

HRIPAVAC

SARA DEJANOVIĆ¹, GORAN TEŠOVIĆ^{1,2}

Hripavac (pertusis) je endemska i epidemijska bolest koju uzrokuje bakterija Bordetella pertussis te predstavlja važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u male djece. Unatoč aktivnoj imunizaciji koja je smanjila pojavnost hripavca, bolest i dalje predstavlja značajan javnozdravstveni problem u čitavom svijetu, a javlja se uglavnom kao atipična bolest odraslih i teška bolest vrlo male dojenčadi. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2008. godine procjenila da od hripavca oboli oko 16 milijuna djece, a bolesti podlegne 195.000, od čega je 95% slučajeva u zemljama s visokim cijepljenjem obuhvatom. Suočeni s novim epidemiološkim trendom, veliki se naponi ulažu u razvoj novih strategija cijepljenja. Svrha ovog rada je prikazati epidemiologiju hripavca u drugim zemljama te usporediti pojedine strategije cijepljenja.

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

Skrćenice:

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

Uvod

Bordetella pertussis (Bp), gram negativni kokobacil, jedan je od vodećih uzroka hospitalizacije novorođenčadi i male dojenčadi, ujedno i peti vodeći uzrok smrti među bolestima koje se mogu spriječiti cijepljenjem (1-7). Hripavac se prenosi kapljičnim putem s akutno bolesne osobe na zdravu prijemčivu osobu, a vjerojatnost prijenosa među bliskim kontaktima kreće se od 25-50%

u školskim kolektivima do čak 70-100% unutar obitelji (1, 8). Bordetella pertussis (Bp) uzrokuje hripavac, dok Bordetella parapertussis uzrokuje blažu bolest sličnu hripavcu (9). Bp posjeduje niz virulencijskih čimbenika (pertusis toksin - PT, filamentozni hemaglutinin - FHA, pertaktin - PRN, fimbrije - FIM, trahealni citotoksin - TCT, adenilat ciklaza toksin - ACT) koji su odgovorni za karakterističan patogenetski slijed - prijanjanje za cilijarni epitel respiratorne sluznice, izbjegavanje obrambenog imunološkog sustava domaćina te lokalno i sustavno djelovanje (1, 7, 9). Prema funkciji virulencijske čimbenike svrstavamo u dvije skupine: adhezijske molekule (FHA, PRN, FIM, TCF i PT) koje su odgovorne za izbjegavanje imunološkog sustava domaćina te lokalno razmnažanje bakterije i posljedično uništenje respiratornog epitela i ciliostazu te toksine (PT, TCT i ACT) koji su odgovorni za sustavne učinke, komplikacije te u nekim slučajevima i smrtni ishod (1, 7).

Inkubacija hripavca iznosi 7-20 dana, a bolesnik je zarazan oko 15 dana (5, 8). Klinička slika hripavca ovisi o dobi, stanju procijepljenosti i prethodnoj antimikrobnoj terapiji (1, 10). Klasična klinička slika hripavca viđa se u pravilu u djece preškolske i školske dobi, a od-

vija se kroz 3 stadija, ukupnog trajanja 6-8 tjedana (11). Prvi stadij bolesti je kataralni stadij koji traje tjedan dana te se klinički ne razlikuje od obične prehlade, a bolesnici su uglavnom afebrilni. Iako se u ovom stadiju vrlo rijetko posumnja na hripavac, vjerojatnost kultivacije uzročnika iz nazofaringealnog brisa ili aspirata doseže 90% (1). Slijedi paroksizmalni stadij koji traje 3-4 tjedana, karakteriziran sve intenzivnijim kašljem, do razvoja tipičnih napadaja s 5-10 paroksizama kašlja tijekom jednog izdisaja, nakon kojeg često slijedi grčeviti udisaj poput hripanja, po čemu je bolest dobila ime. Napadaji kašlja su obično popraćeni crvenilom lica, protruzijom jezika i bulbusa te ponekad cijanozom. Kod nekih se bolesnika javljaju i neurološki simptomi - konvulzije, paralize, gluhoća i prolazna kortikalna sljepoća. Najčešća komplikacija u ovom stadiju je pneumonija, koja može biti uzrokovana samom Bp, ali i koinfekcijom bakterijama od kojih je najčešći pneumokok te virusima (1). Nakon paroksizmalnog stadija slijedi rekonvalescentni stadij koji može trajati od dva tjedna do par mjeseci (1).

U novorođenčadi i male dojenčadi hripavac je teška bolest, a komplikacije su česte. Značajan se broj djece hospitalizira, a u 7-14% oboljelih javlja se i

¹Zavod za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

²Katedra za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Goran Tešović

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8

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

potreba za arteficijnom ventilacijom. Težini bolesti i visokom mortalitetu pridonosi svakako i nepravodobno postavljanje dijagnoze zbog često nekarakteristične kliničke slike bolesti u ovoj dobi. Kataralni stadij u dojenčadi može biti kratak ili posve izostati, a karakteristično hripanje u paroksizmalnom stadiju često je odsutno. Jedinu simptomu mogu biti gušenje, recidivirajuće apneje, cijanoza, tahikardija te sindrom iznenadne dojenačke smrti (1). Najčešća komplikacija je sekundarna pneumonija, potom sindrom akutnog respiratornog distresa (eng. acute respiratory distress syndrome, ARDS), pneumotoraks, hipoglikemija, hipokalcemija s tetanijom, konvulzije te intrakranijsko krvarenje. Akutna respiratorna nedostatnost razvija se kao posljedica recidivirajućih apneja ili pak kao hipoksijski tip respiratorne nedostatnosti, a rjeđe i kao posljedica ijetrogenog djelovanja u sklopu medikamentoznog liječenja pertusične encefalopatije, odnosno recidivnih konvulzija (1). Među umrlima dominiraju (oko 90%) neimunizirana ili nepotpuno imunizirana dojenčad (1, 7, 10).

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

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

smrti objašnjava se stvaranjem leukocitnih tromba te posljedičnom sekundarnom plućnom hipertenzijom (1).

Radiološki nalaz pluća je nespecifičan, stoga uredan nalaz ne isključuje dijagnozu hripavca, međutim pokazao se kao koristan alat za predikciju ishoda u djeteta s teškim hripavcem (1). Zanimljivo je da u slučaju pozitivnog radiološkog nalaza na plućima, (43-89% bolesnika s hripavcem) plućni infiltrat se najčešće nalazi u desnom pluću, srednjem ili donjem režnju. Objašnjenje takvog nalaza za sada nema. U 20% bolesnika s pozitivnim nalazom nalazi se infiltrat, u 10% hilarna limfadenopatija, u 5% atelektaza, a rjeđe hiperinflacija, vatasto srce ili pneumotoraks (1).

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

Antimikrobno liječenje uglavnom se provodi azitromicinom u dozi 10-12 mg/kg 3 do 5 dana, iako se mogu primijeniti i drugi makrolidi i kotrimoksazol. Simptomatsko liječenje podrazumijeva hidraciju i adekvatnu alimentaciju dok primjena kortikosteroida i bronhodilatatora nema dokazane učinkovitosti (1, 9). U slučaju teškog oblika hripavca često je potrebno intenzivno liječenje koje uključuje arteficijnu ventilaciju, a kod najtežih oblika (hipertoksični hripavac) leukaferezu, eksangvinotransfuziju te ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju (ECMO) (1). Najveći rizik za razvoj teškog oblika hripavca s potrebom za liječenjem u jedinicama intenzivne medicine dokumentiran je u neimunizirane novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 6 tjedana. Retrospektivna studija provedena u Jedinici za intenzivno liječenje djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu analizirala je čimbenike koji bi sugerirali potrebu za arteficijnom ventilacijom u djece s

teškim hripavcem (1). Zaključno, čimbenici koji pridonose nastanku teške kliničke slike i potrebe za arteficijnom ventilacijom su mlađa dob (<3 mjeseca), febrilitet u anamnezi, izostanak aktivne imunizacije, recidivirajuće apneje (>5), hipotrofija, anemija i prisustvo tahikardije, a doprinosni čimbenici su i patološki radiološki nalaz te viša vrijednost pedijatrijskog indeksa smrtnosti (eng. pediatric index of mortality - PIM) (1). Također, studija je potvrdila ulogu arteficijne ventilacije u smanjenju smrtnosti od hripavca u Hrvatskoj (1).

Epidemiologija u prevakcinalnom razdoblju

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

Unatoč nedvojbenoj učinkovitosti, ubrzo nakon uvođenja u rutinsku imunizaciju dojenčadi, uočena je velika reak-

togenost wP koja se uglavnom očitovala lokalnim učincima te vrućicom, neobjašnjivim plakanjem, konvulzijama i hipotoničkim-hiporesponzivnim epizodama. 1960-tih godina, opisuju se slučajevi progresivne encefalopatije, infantilnih spazama i iznenadne smrti dojenčeta povezani s primjenom wP zbog čega je u nekim zemljama (Švedska, Velika Britanija, Japan) unatoč smanjenju pobola, cijepljenje protiv hripavca privremeno bilo prekinuto. Već u 80-im godinama započinje opet aktivna imunizacija, novim, acelularnim cjepivom (eng. acellular pertussis vaccine - aP) protiv hripavca, kojim se danas provodi obvezna aktivna imunizacija u većini zemalja Svijeta. Učinkovitost aP cjepiva kretala se od 59-93%, ovisno o broju komponenti. Zaštitna imunost nakon posljednje doze traje do šest godina (1, 4). Hrvatska uvodi aP 2008. godine kao peterovaljano cjepivo (PT, FHA, PRN, FIM 2, FIM 3), u kombinaciji s difterijskim i tetanusnim toksoidom, IPV-om te Hib-om (4). Od 2011. godine u Hrvatskoj se cijepi dvokomponentnim aP cjepivom (PT i FHA) (4).

Epidemiologija u postvakcinalnom razdoblju

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

Novi trend bilježenja sve veće incidencije hripavca u skupini adolescenata i mladih odraslih, te posljedično veći broj hospitalizacija i mortalitet koji u mlade neimunizirane dojenčadi doseže 0,2%, opaža se u gotovo svim razvijenim zemljama s visokim cjepnim obuhvatom. Europska nadzorna mreža koja je vršila nadzor nad bolestima koje se mogu spriječiti procjepljivanjem (EUVAC.NET) objavila je rezultate prikupljene tijekom razdoblja od 2003. godine do 2007. godine na temelju podataka iz dvadeset osam europskih zemalja, prema kojima

se procjenjuje incidencija hripavca na 4,1/100.000 stanovnika (12). U tom razdoblju najviše slučajeva hripavca prijavila je Norveška (48%), a zatim Švedska (12%). Najveća incidencija zabilježena je u dojenčadi (35,5/100.000). Status procijepljenosti poznat je u 42% slučajeva, od toga 21% je bilo necijepljeno, 3% je primilo jednu dozu, 56% dvije doze a 25% nepoznatog broja doza cjepiva (12).

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

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

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

Suočeni sa sve većim brojem hospitalizacija dojenčadi, velikom stopom smrtnosti male dojenčadi ali i financij-

skim troškovima, veliki naponi se počinju ulagati u kreiranje novih strategija imunizacije. Neke zemlje započele su s provođenjem dodatne booster doze Tdap (tetanusni toksoid, reducirani difterijski toksoid i reducirano acelularno cjepivo) u adolescenata (SAD, Australija, Francuska) s ciljem smanjenja zervooara infekcije, što su dokazano u najvećem broju slučajeva mlade majke i drugi članovi obitelji novorođenčeta/dojenčeta te zdravstveni djelatnici (15). SAD 2006. godine započinju cijepljenje adolescenata jednom Tdap dozom (17). Do 2011. godine obuhvat adolescenata procijepljenih Tdap-om iznosio je 78% te je dokazano smanjio broj hospitalizacija dojenčadi u odnosu na očekivani broj (2011. godine broj hospitalizacija je smanjen na 3,85/10.000 dojenčadi, a očekivani broj je iznosio 12,00/1.000) (17). Baxter i suradnici proučavali su učinak Tdap cjepiva u adolescenata u SAD-u od 2006. godine do 2011. godine uključujući razdoblje epidemije u Kaliforniji te, iako su nepobitno dokazali pozitivan učinak ovakve sheme, istaknuli daljnji značaj uvođenja i drugih strategija cijepljenja (18). Danas Američka pedijatrijska akademija (eng. American Academy of Pediatrics - AAP) preporuča docjepljivanje svih adolescenata između 11 i 18 godina s jednom dozom Tdap umjesto Td, a u slučaju da su već primili Td dozu, docjepljivanje i s Tdap-om s razmakom između cjepiva od 5 godina (13).

Randomizirana studija APERT (Acellular Pertussis Vaccine Trial) analizirala je učinak decenijskog docjepljivanja Tdap-om te je pokazala da bi ovakva strategija prevenirala 0,9-4,7 milijuna slučajeva hripavca u odraslih te uštedila 1,3-6,4 milijarda \$ (13). Iako se pokazao određen uspjeh s ovom strategijom, obolijevanje i broj hospitalizacija male dojenčadi i dalje ostaje značajan. S ciljem daljnjeg smanjenja obolijevanja i broja smrtnih ishoda u najranjivijoj skupini dojenčadi, analiziraju se, a u nekim zemljama su i prihvaćene i druge strategije provođenja aktivne imunizacije: imunizacija novorođenčadi, "cocooning" strategija, maternalna imunizacija te decenijski boosteri (10, 13, 15, 17). Rana primovakcinacija novorođenčadi neposredno nakon poroda naišla je već u

Tablica 1.
Cijepljenje protiv hripavca - postojeći imunizacijski programi u razvijenim zemljama

	Dob primovakcinacije (mjeseci)	Docjepe djece i adolescenata	Docjepe odraslih
Austrija	3, 5 i 12	7-9 godina i 13-15 godina (samo oni koji su docjepljeni s Td)	Svakih 10 godina
Belgija	2, 3 i 4	15 mjeseci, 5-7 godina i 14-16 godina	Cocoon, zdravstveni djelatnici, odrasli u kontaktu s malom djecom, radnici kolektiva
Finska	3, 5 i 12	4 godina i 14-15 godina	Odrasli (koji nisu cijepljeni protiv pertussisa zadnjih 10 godina), zdravstveni djelatnici, cocoon
Francuska	2, 3 i 4	16-18 mjeseci, 11-13 godina	Cocoon, mladi odrasli (docjepe sa 26-28 godina)
Njemačka	2, 3 i 4	11-14 mjeseci, 5-6 godina, 9-17 godina	Svakih 10 godina, cocoon
Italija	3, 5 i 11	5-6 godina (i 11-15*)	-
Nizozemska	2, 3 i 4	11 mjeseci i 4 godine	Cocoon, trudnice
Poljska	2, 4 i 6	16-18 mjeseci, 6 godina	-
Švicarska	2, 4 i 6	15- 25 mjeseci i 7 godina	Cocoon, mladi odrasli (docjepa s 25 god, svi odrasli u kontaktu s djecom <6 mjeseci)
Kanada	2, 4 i 6	16-18 mjeseci, 4-6 god, i 14-16 godina	Odrasli
UK	2, 3 i 4	3-5 godina	Cocoon, trudnice
SAD	2, 4 i 6	15-18 mjeseci, 4-6 godina, 11-12 godina	Cocoon, trudnice, zdravstveni djelatnici, odrasli (koji nisu cijepljeni zadnjih 10 godina)
Australija	2, 4 i 6	4 godina, 11-12 godina	Odrasli koji planiraju trudnoću, cocoon, odrasli koji rade s djecom

*samo u nekim regijama

samom začetku na više zamjerki - nije određen egzaktn korelat serokonverzije koji bi pouzdano imao zaštitnu ulogu, neke studije su pokazale smanjenu razinu zaštitnih protutjela do kraja razdoblja primovakcinacije, dok su druge studije opisale dobru imunogenost monokomponentnog aP cjepiva ali i pokazale neobjašnjivu interferenciju s cjepivima protiv Hib te hepatitisa B (HBV) (15). Stoga neonatalna strategija nije našla primjenu niti u jednoj zemlji.

"Cocooning" strategija podrazumijeva cijepljenje obitelji novorođenčeta, koji su izvor infekcije u 75% slučajeva, neposredno nakon poroda uz docjepljivanje svakih 5 godina (10, 16, 19). Vrlo brzo uočeni su nedostaci i ove strategije; serokonverzija s pojavom specifičnog IgA i IgG zabilježena je tek 5.-7. dan nakon cijepljenja a maksimalni protektivni odgovor tek 14 dana nakon cijepljenja, što čini prozor za akviriranje infekcije u novorođenčeta (15).

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 2006. godine preporučuje postpartalno docjepljivanje Tdap-om svih neimuniziranih majki, a 2011. godine preporučuje i docjepljivanje trudnica (maternalna strategija) te svih koji su u bliskom kontaktu s dojenčadi (cocooning strategija) (13, 15). Kalifornija je jedna od zemalja koja je nakon epidemije iz 2010. godine započela provoditi cocoonig strategiju uz docjepljivanje adolescenata što je rezultiralo padom incidencije hripavca unutar jedne godine sa 23,4/100.000 na 2/100.000 (13).

Maternalna strategija bazira se na imunizaciji majke u trećem tromjesečju trudnoće s ciljem stvaranja i transmisije transplacentarnih zaštitnih protutjela (19). Lugner i suradnici su proučavali odnos troškova cijepljenja i liječenja i učinkovitosti ovih strategija koristeći se pritom parametrom godine kvalitetnog života (QALY- Quality adjusted life ye- ars) te su opisali da se kroz period od 10

godina najbolji omjer troškova i učinkovitosti postiže s cocooning i maternalnom strategijom (19).

U literaturi se često dovodila u pitanje efikasnost acelularnog cjepiva (aP) te su neki autori tvrdili kako je porast incidencije hripavca rezultat i prijelaza sa cjelostaničnog cjepiva (wP) na aP (20). Međutim, Argentina koja i dalje u programu cijepljenja koristi cjelostanično cjepivo (wP) također objavljuje porast incidencije hripavca (11).

Danas ne postoji konsenzus o provođenju aktivne imunizacije i strategiji docjepljivanja, već je svaka zemlja usvojila određenu strategiju koja je pokazala dobar omjer učinkovitosti i troškova s obzirom na demografske parametre (Tablica 1). U Hrvatskoj je i dalje relativno stabilna epidemiološka situacija, stoga se i dalje primjenjuje isti raspored s ukupno 5 doza DTaP cjepiva.

Osim smanjene imunogenosti aP, danas se sve više naglašava i istražuje hipoteza da je adaptacija Bp na cjevivo jedan od uzroka daljnjih epidemija unatoč velikom cjepnom obuhvatu.

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

negativnim izolatom, dokumentirana je jednaka virulencija PRN negativnih izolata Bp (14).

Istraživanje novih sojeva Bp te mehanizama adaptacije tek je u začetima, međutim jasno je da evolucija uzročnika hripavca i dalje napreduje te se postavlja pitanje, koliko će se epidemiologija ove bolesti još mjenjati te do kada će aP držati bolest pod kontrolom i u Hrvatskoj.

ZAKLJUČAK

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

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

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Tešović G. Potreba za arteficijelnom ventilacijom u bolesnika s teškim oblikom hripaca. (Magistarski rad) Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004; 109.
2. World Health organisation.Weekly epidemiological record. No. 40, 2010; 85: 385-400.
3. De Melker HE, Schellekens IF, Neppelenbroek SE, Mool FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observation of the surveillance data. Emerg Infect Dis 2000; 6: 348-57.

4. Tešović G. Childhood vaccinations in Croatia. Period biol 2012; 114: 149-66.
5. Riolo AM, King AA, Rohani P. Can vaccine legacy explain the British pertussis resurgence? Vaccine 2013; 31: 5903-8.
6. van der Maas NA, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GA, Spaendonck MA, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? Vaccine 2013; 31: 4541-7.
7. Fedele G, Bianco M, Ausiello CM. The virulence factors of Bordetella pertussis: talented modulators of host immune response. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2013; 61: 445-57.
8. Gabutti G, Rota MC. Pertussis: A Review of Disease Epidemiology Worldwide and in Italy. Int. J. Environ. Res. Public Health 2012; 9: 4626-38.
9. Tešović G. Infekcije respiratornog sustava u djece - novosti primjeni azitromicina. Medicus 2008; 17: 21-7.
10. Gabutti G, Rota MC, Bonato B, Pirani R, Turlà G, Cucchi A, Cavallaro A. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. Eur J Pediatr 2012; 171: 1651-55.
11. Lavine JS, Rohani P. Resolving pertussis immunity and vaccine effectiveness using incidence time series. doi: 10.1586/erv.12.109.
12. EUVAC.NET. Pertussis surveillanve report 2003-2007.
13. Chiappini E, Stival A, Galli L, Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. BMC Infecti Dis 2013; 13: 151.
14. Mooi FR, van Loo IHM, King AJ. Adaptation of Bordetella pertussis to Vaccination: A Cause for Its Reemergence? National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands.

15. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. Arch Dis Child 2013; 98: 552-5.
16. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children. N Engl J Med 2012; 367: 1012-9.
17. Auger KA, Patrick SW, Davis MD. Infant hospitalization for Pertussis Before and After Tdap Recommendations for Adolescents. Pediatrics 2013. DOI: 10.1542/peds.2013-1747.
18. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. BMJ 2013; 347:f4249 doi: 10.1136/bmj.f4249.
19. Lugner KA, van der Maas N, Boven M. Cost effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: Comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. Vaccine 2013; 31: 5392-7.

20. Correspondence. Clinical infectious diseases advance access published September 5. 2013.
21. Bartl MJ, van Gent M, Frits R Mooi, van der Heide HGJ, Boekhorst J, Hermans P, Parkhill J. Comparative genomics of prevaccination and modern Bordetella pertussis strains. BMC Genomics 2010, 11:627. doi: 10.1186/1471-2164-11-627.
22. Bodilis M, Guiso N. Virulence of Pertactin-Negative Bordetella pertussis isolates from Infants, France. Emerg Infect Dis 2013; 19: 471-4.

Summary

WHOOPING COUGH

S. Dejanović, G. Tešović

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

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

Primljeno/Received: 16. 3. 2014.

Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2014.