio recidiv bakterijske infekcije. (8) Postoje sojevi bakterije *Bordetella pertussis* rezistentni na eritromicin, no nije uočeno značajno širenje rezistencije. (3) Azitromicin i klaritromicin kao svoju glavnu prednost imaju manji ukupni broj doza kao i kraće trajanje terapije, odnosno klaritromicin se primjenjuje dva puta na dan, a ukupno trajanje terapije je sedam dana. Azitromicin se primjenjuje jednom na dan tijekom tri dana što znatno poboljšava suradljivost bolesnika, odnosno roditelja ukoliko se radi o oboljeloj djeci. (9) Makrolidi, ukoliko se daju u kataralnom stadiju, mogu skratiti ukupno trajanje simptoma pa i prevenirati razvoj paroksizmalnog stadija bolesti. Također, ova skupina lijekova eliminira uzročnika iz nazofarinksa tri do četiri dana nakon početka terapije što značajno skraćuje vrijeme zaraznosti oboljelog. Ukoliko liječenje prvom linijom antibiotika iz nekog razloga nije moguće, alternativna antibiotska terapija je trimetoprim-sulfametoksazol. U alternativnu antibiotsku terapiju za liječenje hripavca svrstavaju se i fluorokinoloni, među kojima najveću aktivnost prema bakteriji *Bordetella pertussis* pokazuju ciprofloksacin, levofloksacin i gemifloksacin. (2) Upotreba fluorokinolona u djece je ograničena obzirom da se u oko 20 % slučajeva javljaju nuspojave pri njihovoj primjeni. Nuspojave pri primjeni fluorokinolona mogu biti mučnina, povraćanje i proljev, ali opisana je i mogućnost razvoja ozbiljnijih nuspojava poput neuroloških simptoma (glavobolje, vrtoglavice i neuropatije) te artropatije, koje nestaju nakon prestanka uzimanja antibiotske terapije. (10) Ukoliko je prisutan teži oblik bolesti potrebna je hospitalizacija. Najviše komplikacija i smrti od hripavca zabilježeno je u populaciji dojenčadi i starijih osoba, stoga im je potrebno pružiti potpunu skrb, odnosno promatrati kako bi se na vrijeme uočili znakovi cijanoze i apneja. Ukoliko je potrebno oboljelima treba učiniti

nazotrahealnu sukciju, procijeniti potrebu za nadomjesnom terapijom kisikom, osigurati hidraciju i nutritivnu podršku. (8)

#### **4. PREVENCIJA HRIPAVCA**

Preventivne mjere protiv hripavca su izolacija oboljelih, pogotovo u kataralnom stadiju bolesti, cijepljenje i kemoprofilaksa. U prevenciji hripavca najveću važnost ima pravilno i redovito cijepljenje djece. Cjepivo se aplicira intramuskularno u tri doze s razmakom šest do osam tjedana između pojedinih doza te se dva puta docjepljuje. (3) U Hrvatskoj se cijepljenje provodi od 1959. godine te se smatra učinkovitim mjerom. (1) Tijekom epidemije u školama, dječjim vrtićima, bolnicama ili kućnim kontaktima moguća je i primjena kemoprofilakse makrolidnim antibioticima. Uporaba kemoprofilakse opravdana je, samo ukoliko postoji bliska izloženost unutar obitelji u kojoj ima necijepljene djece. (3)

##### **4.1. CIJEPLJENJE PROTIV HRIPAVCA**

Cijepljenje je od presudne važnosti za kontrolu i prevenciju zaraznih bolesti. Visoka razina procijepljenosti unutar zajednice osigurava kolektivni imunitet, čime se štite oni koji zbog medicinskih razloga ne mogu primiti cjepivo. Primjena cjepiva je postupak kojim se organizam potiče da sam razvije specifičnu obranu od određenog uzročnika, odnosno zarazne bolesti. Cijepljenje spada u kategoriju aktivne imunoprofilakse te se provodi pomoću živih i neživih cjepiva. Živa cjepiva sadrže atenuirane žive mikroorganizme kojima je smanjena virulencija i patogenost, odnosno sposobnost uzrokovanja klinički manifestne bolesti, ali uz zadržanu sposobnost replikacije u stanicama domaćina, izazivanja asimptomatske infekcije te poticanja specifične reakcije imunološkog sustava. Neživa cjepiva su toksoidi, inaktivirane bakterije, inaktivirane komponente bakterija, bakterijski polisaharidi, konjugati bakterijskih polisaharida s proteinima, inaktivirani virusi, komponente virusa i virusni antigeni sa sposobnošću poticanja specifične reakcije imunološkog sustava. Cjepivo protiv hripavca u klasičnom je obliku inaktivirana bakterija *Bordetella pertussis*, dok u acelularnoj varijanti sadrži inaktivirane

toksine i antigene bakterije *Bordetella pertussis*. (2) Cjepivo protiv hripavca koristi se u kombinaciji s toksoidima difterije i tetanusa kao DTwP, DTaP ili Tdap. DTwP je cjepivo protiv difterije, tetanusa i cjelostanično cjepivo protiv pertusisa, odnosno hripavca, dok je DTaP kombinacija cjepiva koja sadrži acelularnu varijantu cjepiva protiv hripavca. (11) Tdap sadrži toksoid tetanusa, reducirani toksoid difterije i acelularno cjepivo protiv hripavca. (12) Cijepljenje je ključna preventivna mjera protiv hripavca. Adsorbirano trojno DTwP u primjeni je od 1947. godine. Međunarodni standardi koji definiraju bitne značajke cjepiva doneseni su 1962. i 1964. godine. Preporuke o provedbi cijepljenja u redovitim i posebnim okolnostima donose zdravstvene vlasti na razini zemalja. Neke od posebnih okolnosti su prekid cijepljenja, preskakanje cijepne doze, nejednaki broj primljenih doza cjepiva protiv difterije i tetanusa i doza protiv hripavca kod osoba s dokazano preboljenim hripavcem i kod odraslih osoba. (2)

#### **4.1.1. RAZVOJ CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA**

Početak 20. stoljeća razvijena su inaktivirana i cjelostanična cjepiva s aluminijem kao adjuvansom te su pokazali zadovoljavajuće rezultate. Međutim, značajke cjelostaničnih cjepiva su se razlikovale ovisno u proizvođaču što je rezultiralo varijacijama u reaktogenosti i učinkovitosti cjepiva. Nezadovoljstvo nuspojavama na cjelostanično cjepivo dovelo je do proizvodnje acelularnog cjepiva protiv hripavca krajem 20. stoljeća. Devedesetih godina 20. stoljeća acelularno cjepivo prihvaćeno je od strane Sjedinjenih Američkih Država i mnogih europskih zemalja, dok je Japan s primjenom acelularnog cjepiva protiv hripavca započeo osamdesetih godina 20. stoljeća. Narednih godina uočena je dobra tolerancija, manje nuspojava acelularnog cjepiva u usporedbi s cjelostaničnim te je zaključeno da je acelularno cjepivo uspješno zamijenilo cjelostanično cjepivo. Ubrzo je incidencija hripavca ponovno bila u porastu i u procijepljenoj i u procijepljenoj populaciji što je dovelo u pitanje učinkovitost cjepiva. Daljnja istraživanja su pokazala da je acelularno cjepivo zaista pružalo zaštitu u prvih nekoliko godina, no godinama nakon cijepljenja imunitet je slabio. Nakon preboljenja hripavca moguća

je ponovna infekcija, no uočena je veća vjerojatnost ukoliko je prošlo između deset i petnaest godina od primarne infekcije, što govori u prilog da je odgovor imunološkog sustava poprilično značajan i da pruža dugotrajnu zaštitu. (13) U današnje vrijeme, cjepivo protiv hripavca u razvijenim zemljama uglavnom je acelularno, za razliku od ranije korištenog cjelostaničnog cjepiva koje se sastojalo od cijelih umrtvljenih bakterija *Bordetella pertussis*. Acelularno cjepivo pokazalo je znatno nižu reaktogenost i sastoji se od dva, tri ili pet antigena. U dvokomponentnom (Pa2) cjepivu osnovni su antigeni toksoid hripavca i filamentozni hemaglutinin, u trokomponentnim (Pa3) cjepivima nalazi se i pertaktin dok su u peterokomponentna (Pa5) cjepiva dodani fimbrijski aglutinini, odnosno fimbrije 2 i 3. Trokomponentna (Pa3) i peterokomponentna (Pa5) cjepiva postižu značajan imunološki odgovor i razinu zaštite, dok imaju znatno slabije nuspojave u usporedbi s cjelostaničnim cjepivom. (9) Kao i cjelostanična cjepiva, acelularna također dolaze samo u kombiniranim cjepivima DTaP odnosno kombinacija „3 u 1“, DTPa-IPV-Hib, odnosno kombinacija „5 u 1“ ili DTPa-IPV-Hib-hepB, odnosno kombinacija „6 u 1“. (14)

#### **4.1.2. RAZLIKE IZMEĐU CJELOSTANIČNOG I ACELULARNOG CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA**

Uvođenje cjelostaničnih cjepiva četrdesetih godina 20. stoljeća drastično je smanjilo pojavu hripavca za 99 %. Prisutnost nuspojava u obliku blage groznice, lokalne reakcije i rijetko težih nuspojava potaknula je razvoj acelularnog cjepiva koje se temelji na jednom od pet antigena bakterije *Bordetella pertussis*. U početku su korištena kao dopunska cjepiva za malu djecu i školsku djecu, a nekoliko godina kasnije uvedena su i za primarno cijepljenje dojenčadi. Iako su cjelostanična cjepiva varirala u kvaliteti ovisno o proizvođaču, najbolja cjelostanična cjepiva pružala su vrlo dobru zaštitu, a razine antitijela koje su inducirali učinkovito su pojačana s docijepljivanjem acelularnim cjepivom. Nakon primarnog cijepljenja cjelostaničnim cjepivom, memorijske B stanice opstaju dulje od cirkulirajućih antitijela. Suprotno tome, specifični T-

stanični odgovori na hripavac ne opstaju jednako dobro nakon primarnog cijepljenja acelularnim cjepivom. Zamjena cjelostaničnog s acelularnim cjepivom riješila je problem reaktogenosti cjepiva, no pridonijela je razvoju drugog problema, odnosno bržem slabljenju imuniteta u adolescenata koji su docjepljivani acelularnim cjepivom nakon primitka acelularnog cjepiva pri primarnom cijepljenju. Postoje sumnje kako se ponovni porast broja oboljelih od hripavca ne može pripisati samo razlici u cjepivu, već i genomskim promjenama bakterije *Bordetella pertussis*, poboljšanoj dijagnostici, dodatnog javnozdravstvenog nadzora te populaciji necijepljenih. Epidemiološka istraživanja pokazuju da je zaštita od bolesti, iako značajna nakon cijepljena, sklona slabljenju kroz godine nakon cijepljenja. Poboljšani sigurnosni profil doveo je do odluke da se u većini zemalja sredinom devedesetih godina 20. stoljeća ipak prijeđe isključivo na acelularna cjepiva. Pregledom studija učinkovitosti i efikasnosti cjelostaničnih i acelularnih cjepiva sugerirano je da su acelularna cjepiva učinkovita u 84 % slučajeva, dok su cjelostanična učinkovita u 94 % slučajeva. Iako su studije provedene u Australiji i Sjedinjenim Američkim Državama pokazale da pacijenti koji su primili cjelostanično cjepivo imaju dugotrajniju zaštitu od onih koji su primili acelularno, obzirom na varijabilnost cjelostaničnog cjepiva, nije poznato je li to slučaj i u ostalim zemljama s manje učinkovitim cjelostaničnim cjepivom. Povećana incidencija hripavca u adolescenata zabilježena je uz čak pet doza DTaP i docjepne dozom Tdap . (13)

#### **4.1.2.1. MOGUĆNOSTI POBOLJŠANJA ACELULARNOG CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA**

Potrebno je naglasiti kako su acelularna cjepiva, sigurna cjepiva koja općenito štite populaciju od hripavca. Nedavni porasti broja slučajeva i epidemije hripavca postavljaju pitanje o sposobnosti acelularnog cjepiva da optimalno podrži dugoročnu zaštitu. Međutim, to nije jedini uzročni čimbenik koji se treba razmatrati jer se porasti broja slučajeva hripavca događaju i u zemljama koje još uvijek koriste cjelostanična cjepiva. S obzirom na dobru sposobnost

acelularnog cjepiva da održi zaštitu nakon docjepljivanja, potencijalno bi se moglo promjenom kalendara cijepjenja pokušati popraviti epidemiološku situaciju. Primarno cijepjenje s acelularnim cjepivom kod dojenčadi je pokazalo manju učinkovitost, ali nakon dobi od pet godina docjepljivanje je prilično optimalno i veći broj docjepljivanja mogao bi potencijalno popraviti trenutnu situaciju. Iako nije jednostavan zadatak, promjena sheme cijepjenja kod djece moguće je rješenje. Cijepjenje osoba koje dolaze u kontakt s novorođenčadi, često poznato kao "*cocooning*" strategija, i tijekom trudnoće korištenjem trenutnih acelularnih cjepiva također su alternativne opcije koje, kada se kombiniraju, mogu imati utjecaj na smanjenje porasta broja slučajeva hripavca i epidemija. Moguće rješenje je razviti novo, poboljšano acelularno cjepivo kako bi se riješili trenutni nedostaci, koristeći nove adjuvanse ili mijenjanjem postojećih antigena čime bi se postigla dugoročna zaštita i prevencija kolonizacije.

(13)

#### **4.1.3. IMUNOLOŠKI ODGOVOR NA CJELOSTANIČNA I ACELULARNA CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA**

Odgovori antitijela su ključni efektori za posredovanje zaštite. Nakon prve primjene cjelostaničnog cjepiva, docjepljivanje acelularnim cjepivom inducira razine cirkulirajućih antitijela koje brzo rastu i opadaju unutar nekoliko mjeseci, ali godinama ostaju iznad početnih vrijednosti prije docjepljivanja te dobro reagiraju na docjepljivanje. Odgovori antitijela i B-stanica izazvani acelularnim cjepivom slični su onima koje inducira cjelostanično cjepivo i prirodna infekcija, iako neke studije sugeriraju na snažniji učinak docjepne doze kod osoba koje su primarno cijepjene cjelostaničnim cjepivom. Brzi pad odgovora antitijela potencijalno je povezan s određenim svojstvima antigena uzročnika, a ne s upotrebom određene varijante cjepiva. To se može djelomično objasniti slabom sposobnošću primarne imunološke reakcije B-stanica specifičnih za bakteriju *Bordetella pertussis* pri susretu s antigenom. Kao i mnogi patogeni, *Bordetella pertussis* razvila je mehanizme za izbjegavanje imunološkog odgovora

domaćina primjerice indukciju regulatornih T-stanica koji mogu negativno utjecati na primarnu imunološku reakciju, uključujući humoralne odgovore. Zbog ponovnog pojavljivanja infekcije koje se dijelom povezuju s poremećajima u T-staničnom imunitetu razvio se interes za cjepivima izazvane specifične T-stanične odgovore na hripavac. Ograničeni skup podataka ukazuje na to da acelularno cjepivo inducira miješane Th1/Th2 odgovore ili više usmjerene prema Th2, dok cjelostanična cjepiva i prirodne infekcije usmjeravaju na T-stanične odgovore, više usmjerena na Th1. Sugerirano je da primarno cijepljenje s cjelostaničnim cjepivom te docijepeljivanje s acelularnim daje jači Th1 odgovor kod adolescenata, nego primarno cijepljenje s acelularnim cjepivom. Neke studije ukazuju na nemogućnost izazivanja Th17 odgovora pri primjeni acelularnog cjepiva. Unatoč razlici u T-staničnom odgovoru, malo kvantitativnih razlika uočeno u ljudi cijepljenih cjelostaničnim ili acelularnim cjepivom. Slično humoralnom imunitetu, memorijski T-stanični odgovori mogu biti održavani godinama docijepeljivanjem acelularnim cjepivom uz malo slabljenje imuniteta. (13)

#### **4.2. UČINKOVITOST CIJEPLJENJA PROTIV HRIPAVCA**

Broj slučajeva hripavca ponovno je u porastu u državama koje koriste acelularno cjepivo protiv hripavca pri cijepljenju novorođenčadi i kasnijem docijepeljivanju. (13) Razina zaštite od zaraze nakon potpunog primarnog cijepljenja acelularnim cjepivom protiv hripavca iznosi od 84 % do 88 % dok je u nepotpuno cijepljene djece taj postotak znatno niži. Većina hospitaliziranih slučajeva hripavca u dojenčadi rezultat je infekcije prije dovršetka cijepljenja u prvoj godini života. Zaštita koju pruža najjednostavnije dvokomponentno (Pa2) acelularno cjepivo, koje sadrži PT i FHS, nešto je manja u usporedbi s trokomponentnim i peterokomponentnim cjepivima. U novije vrijeme bilježi se porast incidencije hripavca među adolescentima, a posljedično tome i porast infekcija male dojenčadi što se povezuje s kraćim trajanjem zaštite koju pružaju acelularna cjepiva. Zbog toga su u nekim zemljama uvedene docjepne doze cjepiva u dobi od 10 do 12 godina, Tdap koje sadrži niže doze tetanusnog i difterijskog toksoida u



kombinaciji s nižim dozama pertusisnih antigena. U Hrvatskoj je od 2014. godine drugo docjepljivanje DTaP cjepivom pomaknuto s četvrte na šestu godinu života. Nakon ekspozicije oboli oko 90 % necijepljene ili nepotpuno cijepljene dojenčadi i male djece. Iako cjepivo ne iskorjenjuje uzročnika u populaciji, štiti od čimbenika virulencije kao što je pertusisni toksin te pertaktina, faktora odgovornog za prijanjanje uzročnika uz višeredni cilindrični epitel respiratornog sustava. Razina zaštite postignuta nakon provedenog cijepljenja u dojenačkoj i predškolskoj dobi slabi oko dvanaeste godine života, stoga glavni izvor infekcije za dojenčad i predškolsku djecu čine adolescentni i odrasli ljudi koji od hripavca obolijevaju pod kliničkom slikom blaže prehlade ili sindroma protražiranog kašlja. U mnogim zemljama se preporučuju docjepne, odnosno booster doze za adolescente i odrasle osobe, također u kombiniranim pripravcima s toksoidima difterije i tetanusa. (9) Saznanje da imunitet nakon infekcije nije doživotan te da su i ranije uočeni epidemijski ciklusi na endemskoj osnovi ostali nepromijenjeni, unatoč padu broja prijavljenih slučajeva, upućuje na to da je kontrola bolesti postignuta, ali i da je, među populacijom, hripavac stalno prisutan. (2)

#### **4.2.1. KOLEKTIVNI IMUNITET**

Postizanjem visokih cijepnih obuhvata planirane populacije od minimalno 95 % te primjenom učinkovitih i sigurnih cjepiva, osigurava se imunost pojedinca i šire zajednice. (14) U studijama je navedeno da su braća i sestre najčešći izvor prijenosa na dojenčad. Godine 2016. provedeno je javnozdravstveno istraživanje na Floridi koje je sugeriralo da postoji kontinuirani prijenos hripavca u skupini cijepljenoj acelularnim cjepivom. Postoje sumnje kako djeci koja su cijepljena acelularnim cjepivom s vremenom opada imunitet, ali i da oni s koji su cijepljeni mogu pridonijeti daljnjoj cirkulaciji bolesti. Asimptomatsko nošenje bolesti je teško mjerljivo, no sugerira se da se dio ponovnog pojavljivanja hripavca može objasniti asimptomatskim prijenosom. (13)

### **4.3. CIJEPLJENJE TRUDNICA**

Trudnice su skupina kojoj je potrebno posvetiti posebnu pozornost. Iako hripavac u trudnica nije toliko česta pojava pa je time i slabo poznat, porodi oboljelih trudnica su mahom uredni. Ukoliko prije poroda, trudnica ima simptome hripavca preporučuje se uvođenje antibiotske terapije bez nalaza kulture. Moguća je potreba modificiranja opstetričkog pristupa, ukoliko napadaji kašlja nastupe u toku poroda. (2) Cijepljenje trudnica izaziva u majci specifični imunološki odgovor na uzročnika hripavca i prijenos antitijela preko placente na plod ili putem majčinog mlijeka u svrhu zaštite dojenčeta od zaraze hripavcem. Cijepljenje protiv hripavca u trudnoći pokazalo se kao metoda koja je sigurna i za trudnicu i za fetus, odnosno novorođenče. (15) Osim redovnog programa cijepljenja za djecu, sve zemlje EU/EEA, osim Bugarske, Estonije, Finske, Malte i Slovačke, imaju preporuku za docjepljivanje s acelularnim cjepivom za trudnice. Cijepljenje majki acelularnim cjepivom može zaštititi novorođenčad prijenosom antitijela s majke, prije nego što novorođenčad dosegne prihvatljivu dob za primitak cjepiva. Prema podacima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti iz 2023. godine, preporuka je privremeno uvedena u Hrvatskoj i Mađarskoj zbog visoke incidencije bolesti . Ovo je ujedno i prvi put da je ovakva preporuka uvedena za Hrvatsku. U svim zemljama, cijepljenje financira vlada. Ovisno o zemlji, docjepljivanje majke obično se preporučuje od drugog tromjesečja trudnoće s uobičajenim razdobljem primjene između 16 i 36 tjedana amenoreje. U Nizozemskoj se dvije primarne doze, sa tri i pet mjeseci starosti, daju dojenčadi čije su majke bile cijepljene tijekom trudnoće, u 22. tjednu trudnoće. Procijepljenost trudnica u 2023. godini varirala je od 1,6 % u Rumunjskoj pa sve do 88,8 % u Španjolskoj. (4)

### **4.4. NUSPOJAVE CJEPIVA PROTIV HRIPAVCA**

Toksoid hripavca smatra se odgovornim za najveći broj nuspojava cjepiva. Acelularna cjepiva u odnosu na cjelostanična imaju znatno nižu stopu nuspojava. Encefalopatija vezana uz cjelostanično cjepivo do sada nije zabilježena pri upotrebi acelularnog cjepiva. Glavne

nuspojave pojavljuju se unutar 48 do 72 sata od primjene. Među nuspojavama, lokalna reakcija u smislu boli, crvenila i otekline javlja se u 20 % nakon primarnog cijepljenja te u 30 do 40 % nakon docijepljivanja. Zahvaćenost više od pola ekstremiteta kao i zahvaćenost cijelog opsega natkoljenice ili nadlaktice smatra se jakom lokalnom reakcijom. (9) Lokalne reakcije rijetko zahtijevaju liječniku pomoć, istraživanja su pokazala da je liječnička pomoć potrebna u manje od 1% djece mlađe od tri godine i oko 1,5 % djece u dobi od tri do šest godina. Također, lokalna reakcije se rjeđe pojavljuju kada je mjesto primjene cjepiva natkoljenica. (16) Moguć je porast temperature do 40,5 Celzijevih stupnjeva i to u 10 % nakon prve doze cjepiva te u 20 % nakon docijepljivanja. Pojava hiperpireksije, odnosno tjelesne temperature iznad 40,5 Celzijevih stupnjeva je vrlo rijetka. U manje od 1 % slučajeva javlja se sindrom neutješnog, perzistentnog plača čija patogeneza još nije u potpunosti razjašnjena. Radi se o plaču koji traje više od tri sata, pri čemu dijete ne reagira na pokušaje smirivanja, a prolazi nakon nekoliko sati do dva dana. U manje od 0,1 % slučajeva javlja se hipotonično - hiporesponzivni napadaj čija patogeneza nije razjašnjena, a obično izgleda kao epizoda naglog bljedila, mlohavosti, apatije, nepokretnosti ili stanja sličnog šoku. Najčešće se javlja bez povišene tjelesne temperature i to do četiri sata nakon cijepljenja te spontano prolazi. Krajnje rijetko, u manje od 0,01 % slučajeva se unutar 72 sata od primitka cjepiva pojavljuju konvulzije koje mogu i ne moraju biti praćene povišenom tjelesnom temperaturom. (9)

#### **4.4.1. NUSPOJAVE CIJEPIVA PROTIV HRIPAVCA U HRVATSKOJ**

Prema podacima iz 2019. i 2020. godine vidljivo je da se cijepljenje protiv hripavca u Hrvatskoj provodilo zajedno sa cijepljenjem protiv difterije i tetanusa. Nakon primjene DTPa-IPV-HepB-Hib cjepiva u 2019. godini prijavljene su ukupno 23 nuspojave dok su za isto cjepivo 2020. godine prijavljene 22 nuspojave. Među prijavljenim nuspojavama su pireksija, lokalna reakcija, opsežna lokalna reakcija i alergijska reakcija. Lokalne reakcije čine većinu prijavljenih nuspojava, a u svega nekoliko slučajeva radilo se o opsežnim lokalnim reakcijama, odnosno

zahvaćanju cijele natkoljenice ili nadlaktice, ovisno o mjestu primjene. Uz simptomatsku terapiju sve su lokalne reakcije prošle u roku od maksimalno sedam dana. Hrvatski zavod za javno zdravstvo proveo je istraživanje koje je ukazalo da sistemska primjena analgetika ili antipiretika, antihistaminika ili kortikosteroida ne skraćuje bitno trajanje opsežnih lokalnih reakcija nakon primjene DTP-a-IPV-Hib cjepiva u odnosu na primjenu samo hladnih obloga na mjesto primjene. Sve prijavljene nuspojave prošle su bez posljedica. (17) U izvješću za 2021. i 2022. godinu navodi se da je u 2021. godini postignut cijepni obuhvat za cjepivo protiv difterije, tetanusa i hripavca u prvoj godini života 92,1 %, u drugoj godini života 88,5 % i u šestoj godini života 85,3 % dok je 2022. godine postignut jednak cijepni obuhvat u prvoj i drugoj godini života, a nešto niži, 83 % u šestoj godini života. U 2021. godini prijavljene su 24 nuspojave, većinom su prijavljivane lokalne reakcije na cjepivo, a sve su prijavljene nuspojave prošle bez posljedica. Manje prijavljenih nuspojava, njih 14, bilo je 2022. godine. Među prijavljenim nuspojavama i dalje najveći postotak zauzimaju lokalne reakcije ili povišena tjelesna temperatura. (18)

#### **4.5. CIJEPLJENJE PROTIV HRIPAVCA U EUROPI**

Prema izvješću Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) iz svibnja 2024. godine, sve zemlje EU/EEA imaju potpuno financiran osnovni program cijepljenja protiv hripavca za dojenčad i malu djecu. Vidljive su razlike u rasporedima i dobnim skupinama ciljne populacije među zemljama. U Austriji, Češkoj, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Islandu, Italiji, Lihtenštajnu, Luksemburgu, Nizozemskoj, Norveškoj, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji, Španjolskoj, Švedskoj, daju se dvije primarne doze između dva do pet mjeseci s prvim docjepljivanjem između 10 do 12 mjeseci (2p+1 raspored). Po tri primarne doze koje se daju između dva do šest mjeseci uz jedno docjepljivanje koje se obično daje u dobi od 18 do 24 mjeseca (3p+1 raspored) daju se u Belgiji, Bugarskoj, Hrvatskoj, Cipru, Estoniji, Grčkoj, Mađarskoj, Latviji gdje se docjepljivanje provodi u dobi od 12 do 15 mjeseci, Litvi, Malti,

Nizozemskoj, Poljskoj, Portugalu. U Irskoj se primjenjuje 3p+0 raspored, odnosno daju se tri primarne doze između dva do šest mjeseci i nema docjepljivanja do dobi od 24 mjeseca. Preporuke za docjepljivanje adolescenata i odraslih razlikuju se među zemljama. Dok Hrvatska, Danska, Malta, Nizozemska, Portugal i Španjolska nemaju preporuku za docjepljivanje adolescenata, sve preostale zemlje preporučuju docjepljivanje za adolescente od 10 do 16 godina, s intervalom od tri do 11 godina od zadnje doze osnovnog cijepljenja. Osim toga, Austrija, Belgija, Finska, Cipar, Francuska, Njemačka, Grčka, Italija, Lihtenštajn, Luksemburg, Norveška, Slovenija i Poljska također preporučuju docjepljivanje odraslih. Docjepljivanje odraslih preporučuje se svakih 10 godina u Austriji, Belgiji, Cipru, Grčkoj, Italiji, Luksemburgu, Norveškoj, Poljskoj. U Francuskoj se jedna doza preporučuje za osobe u dobi od 25 do 39 godina, a zatim se docjepljivanje daje svakih deset godina; u Lihtenštajnu i Finskoj, docjepljivanje odraslih preporučuje se u dobi od 25 godina. U Češkoj i Njemačkoj preporučuje se jedno docjepljivanje u odrasloj dobi. (4)

#### **4.5.1. PROCIEPLJENOST PROTIV HRIPAVCA U EUROPI**

Svjetska zdravstvena organizacija prati procijepljenost protiv hripavca u EU/EEA. Podaci se prikupljaju na godišnjoj razini za treću i četvrtu dozu cjepiva koje sadrži hripavac. Prema podacima iz 2022. godine, procijepljenost trećom dozom cjepiva protiv difterije, tetanusa i hripavca i dalje je visoka u zemljama EU/EAA. Razina procijepljenosti 2022. godine iznosila je 94 % što je pad u odnosu na 2012. godinu kada je procijepljenost iznosila 97 %. (4)

#### **4.6. CIJEPLJENJE PROTIV HRIPAVCA U HRVATSKOJ**

Temeljem članka 54. stavka 3. Pravilnika o načinu provođenju imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obavezi ("Narodne novine", br. 103/13, 144/20, 133/22) te na prijedlog Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, ministar zdravstva donosi provedbeni program obaveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje

paralize, ospice, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih s *Haemophilus influenzae* tip B i pneumokokne bolesti. Troškove za nabavu i čuvanje cjepiva, cijepljenje i edukacija vezanih za važnost cijepljenja snosi Republika Hrvatska te je samim time za obveznike cijepljenje besplatno. (19) Tijekom godina su u kalendar cijepljenja u Republici Hrvatskoj postupno uvedena nova cjepiva. Kako bi se izbjegao problem prečestog cijepljenja djece zbog prevelikog broja cjepiva propisanih programom obaveznog cijepljenja, stvorila se potreba za uvođenjem kombiniranih cjepiva. Kombinirana cjepiva smanjila su broj posjeta liječniku, broj uboda djeteta pri posjetu i olakšao se rad cjepiteljima. U Hrvatskoj je od 2008. godine u primjeni acelularno cjepivo protiv hripavca. Prelazak s cjelostaničnog na acelularno cjepivo protiv hripavca dogodilo se u sklopu najveće jednokratne promjene u povijesti Programa obveznih cijepljenja u Hrvatskoj, kada se istovremeno uz prelazak na acelularno cjepivo protiv hripavca dogodilo i uvođenje kombiniranog cjepiva „5 u 1“ i prelazak sa živog cjepiva protiv dječje paralize (OPV) na inaktivirano cjepivo protiv dječje paralize (IPV). Hrvatski zavod za javno zdravstvo zadužen je za nabavu cjepiva protiv hripavca od 2014. godine, a iste godine su se pojavile poteškoće u opskrbi kombiniranim cjepivima koja sadržavaju acelularno cjepivo protiv hripavca. Zbog problema s opskrbom na tržištu, daljnja opskrba Hrvatske kombiniranim cjepivom „5 u 1“ bila je vrlo upitna, a predloženo rješenje je bilo „6 u 1“ cjepivo čija se nabava lakše osigurala. U narednim godinama, problemi s nabavom kombiniranih cjepiva su se nastavili pa su u primjeni i „5 u 1“ i „6 u 1“ kombinirana cjepiva, ovisno o dostupnosti. (14)

U Hrvatskoj se primarno cijepi sva dojenčad starija od dva mjeseca s tri doze, na način da sa navršenih dva, četiri i šest mjeseci prime po jednu dozu od 0,5 ml kombiniranog cjepiva. Za primarno cijepljenje koriste se kombinirana cjepiva DI-TE-PER acelularni + inaktivirani polio + H. influenzae tip B + hepatitis B (DTaP-IPV-Hib-hepB) „6 u 1“ i DI-TE-PER acelularni + inaktivirani polio + H. influenzae tip B (DTaP-IPV-Hib) „5 u 1“. Druga ili treća doza

kombiniranog „6 u 1“ cjepiva treba biti zamijenjena DTaP-IPV-Hib „5 u 1“ cjepivom kako bi dijete u prvoj godini života primilo dvije doze „6 u 1“ cjepiva te jednu dozu „5 u 1“ cjepiva. Cjepivo se primjenjuje intramuskularno u anterolateralni dio bedra (*lat. m. vastus lateralis*). Sva djeca s navršениh godinu dana, šest do dvanaest mjeseci nakon treće doze primarnog cijepjenja, docjepljuju se jednom dozom od 0,5 ml kombiniranog cjepiva „6 u 1“. (19) U Program cijepjenja, 2014. godine uvedena je promjena kojom je drugo docjepljivanje prebačeno s navršene tri godine na navršениh pet godina života. (14) Dakle, sva djeca s navršениh pet godina docjepljuju se jednom dozom 0,5 ml DTaP ili dTap, ovisno o dostupnosti. Djeca koja pohađaju osmi razred osnovne škole mogu umjesto Td cjepiva primiti i dTap cjepivo. (19)

#### **4.6.1. PROCIEPLJENOST PROTIV HRIPAVCA U HRVATSKOJ**

Iz podataka Hrvatskog zdravstveno statističkog ljetopisa za 2022. godinu vidljivo je da je predviđen broj primarnih cijepjenja bio 37 258, a ostvareno je 34 291 cijepjenja što čini 92 %. Najmanji postotak primarnog cijepjenja 2022. godine zabilježen je u Požeško-slavonskoj (76,9 %) i Dubrovačko-neretvanskoj (78,5 %) županiji. Daljnji pad procijepjenosti vidljiv je pri prvom docjepljivanju kada je predviđeno 35 157, a ostvareno 30 996 cijepjenja, što čini 88,2 %. Dubrovačko-neretvanska županije u ovoj kategoriji ima najmanji postotak procijepjenosti od 77,8 %. Prilikom drugog docjepljivanja 2022. godine predviđeno je 34 238, a ostvareno 28 533 cijepjenja, što čini 83,3 %. U ovoj kategoriji uvjerljivo najmanji postotak ostvarenog drugog docjepljivanja ima Dubrovačko-neretvanska županija sa svega 35 %. (20)

### **5. EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE HRIPAVCA**

Hripavac je kozmopolitska, vrlo zarazna bolest s osnovnim reprodukcijским brojem ( $R_0$ ) 12 – 17, koja se prenosi kapljичnim putem, a uglavnom obolijevaju novorođenčad, dojenčad, djeca do sedme godine života i odrasli koji su izgubili imunost. (4) U prilog visokog indeksa kontagioznosti hripavca govori i činjenica da se prenosi kapljичnim putem i to najčešće kašljanjem, a da je upravo kašalj vodeći simptom bolesti. U prva dva tjedna bolesti, odnosno u

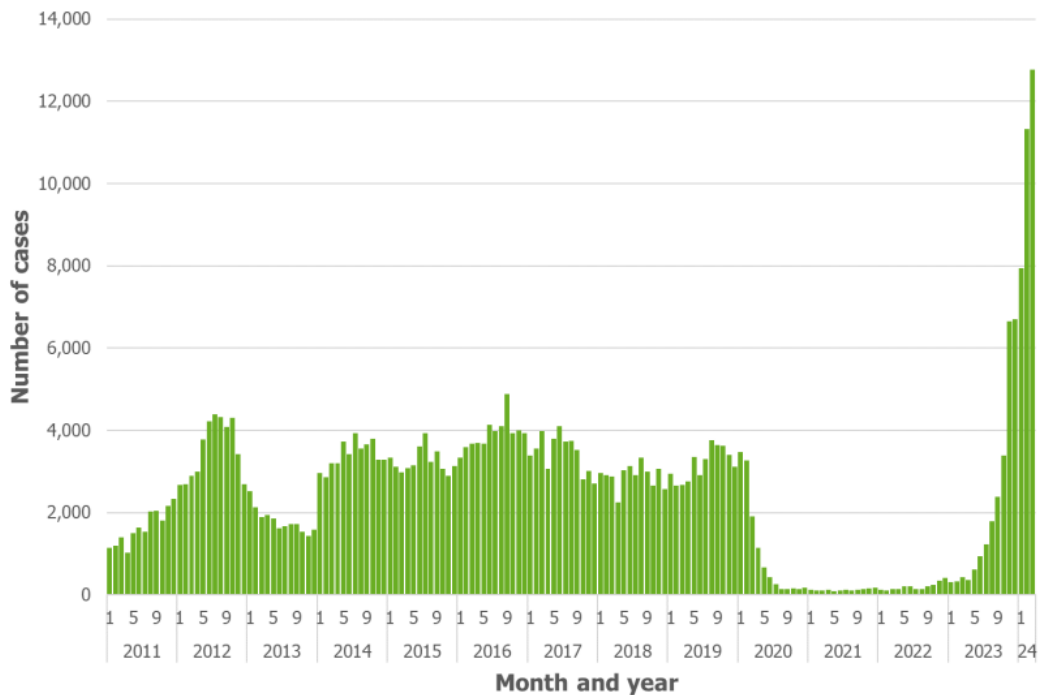
kataralnom stadiju, osoba je najzaraznija. (3) Za kontrolu hripavca i zaštitu osjetljivih skupina ključna je visoka procijepljenost protiv uzročnika koja značajno smanjuje broj slučajeva i izbijanje epidemija. U cijepjenih osoba postoji mogućnost asimptomatskog oblika bolesti i blažih simptoma, no nisu poznati slučajevi dugotrajnog kliconoštva. Međutim, slabija učinkovitost cjepiva tijekom vremena, niska procijepljenost ili nepravovremeno cijepjenje uvelike pridonose pojavama epidemija. (2) Epidemije hripavca pojavljuju se u prosjeku svakih tri do pet godina, tijekom cijele godine, neovisno o godišnjem dobu iako se najviše oboljelih bilježi u ožujku i travnju, a najmanje u rujnu i listopadu. Smatra se da je bolest stalno prisutna u gradovima. Obzirom na kratkoću trajanja imunosti postoji sumnja da bi moglo doći do pomicanja bolesti prema starijim životnim skupinama, među školsku djecu, a moguće je i obolijevanje odraslih. (1)

## **5.1. EPIDEMIJE HRIPAVCA**

Hripavac je jedna od najzaraznijih bolesti na koju je osjetljivost opća, ali ipak najčešće oboljevaju djeca do sedme godine života. Novorođenčad ne nasljeđuje pasivnu imunost od majke, osim u slučajevima kada je majka nedavno cijepljena ili je nedavno preboljela bolest. Početkom 21. stoljeća u Hrvatskoj se u zadnjem desetljeću bilježilo između 300 i 700 slučajeva bolesti godišnje što je znatno manje nego u razdoblju prije uvođenja cijepjenja kada je godišnje bilo i do 9500 oboljelih. U ukupan broj prijavljenih slučajeva ubrojani su i slučajevi tzv. pertusiformnog sindroma, odnosno slučajevi bolesti u kojima nije bakteriološki dokazan uzročnik, već na temelju kliničke slike, što se uvelike i radilo prije dostupnosti testiranja. Među djecom do tri godine smrtnost je dosegala 30 %, a ponajviše kao rezultat komplikacija, što se povezivalo i s teškim stambenim i materijalnim uvjetima. (1) Ubrzo nakon uvođenja acelularnog cjepiva, sugerirano je slabljenje imuniteta nakon njegove primjene. To je postalo očigledno tijekom epidemije u Kaliforniji 2010. godine kada su pod najvećim rizikom od zaraze bila dojenčad koja nisu mogla biti cijepjena zbog premlade dobi. Upečatljivo je, da je 66 %



slučajeva u potpuno cijepljene djece bilo u dobnoj skupini od sedam do 10 godina, koja su prethodno primila samo acelularno cjepivo. U Španjolskoj, gdje acelularno cjepivo nije uvedeno do 2005. godine, stopa incidencije bolesti značajno se povećala u razdoblju 2010-2011. godine u svim dobnim skupinama, uključujući necijepljenu dojenčad mlađu od tri mjeseca. Svi ovi epidemiološki podaci ukazuju na to da primarna serija acelularnog cjepiva, u usporedbi s primarnom serijom cjelostaničnog cjepivom, izaziva nedovoljnu primarnu imunološku reakciju kako bi se osigurala optimalna pojačana i dugotrajna zaštita, posebno kao odgovor na kasnije acelularne doze u adolescenata. (13) Broj slučajeva hripavca u Europi od 2011. godine do 2020. godine bio je prilično konstantan, uz godine s većom incidencijom poput 2016. i 2019. godine, i onih s manjom incidencijom poput 2013. godine. Najznačajniji pad incidencije hripavca uočen je u razdoblju 2020. do 2023. godine, što se povezuje s pandemijom COVID-19. Porast broja slučajeva hripavca u Europi zabilježen je 2016. godine kada je broj prijavljenih dosegnuo 41 tisuću te 2019. godine kada je broj prijavljenih bio nešto veći od 34 tisuće. Najnoviji primjer epidemije hripavca je stanje u Europi 2023. i 2024. godine. Naime, unatoč visokoj procijepljenosti stanovništva i nakon godina ograničene cirkulacije uzročnika, pogotovo tijekom COVID-19 pandemije, u 2023. godini prijavljeno je više od 25 tisuća slučajeva hripavca i više od 32 tisuće slučajeva u periodu od siječnja do ožujka 2024. godine. (Slika 1.) (4)



*Slika 1. Broj prijavljenih slučajeva na području EU/EEA od 1. siječnja 2023. do 31. ožujka 2024. godine,*

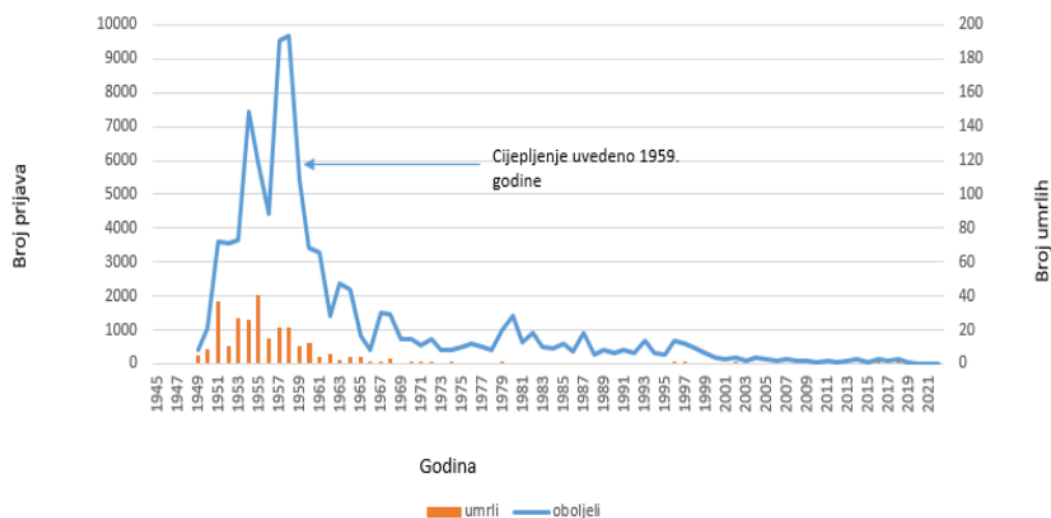
*Izvor: Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti.*

Tijekom 2023. i 2024. godine u zemljama EU/EEA najviša incidencija zaraze hripavcem zabilježena je u dobnoj skupini od 10 do 19 godina (45/100 000 stanovnika) i skupini dojenčadi (35/100 000 stanovnika). U razdoblju od siječnja 2023. godine do travnja 2024. godine zabilježeno je 19 smrtnih slučajeva uzrokovanih hripavcem, od čega se 11 smrtnih slučajeva dogodilo u skupini dojenčadi. Ovakva epidemiološka situacija može se pripisati raznim čimbenicima koji uključuju očekivano pojavljivanje epidemije u određenom periodu, necijepljene ili nepotpuno cijepljene pojedince, slabljenje imuniteta te smanjen utjecaj prirodnog jačanja imuniteta u populaciji tijekom perioda COVID-19 pandemije. (4)

## 5.2. INCIDENCIJA HRIPAVCA U HRVATSKOJ OD 1949. DO 2022. GODINE

Godine 1949. u Hrvatskoj je uvedeno prijavljivanje slučajeva hripavca, broj godišnjih prijava bio je u uzlaznom trendu u rasponu od 400 do 975 u narednih deset godina. Cjelostanično cjepivo protiv hripavca kao sastavni dio DTwP cjepiva započelo se koristiti 1959. godine. (2) Godine 1956., odnosno tri godine prije uvođenja cjepiva, u Hrvatskoj je zabilježeno 4411 slučaj hripavca. (9) Nakon uvođenja cijepljenja uočen je pad broja prijava sve do 1967. godine nakon koje se održava na stalnoj razini od oko 450 prijavljenih slučajeva godišnje uz postojanje malih skokova 1980., 1982. i 1987. godine. U razdoblju od 1991. do 2000. godine bilo je ukupno 4168 prijavljenih slučajeva, od toga je čak 1253 slučajeva oboljele dojenčadi, 580 oboljele djece između prve i druge godine života te je primjetan pad broja zaraženih sve do dobne skupine od sedme do devete godine gdje broj zaraženih slučajeva raste na 610. Najprimjetniji pad je u populaciji djece od 10 do 14 godina gdje je broj prijavljenih slučajeva 351 dok je u populaciji od 15 do 19 godina, tek 34 prijavljena slučaja. U narednim starosnim skupinama brojka opada. Prije uvođenja cijepljenja, broj umrlih od hripavca u Hrvatskoj kretao se u rasponu od pet do 41 slučaja na godinu uz prisutnost velikih oscilacija. Nakon uvođenja cijepljenja uočen je drastičan pad smrtnosti koji od 1963. godine ne prelazi pet smrtnih slučajeva godišnje, a u kasnijem razdoblju od 1980. do 2000. zabilježena su dva smrtna slučaja i to 1996. i 1997. godine, a to su ujedno i godine u kojima je statistički bio veći ukupni broj oboljelih u odnosu na ostale godine u tom desetljeću. (2) U petogodišnjem razdoblju prije i u vrijeme uvođenja cjepiva prosječna incidencija hripavca bila je 7393 slučajeva godišnje, u petogodišnjem razdoblju od 2010. do 2014. godine prosječni broj oboljelih od hripavca godišnje bio je 90. (14) U idućem petogodišnjem razdoblju, od 2015. do 2019. godine prosječni broj oboljelih od hripavca godišnje bio je 88 (17), a prema posljednjim podacima u petogodišnjem razdoblju od 2018. do 2022. godine prosječni broj oboljelih od hripavca bio je 41 što rezultira redukcijom pobola od hripavca za čak 99 % nakon uvođenja cjepiva. (18) (Slika 2.)

## Prijave hripavca u Hrvatskoj 1949.-2022.



Slika 2. Prijave hripavca u Hrvatskoj 1949. – 2022. godine.

Izvor: Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2021. i 2022. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024.

### 5.3. INCIDENCIJA HRIPAVCA U REPUBLICI HRVATSKOJ TIJEKOM EPIDEMIJE U 2023./2024. GODINI

Prema izvješću Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) iz svibnja 2024. godine, incidencija slučajeva hripavca u razdoblju od 01. siječnja 2023. do 31. ožujka 2024. pokazuje kako je u Hrvatskoj zabilježen nagli porast incidencije u drugoj polovici 2023. godine. Incidencija hripavca se prvih šest mjeseci održavala ispod jednog slučaja na milijun stanovnika, a prvi porast vidljiv je u srpnju (3,6/1 000 000 stanovnika) nakon kojeg slijedi rast u kolovozu (8,1/1 000 000 stanovnika), rujnu (16,1/1 000 000 stanovnika) te u listopadu kada je iznosila 93,7/1 000 000 stanovnika. U studenom i prosincu 2023. godine Hrvatska je imala najveću incidenciju slučajeva hripavca u cijeloj Europi i to 571,3/1 000 000 stanovnika u studenom i

553,6/1 000 000 stanovnika u prosincu. Početkom 2024. godine zabilježen je pad broja oboljelih, iako je Hrvatska i dalje bila vodeća zemlja u Europi po incidenciji hripavca. U veljači i ožujku 2024. godine zabilježen je znatniji pad te je posljednji podatak iz ožujka 2024. godine o incidenciji hripavca 43,4/1 000 000 stanovnika. (4)

Prema podacima Registra zaraznih bolesti Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti zaprimljeno je 6573 prijave oboljelih od hripavca u razdoblju od 1. siječnja 2023. godine do 21. lipnja 2024. godine. Najveći broj oboljelih bilježi se u Gradu Zagrebu i Splitsko-dalmatinskoj županiji. U dobnoj skupini od 10 do 14 godina zabilježen je najveći broj prijava oboljelih, točnije 2726, slijedi dobna skupina od 15 do 19 godina u kojoj je prijavljeno 1568 oboljelih od hripavca. U skupini dojenčadi zabilježene su 233 prijave oboljelih od hripavca, u skupini od prve do četvrte godine života 370, a u skupini od pete do devete godine života prijavljeno je 642 oboljelih od hripavca. U dobnim skupinama od 20 do 40 godina zabilježeno je 444 prijave oboljelih, od 41 do 59 godina 463 te u skupini starijoj od 60 godina 127 prijava oboljelih od hripavca. U istom razdoblju nije prijavljen niti jedan smrtni slučaj uzrokovan hripavcem. (21)

## 6. RASPRAVA

Epidemije hripavca pojavljuju se u prosjeku svakih tri do pet godina neovisno o godišnjem dobu. (1) Smatra se da je hripavac stalno prisutan među stanovništvom (2). Cjepivo protiv hripavca razvijeno je početkom 20. stoljeća, iako je bilo učinkovito, sporna je bila reaktogenost cjepiva što je dovelo do razvoja acelularnog cjepiva krajem 20. stoljeća. (13) Toksoid hripavca smatra se odgovornim za najveći broj nuspojava cjepiva. Acelularna cjepiva u odnosu na cjelostanična imaju znatno nižu stopu nuspojava. (9) Pobojšani sigurnosni profil doveo je do odluke da se u većini razvijenih zemalja sredinom devedesetih godina 20. stoljeća uvede cijepljenje acelularnim cjepivom protiv hripavca. Nakon zamjene cjelostanično s acelularnim cjepivom protiv hripavca uočena je dobra tolerancija, manje nuspojava te je zaključeno da je acelularno cjepivo uspješno zamijenilo cjelostanično cjepivo. Nakon što je uočen porast incidencije hripavca i u procijepjenoj i u neprocijepjenoj populaciji, u pitanje je dovedena učinkovitost acelularnog cjepiva. Uočeno je slabljenje imuniteta nakon primjene acelularnog cjepiva. Svi ovi epidemiološki podaci ukazuju na to da primarna serija acelularnog cjepiva, u usporedbi s primarnom serijom cjelostaničnog cjepiva, izaziva nedovoljnu primarnu imunološku reakciju kako bi se osigurala optimalna i dugotrajna zaštita, posebno kao odgovor docjepne, acelularne doze u adolescenata. Bez obzira na razlike, oba su cjepiva učinkovita i sigurna te štite populaciju od hripavca. (13) Slabija učinkovitost cjepiva tijekom vremena, niska procijepjenost ili nepravovremeno cijepljenje uvelike pridonose pojavama epidemija. Učinkovitost suvremenih acelularnih cjepiva protiv hripavca u prevenciji bolesti kreće se oko 80 %. Specifična imunosti je kratkog trajanja i ne traje dulje od pet godina. (2) Nedavni porasti broja slučajeva postavljaju pitanje o sposobnosti acelularnog cjepiva da optimalno podrži dugoročnu zaštitu. Međutim, porasti broja slučajeva hripavca događaju se i u zemljama koje još uvijek koriste cjelostanična cjepiva. Potencijalno rješenje mogla bi biti revizija i prilagođavanje postojećih kalendara cjepiva. Primarno cijepljenje s acelularnim cjepivom protiv hripavca kod

dojenčadi pokazalo je manju učinkovitost, ali nakon dobi od pet godina docjepljivanje je prilično optimalno i veći broj docjepljivanja mogao bi potencijalno ograničiti epidemije . Cijepljenje osoba koje dolaze u kontakt s novorođenčadi, primjerice zdravstveno osoblje i cijepljenje tijekom trudnoće, mogu imati utjecaj na smanjenje porasta broja slučajeva zaraze hripavcem i pojavu epidemija hripavca. (13) Cijepljenje trudnica izaziva u majci specifični imunološki odgovor na uzročnika hripavca i prijenos antitijela preko placente na plod ili putem majčinog mlijeka u svrhu zaštite dojenčeta od zaraze hripavcem. Cijepljenje protiv hripavca u trudnoći se pokazalo kao metoda koja je sigurna i za trudnicu i za fetus, odnosno novorođenče.(15) Izvješće Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) iz svibnja 2024. godine, pokazuje kako je u razdoblju od 01. siječnja 2023. do 31. ožujka 2024. godine u Hrvatskoj zabilježen nagli porast incidencije hripavca u drugoj polovici 2023. godine te je u tom periodu bila zemlja s najvišom incidencijom hripavca u Europi. (4) Na porast incidencije hripavca utječe niz čimbenika, među kojima su poboljšana dijagnostika, kvalitetniji testovi i dostupnije testiranje koje omogućuje otkrivanje većeg broja zaraženih osoba. Važan je i javnozdravstveni nadzor putem kojeg se skupljaju podaci o broju oboljelih od hripavca. Na temelju broja prijavljenih slučajeva hripavca može se uočiti porast ili pad incidencije te pravovremeno obavijestiti javnost o epidemiološkoj situaciji, educirati ih o simptomima na koje trebaju obratiti pažnju i o načinima prevencije širenja bolesti. (22)

## 7. ZAKLJUČAK

Hripavac je akutna zarazna bolest čija su glavna karakteristika napadaji spazmatičnog kašlja, a najčešće od njega obolijevaju djeca. Iako je otkriće cjepiva protiv hripavca dovelo do znatnog smanjenja broja slučajeva zaraze, a pogotovo smrtnosti, imunitet nakon infekcije nije doživotan i zaštita nakon cijepjenja nije dugotrajna. Ranije uočeni epidemijski ciklusi na endemskoj osnovi ostali su nepromijenjeni unatoč padu broja prijavljenih slučajeva te upućuje na to da je kontrola bolesti postignuta, ali i da je među stanovništvom, hripavac stalno prisutan. Zamjena cjelostaničnog s acelularnim cjepivom riješila je problem reaktogenosti cjepiva, no uočeno je brže slabljenje imuniteta u adolescenata koji su docjepljivani acelularnim cjepivom nakon primitka acelularnog cjepiva pri primarnom cijepjenju. Od velike je važnosti naglasiti da su i cjelostanična i acelularna cjepiva sigurna u učinkovita cjepiva koja štite populaciju od hripavca. Za kontrolu hripavca i zaštitu osjetljivih skupina ključna je visoka procijepljenost protiv uzročnika koja značajno smanjuje broj slučajeva i izbijanje epidemija. Kako bi se u budućnosti spriječili nagli porasti incidencije hripavca potrebno je nastaviti sa mjerama za kontrolu epidemije u obliku povećanja procijepljenosti, preporuka za docjepne doze za određene skupine u populaciji, cijepjenje trudnica u svrhu zaštite novorođenčadi koja su u najvećem riziku od razvoja teškog oblika bolesti te podizanjem svijesti o važnosti cijepjenja i ranom prepoznavanju simptoma hripavca u obliku javnozdravstvenih kampanja.



## 8. SAŽETAK

Hripavac je akutna zarazna bolest uzrokovana bakterijom *Bordetella pertussis* čija su glavna karakteristika napadaji spazmatičnog kašlja koji završavaju forsiranim inspirijem, a ponekad i povraćanjem. Od hripavca najčešće oboljevaju mala djeca. U doba prije uvođenja antibiotske terapije i cjepiva, hripavac je uzrokovao veću smrtnost male djece nego bilo koja druga akutna zarazna bolest. Postoje cjelostanična i acelularna cjepiva protiv hripavca koja se razlikuju po reaktogenosti i imunogenosti, no oba cjepiva su se pokazala učinkovitim u suzbijanju broja oboljelih od hripavca. Nedavni porasti broja slučajeva postavljaju pitanje o sposobnosti acelularnog cjepiva da optimalno podrži dugoročnu zaštitu. Oba su cjepiva sigurna i štite populaciju od hripavca. Slabija učinkovitost cjepiva tijekom vremena, niska procijepljenost ili nepravovremeno cijepljenje uvelike pridonose pojavama epidemija. Za kontrolu hripavca i zaštitu osjetljivih skupina ključna je visoka procijepljenost protiv uzročnika koja značajno smanjuje broj slučajeva i izbijanje epidemija.

Ključne riječi: cijepljenje, dojenčad, epidemija, hripavac, incidencija, trudnice

## 9. SUMMARY

Whooping cough is an acute infectious disease caused by the bacterium *Bordetella pertussis*, characterized by episodes of spasmodic coughing that end with forced inhalation, and sometimes vomiting. It most commonly affects young children. Before the introduction of antibiotic therapy and vaccines, pertussis caused higher mortality in young children than any other acute infectious disease. There are whole-cell and acellular vaccines against pertussis, which differ in reactogenicity and immunogenicity, but both have proven effective in reducing the number of cases. Recent increases in cases raise questions about the ability of the acellular vaccine to optimally support long-term protection. Both vaccines are safe and protect the population against pertussis. Lower vaccine effectiveness over time, low vaccination coverage, or untimely vaccination greatly contribute to outbreaks. High vaccination coverage is key to controlling pertussis and protecting vulnerable groups, significantly reducing the number of cases and outbreaks.

Key words: epidemic, incidence, infants, pregnant women, vaccination, whooping cough

## 10. LITERATURA

1. Ropac D., Puntarić D. i sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
2. Begovac J., Barišić B., Kuzman I. i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
3. Kalenić S. i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 2024. Stockholm: ECDC; 2024. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Increase%20in%20pertussis%20cases%20in%20the%20EU-EEA%20-%20May%202024%20FINAL.pdf>
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. HRIPAVAC (pertusis/veliki kašalj). 2024. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/hripavac-pertussis-veliki-kasalj/>
6. Galassi F.M., Varotto E., Martini M. The history of pertussis: from an ancient scourge to a contemporary health burden. J Prev Med Hyg 2023. Dostupno na: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.4.3163>
7. Cornia P., Lipsky B.A. Pertussis infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. UpToDate; 2024. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-epidemiology-microbiology-and-pathogenesis>
8. Ivančević Ž. i sur.. Harrison – principi interne medicine. 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 1997.
9. Mardešić D. i sur. Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

10. Patel K., Goldman J.L. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *Journal of Clinical Pharmacology* 2016; 56(9):1060–75. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994191/>
11. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet] Safety information for diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines, 2023. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/dtap-tdap-vaccine.html>
12. Drutz J.E., Boom J.A. Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in children 7 through 18 years of age. *UpToDate*; 2024. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-7-through-18-years-of-age>
13. Burdin et al. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* vol. 9, 12 a029454., 2017. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28289064/>
14. Bralić I. i sur. Cijepljenje i cjeviva. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
15. Abu-Raya, Bahaa et al. Vaccination in Pregnancy against Pertussis: A Consensus Statement on Behalf of the Global Pertussis Initiative. *Vaccines* vol. 10,12 1990. 2022. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36560400/>
16. Drutz J.E., Boom J.A. Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in children 6 weeks through 6 years of age. *UpToDate*; 2024. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-6-weeks-through-6-years-of-age>
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti i Registar nuspojava cijepljenja. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2019. i 2020. godini. Zagreb, prosinac 2021.

18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti i Registar nuspojava cijepljenja. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2021. i 2022. godini. Zagreb, siječanj 2024.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Provedbeni program obveznog cijepljenja u RH u 2024. Zagreb: HZJZ; 2024 Dostupno na <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/01/Provedbeni-program-obveznog-cijepljenja-u-RH-u-2024..pdf>
20. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2022. godinu. Zagreb; HZJZ, 2023. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/05/HZSLj\\_2022\\_12-2023.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/05/HZSLj_2022_12-2023.pdf)
21. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Hripavac u Hrvatskoj (21.6.2024) HZJZ, 2024. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/hripavac-u-hrvatskoj-21-6-2024/>
22. Centers for Disease Control and Prevention [Internet] Blain A., Skoff T., Cassidy P., Tondella M.L., Acosta A. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases; Pertussis. CDC; 2020. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>

## **11. ŽIVOTOPIS**

Matea Vojnić rođena je 11. srpnja 1996. godine u Puli. Od rođenja živi u Puli gdje je pohađala Osnovnu školu Kaštanjer. Srednjoškolsko obrazovanje nastavlja u Gimnaziji Pula nakon čega upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.