



Zašto imamo najveću epidemiju hripavca u posljednjih šezdeset i pet godina u Primorsko-goranskoj županiji?

Why do we have the biggest pertussis outbreak in the last sixty-five years in Primorje-Gorski Kotar County?

Morana Tomljenović^{1,2}

¹ Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Deskriptori

HRIPAVAC – dijagnoza, epidemiologija, prevencija;
CIJEPLJENJE – statistički podatci;
PROCIJEPLJENOST – statistički podatci;
CJEPIVO PROTIV HRIPAVCA; ACELULARNA CJEPIVA;
BORDETELLA PERTUSSIS; HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. Godine 2023./2024. zabilježena je najveća epidemija hripavca u posljednjih 65 godina u Republici Hrvatskoj sa 6.564 slučaja (stopa 169,5/100.000). U Primorsko-goranskoj županiji za vrijeme epidemije hripavca prijavljeno je 395 oboljelih osoba (stopa 148,8/100.000). *Cilj:* Opisati vjerojatne razloge nastanka epidemije, karakteristike epidemije hripavca u Primorsko-goranskoj županiji u 2023./2024. godini i preventivne mjere protiv hripavca koje su prethodile epidemiji. *Ispitanici i metode:* Korišteni su podatci iz prijave zaraznih bolesti Odjela za epidemiologiju zaraznih i kroničnih nezaraznih bolesti Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije (NZZJZ PGŽ) od početka 2023. do sredine 2024. Za potvrđene, vjerojatne i moguće slučajeve hripavca primijenjena je nacionalna definicija bolesti. Iz Zdravstveno-statističkog ljetopisa NZZJZ-a PGŽ-a preuzeti su podatci o cijepljenju obuhvatima protiv hripavca za primarno cijepljenje te prvo i drugo docjepljivanje od 2011. do 2023. godine. Korišteni su podatci o indikacijama za protuepidemijsko cijepljenje protiv hripavca i broju osoba cijepljenih na Odjelu za epidemiologiju zaraznih i kroničnih nezaraznih bolesti NZZJZ-a PGŽ-a. *Rezultati:* Oboljelo je 187 osoba muškoga spola (47,3%) i 208 osoba ženskoga spola (52,7%). Medijan dobi je 13 godina (Q1–Q3; 11–17). Najveća stopa oboljelih bila je u dobi od 10 do 14 godina (stopa 1.457,1/100.000). Nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj. Potpuno procijepljeno bilo je 46,6% oboljelih (184/395). Od 2011. do 2023. najveći pad cijepljenog obuhvata zabilježen je za drugo docjepljivanje ($y = -1,5731x + 94,517$, $p < 0,05$). Za vrijeme epidemije cijepljeno je 188 trudnica, 26 zdravstvenih djelatnika te 100 kontakata novorođenčadi. *Zaključak:* Manje epidemije hripavca javljaju se svakih nekoliko godina. Ova velika epidemija najvjerojatnije je uzrokovana padom cijepljenih obuhvata protiv hripavca, uz dodatni uobičajeni gubitak imuniteta tijekom vremena nakon cijepljenja. Zbog provođenja protuepidemijskih mjera za vrijeme pandemije COVID-19 izostala je prirodna imunizacija preboljenjem hripavca. Epidemija hripavca 2023./2024. ukazala je na potrebu uvođenja dodatne docjepne doze protiv hripavca u školskoj dobi.

Descriptors

WHOOPING COUGH – diagnosis, epidemiology, prevention and control;
VACCINATION – statistics and numerical data;
VACCINATION COVERAGE – statistics and numerical data;
PERTUSSIS VACCINE; VACCINES, ACCELLULAR;
BORDETELLA PERTUSSIS; CROATIA – epidemiology

SUMMARY. The Republic of Croatia recorded the largest pertussis outbreak in the past sixty-five years in 2023/2024 with 6564 cases (rate 169.5/100,000). During the outbreak, Primorje-Gorski Kotar County reported 395 pertussis cases (rate 148.8/100,000). *Aim:* To describe probable causes of the outbreak, the features of the pertussis outbreak in Primorje-Gorski Kotar County in 2023/2024 and preventive measures against pertussis that preceded the epidemic. *Participants and methods:* Data from reports of infectious diseases of the Department for Epidemiology of Communicable and Chronic Non-Communicable Diseases of the Teaching Institute for Public Health (TIPH) of the Primorje-Gorski Kotar County from 2023 to mid-2024 were used. We classified cases of pertussis as confirmed, probable, or possible using the national case definition. The Health and Statistical Yearbook of the TIPH provided data on vaccination coverage against pertussis for primary, first, and second booster from 2011 to 2023. Also, the indication for vaccination during the outbreak and the number of persons vaccinated at the Department for Epidemiology of Communicable and Chronic Non-Communicable Diseases of the TIPH were collected. *Results:* There were 187 (47.3%) male and 208 female (52.7%) cases of pertussis. The median age was 13 years (Q1–Q3; 11–17). The highest incidence was recorded among cases aged 10 to 14 (rate 1457.1/100,000). No deaths were recorded. In total, 46.6% (184/395) of the cases were fully vaccinated. Between 2011 and 2023, the coverage for the second vaccine booster dose experienced the most significant decrease ($y = -1.5731x + 94.517$, $p < 0.05$). During the epidemic, 188 pregnant women, 26 health workers, and 100 contacts of newborns were vaccinated. *Conclusion:* Smaller outbreaks of pertussis occur every few years. This large epidemic was probably caused by the decline of vaccination against pertussis, and additionally by loss of immunity after vaccination over time. The implementation of epidemic measures during the COVID-19 pandemic prevented natural immunization through exposure to pertussis. The 2023/2024 pertussis outbreak indicated the need for an additional booster dose against pertussis at school age.

Adresa za dopisivanje:

Morana Tomljenović, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0003-2472-6087>
Nastavni zavod za javno zdravstvo
Primorsko-goranske županije,
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,
Ulica braće Branchetta 20, Rijeka
e-pošta: tomljenovicmorana@gmail.com

Primljeno 26. rujna 2024.,
prihvaćeno 6. kolovoza 2025.

Uzročnik hripavca je bakterija *Bordetella pertussis* koja kolonizira gornji i donji respiratorni sustav.¹ Bakterija posjeduje brojne čimbenike virulencije (pertusis toksin, filamentozni hemaglutinin, fimbrije tip 2 i 3, pertaktin, trahealni citotoksin, adenilat ciklazu, dermonekrotični toksin te endotoksin) koji omogućuju prijanjanje i oštećenje respiratornih epitelnih stanica i sluznice te izbjegavanje imunološkog odgovora domaćina.^{2,3} Hripavac je bolest koja je primarno posredovana toksinima koji dovode do lokalnih patoloških promjena u respiratornom sustavu te sustavnih znakova bolesti.¹⁻³

Izvor zaraze je čovjek, a bolest se najčešće prenosi kapljичnim putem te rjeđe putem kontaminiranih predmeta.² Osobe su zarazne tri tjedna od razvoja simptoma. Bolest karakteriziraju tri stadija: kataralni stadij (1 – 2 tjedna), paroksizmalni stadij najčešće obilježen intenzivnim kašljem (1 – 6 tjedana) te stadij rekonvalescencije koji može potrajati nekoliko tjedana.² Najteže komplikacije javljaju se u dojenčadi koja mogu razviti apneju (68%), pneumoniju (22%), konvulzije (2%), encefalopatiju (0,6%) i smrtni ishod (1%).⁴

Do uvođenja cjepiva hripavac je bio jedna od najučestalijih dječjih zaraznih bolesti.^{2,5} Stopa incidencije u Sjedinjenim Američkim Državama i Engleskoj prije cijepjenja iznosila je 850–950/100.000 stanovnika. Dobno specifični mortalitet bio je najviši u djece mlađe od godinu dana (stopa 64/100.000).⁵ Prvo cjepivo protiv hripavca sastojalo se od cijele inaktivirane bakterije i licencirano je 1914. u SAD-u (cjelostanično cjepivo; engl. *whole-cell vaccine wP*), a u kombinaciji s difterijom i tetanusom (DTwP) cjepivo se počelo primjenjivati 1948. godine.⁶ U Hrvatskoj se cjelostanično cjepivo (DTwP) koristi od 1959. godine (slika 1).⁷ Nakon uvođenja cjepiva uslijedio je značajan pad broja oboljelih.⁸⁻¹⁰ Tako je u Hrvatskoj zabilježena redukcija pobola od hripavca od 99,9%, s 9.675 oboljelih 1958. na manje od 150 oboljelih nakon 2000. godine (slika 1).⁷ Sredinom svibnja 2023. započela je najveća epidemija hripavca u Republici Hrvatskoj od uvođenja cjepiva sa 6.564 slučaja registrirana do 31. svibnja 2024., stopa od 169,5/100.000.¹¹ U periodu od godine dana prijavljeno je 6.564 oboljelih osoba, a epidemija je najintenzivnije zahvatila Splitsko-dalmatinsku županiju s 1.281 oboljelim, stopa od 302,5/100.000 stanovnika. Primorsko-goranska županija sa stopom od 148,8/100.000 našla se na sedmom mjestu (395 oboljelih) (slika 2).¹¹ U posljednjih 40 godina u PGŽ-u je zabilježeno manje od 17 slučajeva godišnje, a izuzetak je 2016. kada je prijavljeno 40 oboljelih osoba.¹² Za vrijeme ove epidemije propisane su nove mjere za suzbijanje hripavca. Hrvatski zavod za javno zdravstvo preporučio je prvi put cijepljenje trudnica i ukućana te je izdao smjernice za postupanje s oboljelima i kontaktima.^{11,13}

S obzirom na veličinu i značaj ove epidemije cilj ovoga rada jest opisati vjerojatne razloge nastanka epi-

demije, karakteristike epidemije hripavca u Primorsko-goranskoj županiji u 2023./2024. i preventivne mjere protiv hripavca koje su prethodile epidemiji.

Ispitanici i metode

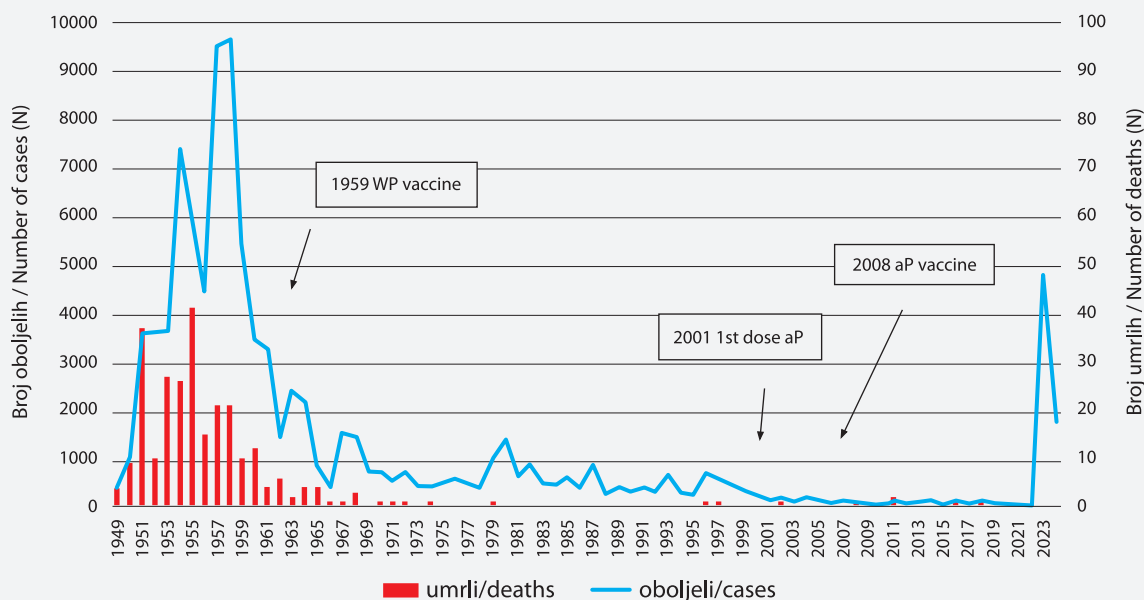
Korišteni su podatci iz prijava zaraznih bolesti Odjela za epidemiologiju zaraznih i kroničnih nezaraznih bolesti Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije. Prema Zakonu o zaštiti pučanstva o zaraznim bolestima, hripavac se obvezno prijavljuje nadležnoj epidemiološkoj službi, a podatci se prikupljaju u Nacionalnom javnozdravstvenom informacijskom sustavu.¹⁴ Iz prijava su preuzeti podatci o datumu oboljenja, spolu, dobi, procijepljenosti i klasifikaciji slučaja u razdoblju od početka 2023. do 31. svibnja 2024. Klasifikacija slučaja temelji se na nacionalnoj definiciji zaraznih bolesti te se oboljele osobe vode kao: mogući slučaj (osoba koja ispunjava kliničke kriterije), vjerojatan slučaj (osoba koja ispunjava kliničke kriterije i ima epidemiološku vezu) i potvrđeni slučaj (osoba koja ispunjava kliničke i laboratorijske kriterije). Kliničke kriterije označava prisutan kašalj u trajanju od najmanje dva tjedna i najmanje jedan od sljedećih triju simptoma: paroksizmi kašlja, hripanje pri udisanju i povraćanje nakon kašljanja; ako je riječ o dojenčadi, u kliničke kriterije ubrajanju se apnoične epizode. Laboratorijski kriteriji podrazumijevaju detekciju nukleinske kiseline *B. pertussis* u kliničkom uzorku i/ili odgovor specifičnih antitijela.^{11,14}

Iz Zdravstveno-statističkoga ljetopisa Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo preuzeti su podatci o cijepnim obuhvatima za primarno cijepljenje te za docjepne doze protiv hripavca od 2011. do 2023. godine. Primarno cijepljenje podrazumijeva cijepljenje trima dozama DTPa-IPV-Hib/hepatitis B cjepivom s navršених dva, četiri i šest mjeseci života. Prvo docjepljivanje DTPa-IPV-Hib/hepatitis B cjepivom provodi se u djece s navršених godinu dana života. Drugo docjepljivanje provodilo se do 2013. godine s navršene tri godine života, a nakon te godine do kraja 2024. godine drugo docjepljivanje se premjestilo u stariju dob, tj. nakon navršених pet godina života (DTaP ili dTap, ovisno o dostupnosti).¹²

Kategorijske varijable prikazane su u apsolutnim i relativnim brojevima. Brojčani podatci prezentirani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom te medijanom i interkvartilnim rasponom (Q1–Q3). Za obradu analize trenda cijepnog obuhvata upotrijebljena je linearna regresija. Razina statističke značajnosti određena je s $P < 0,05$. Podatci su obrađeni u programu *Microsoft Excel 2016*.

Rezultati

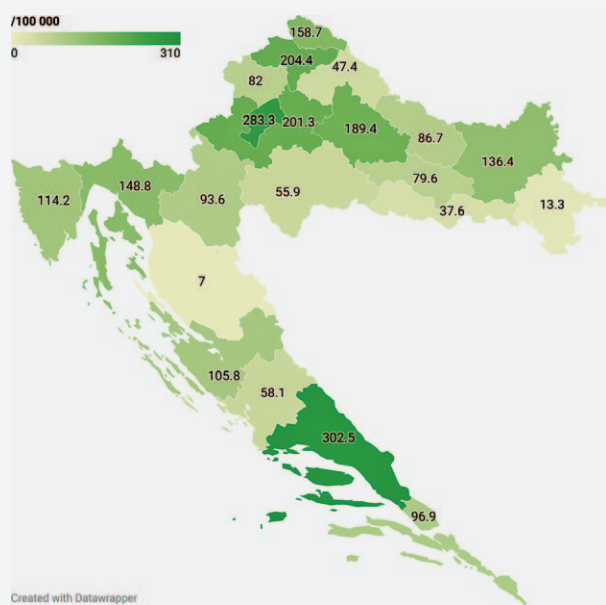
U ovoj epidemiji zabilježeno je 395 slučajeva hripavca. Oboljelo je 187 osoba muškoga spola (47,3%) i 208



Izvor podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo / Source of data: Croatian Institute of Public Health

SLIKA 1. BROJ OBOLJELIH I UMRILIH OD HRIPAVCA U HRVATSKOJ OD 1949. DO 31. SVIBNJA 2024.

FIGURE 1. NUMBER OF CASES AND DEATHS FROM PERTUSSIS IN CROATIA FROM 1949 TO MAY 31, 2024.



Izvor podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo / Source of data: Croatian Institute of Public Health

SLIKA 2. STOPA INCIDENCIJE HRIPAVCA PREMA ŽUPANIJAMA ZA VRIJEME EPIDEMIJE 2023./2024. U REPUBLICI HRVATSKOJ
FIGURE 2. INCIDENCE RATE OF PERTUSSIS BY COUNTIES DURING THE 2023/2024 OUTBREAK IN CROATIA

osoba ženskoga spola (52,7%). Medijan dobi je 13 godina (Q1–Q3; 11–17), a prosječna dob je 19 godina (± 16 standardna devijacija). Od hripavca su oboljevale osobe do 81. godine života. Epidemija je bila najučestalija u dobi od 10 do 14 godina (stopa od 1.457,1/100.000) (tablica 1). Prijavljena su dva moguća

TABLICA 1. BROJ OBOLJELIH I STOPA INCIDENCIJE HRIPAVCA ZA VRIJEME EPIDEMIJE 2023./2024. U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJU PO DOBNIM SKUPINAMA

TABLE 1. NUMBER OF PATIENTS AND INCIDENCE RATE OF PERTUSSIS DURING THE EPIDEMIC IN 2023/2024 IN PRIMORJE-GORSKI KOTAR COUNTY BY AGE GROUPS

Dobne skupine Age group	Distribucija stanovništva Population distribution	Broj oboljelih Number of cases	Stopa incidencije /100.000 Incidence rate /100.000
0 – 4	10.312	24	232,7
5 – 9	11.079	41	370,1
10 – 14	11.667	170	1.457,1
15 – 19	10.933	73	667,7
20 – 39	57.241	27	47,2
40 – 59	74.526	43	57,7
60+	89.661	17	19,0
Ukupno / Total	265.419	395	148,8

(0,5%), 21 vjerojatni (5,3%) i 372 potvrđena slučaja (94,2%). Za vrijeme epidemije nije prijavljen niti jedan smrtni slučaj.

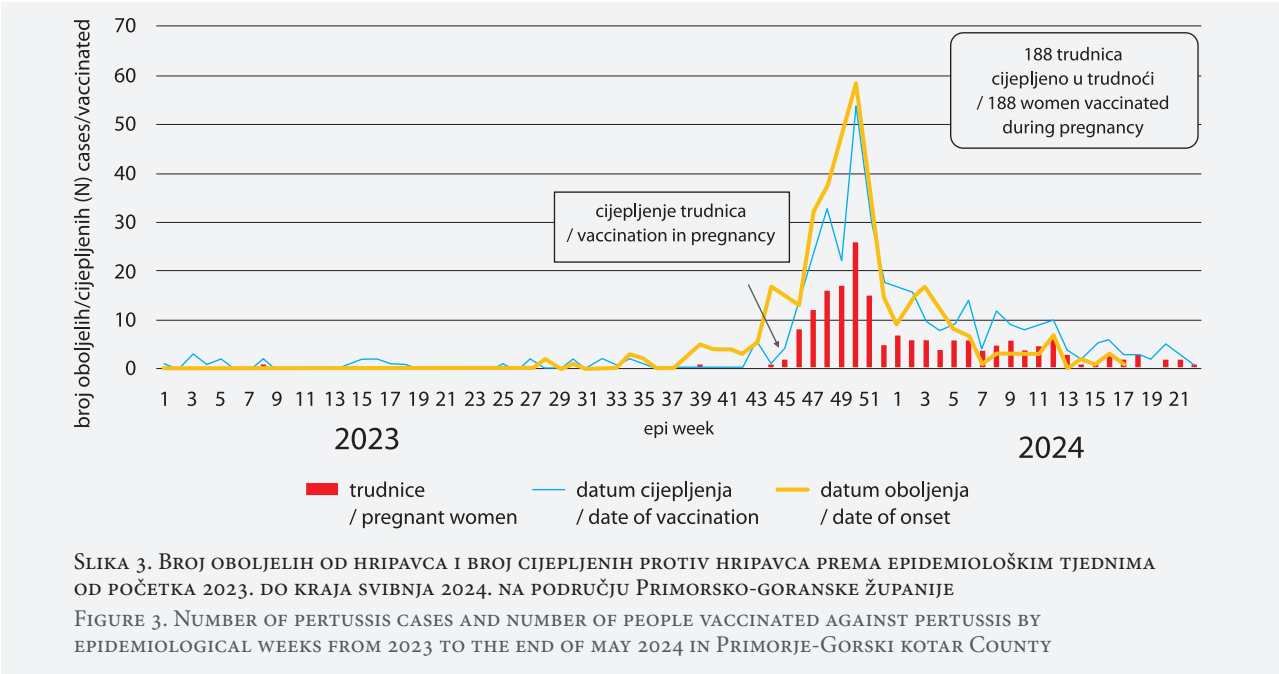
Od ukupno 395 oboljelih za njih 140 (35,4%) nema podataka o cijepljenom statusu. Najslabije procijepljena bila su djeca mlađa od godine dana (njih 9; 88,9%). Najbolje procijepljene bile su osobe u dobi od 15 do 19 godina (58,9%) (tablica 2).

Prva osoba oboljela od hripavca u Primorsko-goranskoj županiji razvila je simptome 10. srpnja 2023., a

TABLICA 2. CIJEPNI STATUS PREMA DOBNIM SKUPINAMA OBOLJELIH OD HRIPAVCA ZA VRIJEME EPIDEMIJE 2023./2024. U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI

TABLE 2. VACCINATION STATUS BY AGE GROUPS OF PERTUSSIS CASES DURING THE 2023/2024 EPIDEMIC IN PRIMORJE-GORSKI KOTAR COUNTY

Procijepljenost / Vaccination coverage	Dobne skupine / Age group						N (%)
	< 1 g	1 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 19	20 +	
Potpuno / Fully vaccinated	/	3 (20)	22 (53,7)	89 (52,7)	43 (58,9)	27 (30,7)	184 (46,6)
Nepotpuno / Partially vaccinated	1 (11,1)	2 (13,4)	6 (14,6)	31 (18,3)	1 (1,4)	2 (2,3)	43 (10,9)
Nisu cijepljeni / Not vaccinated	8 (88,9)	5 (33,3)	5 (12,2)	6 (3,6)	3 (4,1)	1 (1,1)	28 (7,1)
Nepoznato / Unknown	/	5 (33,3)	8 (19,5)	43 (25,4)	26 (35,6)	58 (65,9)	140 (35,4)
Ukupno / Total	9 (100)	15 (100)	41 (100)	169 (100)	73 (100)	88 (100)	395 (100)



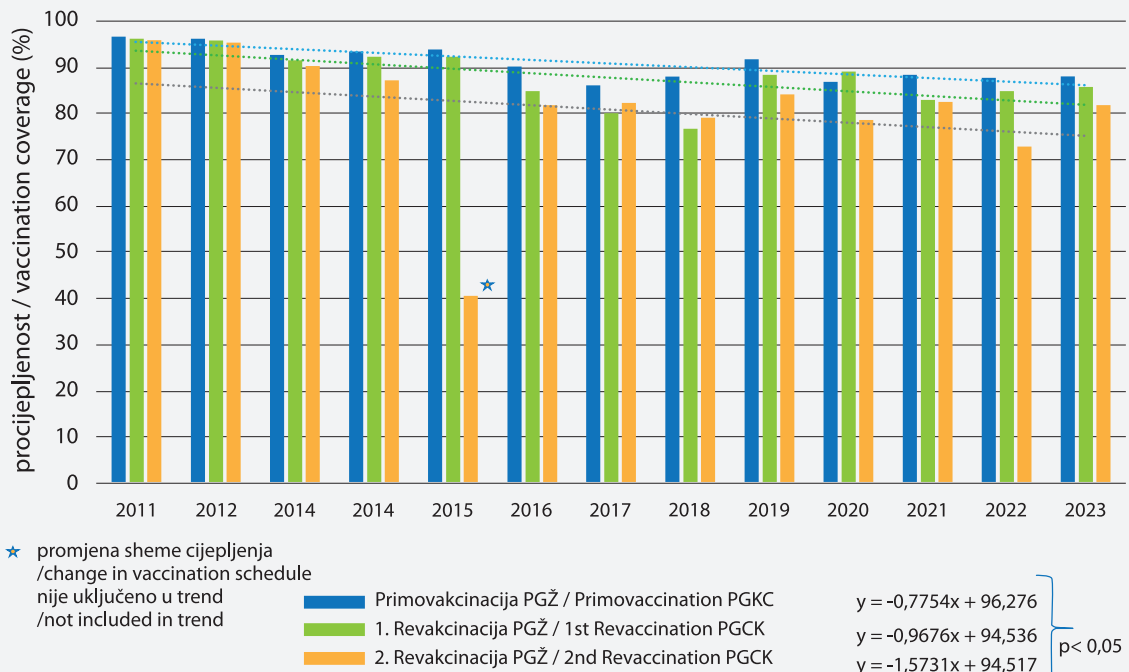
zadnja 22. travnja 2024. Najveći broj oboljelih zabilježen je u prosincu 2023. (N=178; 45,1%). Za vrijeme epidemije cijepljeno je 188 trudnica (slika 3). Trudnice su cijepljene u rasponu od 20. do 39. tjedna trudnoće (medijan 32; Q1–Q3; 30–35).

U periodu od srpnja 2023. do kraja svibnja 2024. na Odjelu za epidemiologiju zaraznih i kroničnih nezaraznih bolesti Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije protiv hripavca dTaP cjepivom cijepljeno je 396 osoba (slika 3) i potrošeno je 413 doza cjepiva. U sklopu protuepidemijskih mjera također je cijepljeno 26 zdravstvenih djelatnika te 100 kontakata novorođenčadi. Ostali su cijepljeni zbog drugih indikacija (putovanja, komorbiditeti, transplantacija krvotvornih matičnih stanica, nadoknada cijepljenja).

Od 2011. do 2023. opadaju cijepni obuhvati protiv hripavca. Najveći pad cijepnog obuhvata bilježi se za drugu revakcinaciju ($y = -1,5731x + 94,517$, $p < 0,05$). Nakon 2019. godine cijepni su obuhvati za primarno cijepljenje i docjepljivanje protiv hripavca ispod 90% (slika 4).

Rasprava

Od 2023. do sredine 2024. u zemljama Europske unije zabilježena je epidemija hripavca. Većina europskih zemalja, prema izvještaju ECDC-a, imala je najveći broj oboljelih početkom 2024., dok je u Hrvatskoj (55,4/100.000), Danskoj (20,7/100.000), kao i PGŽ-u epidemija dosegla svoj vrhunac u studenome 2023. (slika 3).¹⁵ U tom izvještaju navodi se da je, za vrijeme epidemije, prijavljeno jedanaest smrtnih slučajeva do-



SLIKA 4. PROCIEPLJENOST PROTIV HRIPAVCA KOD DJECE U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2011. DO 2023. GODINE
FIGURE 4. VACCINATION COVERAGE AGAINST PERTUSSIS IN CHILDREN IN PRIMORJE-GORSKI KOTAR COUNTY FROM 2011. TO 2023.

jenčadi zbog hripavca.¹⁵ Susjedne zemlje poput Srbije i Bosne i Hercegovine također bilježe povećan broj oboljelih od hripavca (podatci tih zemalja nisu uključeni u izvještaj ECDC-a). U Srbiji je 2023./2024. potvrđeno 1.959 oboljelih i četiri smrtna slučaja u necijepljene djece mlađe od tri mjeseca.¹⁶ U istom periodu u Bosni i Hercegovini zabilježene su 602 prijave hripavca.¹⁷ Unatoč dostupnim cjepivima protiv hripavca i dugogodišnjoj implementaciji programa cijepljenja u razvijenim zemljama, kao i u Europi, javljaju se povremeno veće ili manje epidemije hripavca¹⁵. Postoji nekoliko razloga (navedenih u nastavku teksta) zbog kojih se događaju epidemije hripavca, a dio tih razloga možemo preslikati i na ovu epidemiju u Republici Hrvatskoj, odnosno u PGŽ-u.

1. Primjena acelularnog cjepiva umjesto cjelostaničnog cjepiva. Zbog reaktogenosti cjepiva i neuroloških nuspojava koje su 1970-ih godina bile povezane s cjelostaničnim cjepivom (kada je broj oboljelih bio najmanji), u Japanu se 1975. godine privremeno obustavilo cijepljenje.¹⁸ Sato i suradnici potom razvijaju acelularno cjepivo koje se prvi put primjenjuje u Japanu 1981. godine.¹⁸ U sljedećim godinama većina razvijenih država počinje koristiti acelularno cjepivo, dok slabije razvijene zemlje i neke razvijene zemlje zadržavaju cjelostanično cjepivo ili pak koriste cjelostanično u kombinaciji s acelularnim cjepivom.¹⁹ Poljska je jedna od rijetkih država u Europi koja koristi oba cjepiva; cjelostanično cjepivo za primarno cijepljenje, a acelularno cjepivo za docijepljivanje.^{19,20} Osim izraženi-

jih lokalnih i sistemskih nuspojava (crvenilo, otekline, induracija, temperatura i agitacija), uz cjelostanično cjepivo povezuju se i manje učestale reakcije kao što su: produženo plakanje, febrilne konvulzije i rijetko hipotoničko-hiporesponzivne epizode.^{21–23} U svojem izvještaju iz 2014. Svjetska zdravstvena organizacija navela je da su se krajem prošloga stoljeća encefalopatija i neke druge teže neurološke nuspojave i ishodi u djece neutemeljeno povezivali s cjelostaničnim cjepivom te je u izvještaju zaključeno da su oba cjepiva sigurna za korištenje.²⁴

Acelularno cjepivo sadrži do pet proteinskih antigena u odnosu na cjelostanično, koje sadrži cijelu inaktiviranu stanicu.²⁴ Upravo je različit sastav cjepiva i broj antigena uzrokovao i različitu aktivaciju imunološkoga odgovora.

1a. U studiji na nehumanim primatima utvrđeno je da su nakon cijepljenja acelularnim cjepivom životinje bile zaštićene od bolesti, ali ne i od transmisije *B. pertussis* na kontakte. Također, sluznica u životinja cijepljenih acelularnim cjepivom bila je kolonizirana i nakon 35 dana od izlaganja bakteriji, dok je kod cjelostaničnog cjepiva kolonizacija sluznice trajala kraće, tj. 18 dana.²⁵ 1b. Trajanje zaštitnog imuniteta nakon cijepljenja acelularnim cjepivom kraće je u odnosu na cjelostanično cjepivo. Acelularno cjepivo štiti od bolesti tri do pet godina nakon cijepljenja, cjelostanično cjepivo četiri do deset godina, a nakon preboljenja stvara se zaštita u trajanju od četiri do dvadeset godi-

na.^{26–28} 1c. Učinkovitost i djelotvornost obaju cjepiva neposredno nakon cijepjenja slične su kod usporedbe cjepiva koja generiraju kvalitetan imunološki odgovor (acelularno cjepivo 84% vs cjelostanično cjepivo 94%).²⁹ Međutim, s obzirom na to da se jako razlikuje tehnika proizvodnje cjepiva i količina antigena, učinkovitost/djelotvornost cjepiva može jako varirati; od 37% do 94% za cjelostanično cjepivo te od 38% do 85% za acelularno cjepivo.^{22,24,29,30}

2. Pad cijepnih obuhvata. S obzirom na to da jedna osoba prosječno može zaraziti 15 do 17 neimunih osoba³¹ hripavac se smatra vrlo zaraznom bolešću. Da bi se osigurao kolektivni imunitet i onemogućila cirkulacija virusa, a time i smanjila mogućnost javljanja epidemija, treba biti cijepjeno najmanje 93% populacije u nedostatku prirodnog prokuživanja.³² Prema podacima ECDC-a za 2022., cijepni obuhvati (DTP3) za treću i četvrtu dozu u zemljama EU/EEA i dalje su visoki (medijan; 94%), ali je uočen trend opadanja procijepljenosti u odnosu na 2012. (medijan; 97%).¹⁵

3. Evolucija *B. pertussis*. Istraživanja ukazuju na promjene u građi bakterije za koje se smatra da su nastale kao prilagodba na primjenu cjepiva,^{33–35} tako su u nekim zemljama u cijepjenih osoba češće utvrđeni sojevi *B. pertussis* bez pertaktina – antigena koji se koristi u cjepivima.³⁴ U Nizozemskoj su pronađeni sojevi *B. pertussis* koje su imale novi alel za pertusis-toksin zbog kojeg je bila povećana proizvodnja toksina i virulentnost bakterije.³⁵

4. S vremenom se koriste sve kvalitetniji testovi za dijagnostiku bolesti koji su ujedno i dostupniji liječnicima i pacijentima.^{33, 36–38} U dijagnostici se prvo koristila kultivacija bakterije i serologija, nakon čega su uvedeni i PCR-testovi. U današnje se vrijeme kultivacija, zbog duljine čekanja rezultata, nešto rjeđe upotrebljava.³⁸ Također je prisutna i velika heterogenost u metodama koje se koriste za laboratorijsku potvrdu hripavca.³⁷

5. Prijava oboljelih osoba ovisi i o kvaliteti prijava zaraznih bolesti.³⁹ U nekim zemljama koriste se pojačani nadzori nad prijavama zaraznih bolesti, što izravno utječe i na konačan broj prijavljenih.^{39,40}

6. Veća svijest o bolesti i dostupnost informacija o заразним bolestima može utjecati i na konačan broj prijavljenih oboljenja. Tijekom epidemija opća populacija i zdravstveno osoblje dodatno su informirani putem različitih digitalnih medija.⁴¹ Zabilježeno je povećano testiranje na hripavac nakon prepoznavanja epidemije.³⁸

7. Pandemija COVID-19 utjecala je na incidenciju zaraznih bolesti.⁴² Brojne zemlje prijavile su povećanje broja oboljelih od zaraznih bolesti nakon pandemije COVID-19 zbog pada cijepnih obuhvata uslijed prestanka cijepjenja tijekom epidemije.⁴³ Izostanak redovitog cijepjenja tijekom tri godine pandemije najvjerojatnije je pridonio porastu oboljelih od hripavca.

Acelularno cjepivo prvi put je uvedeno u provedbeni program cijepjenja Republike Hrvatske 2001. i to za prvu dozu primarnog cijepjenja, a 2008. je u potpunosti zamijenilo cjelostanično cjepivo (slika 1). Nakon uvođenja acelularnog cjepiva nije bilo velikih epidemija, no svakih nekoliko godina zabilježen je nešto malo veći broj oboljelih u Republici Hrvatskoj i Primorsko-goranskoj županiji.^{12,44} Od 2010. u Republici Hrvatskoj smanjuju se cijepni obuhvati (primarno cijepjenje 96,5%, prvo docjepljivanje 94,6%). Najveće razlike zabilježuju se između županija na jugu u odnosu na županije na sjeveru, primjerice Splitsko-dalmatinska i Dubrovačko-neretvanska županija imaju najniže razine cijepnih obuhvata (2022. – prvo docjepljivanje 77,9% i 68,2%).⁴⁴ Također se i u Primorsko-goranskoj županiji zapaža trend pada cijepnih obuhvata protiv hripavca, pogotovo za drugo docjepljivanje (slika 4).

U ovoj epidemiji u RH i PGŽ-u najčešće su oboljevala djeca od 10 do 14 godina¹¹ (tablica 2). Ista dobna skupina najučestalija je bila i u Danskoj. Danska i Hrvatska u programu cijepjenja nemaju docjepnu dozu nakon pete godine života, dok Belgija, Italija i Slovačka imaju te je u tim zemljama najviše oboljelih zabilježeno u dojenačkoj dobi.^{20,45} Stoga će se sljedeće godine u redoviti program cijepjenja u RH najvjerojatnije uvesti docjepna doza u školskoj dobi. Zbog opsežne epidemije i rizika za poboljšavanje dojenčadi, izdane su preporuke za cijepjenje trudnica (nakon 16. tjedna trudnoće) i kontakata dojenčadi u RH (engl. *cocoon vaccination strategy*). U PGŽ-u se cijepio najveći broj trudnica do sada, njih 188, te 100 kontakata novorođenčadi (ukućana) i 26 zdravstvenih djelatnika. Najbolja zaštita dojenčadi postiže se cijepjenjem trudnica zbog pasivnog prijenosa protutijela na dojenčad, koja će pružati zaštitu u prvim nekoliko mjeseci života, posebno u periodu dok dijete nije primilo cjepivo.² Iako se najveći dio trudnica cijepio kada je epidemija bila na vrhuncu (slika 3), cijepjenje se nastavilo i nakon prijave zadnjeg slučaja hripavca u županiji pa je tako do kraja lipnja 2024. cijepjeno sveukupno 200 trudnica (vlastiti podaci).

Od studenoga 2023. po prvi put su dostupna PCR i serološka testiranja na hripavac u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije. Prethodno se dijagnostika provodila samo u KBC-u Rijeka. Na ovaj način svakodnevno testiranje postalo je puno dostupnije liječnicima opće prakse, pedijatrima i epidemiolozima, zbog čega je i većina slučajeva hripavca u PGŽ-u bila potvrđena (373 slučaja ili 94,2%). Može se očekivati da će zbog dostupne dijagnostike biti i više sporadičnih slučajeva koji su dosad bili neprepoznati, kada su se javljali izvan perioda epidemije. Druga molekularna testiranja vezana za primjenu cjepiva i genomske promjene *B. pertussis* uslijed primjene cjepiva u PGŽ-u se nisu provodila.

Vjerojatno će se i u idućim mjesecima nastaviti bilježiti povremeni sporadični slučajevi hripavca. Tako je do kraja kolovoza 2024. zabilježeno dodatnih osam slučajeva hripavca (vlastiti podaci). Valja naglasiti kako se 2023. prešlo na elektroničko prijavljivanje zaraznih bolesti iz primarne zdravstvene zaštite prema zavodima za javno zdravstvo, umjesto dotadašnjih papirnatih prijava, čime je uvelike pojednostavljena i olakšana procedura.

Medijska popraćenost ove epidemije bila je značajna, osobito u početku epidemije; dodatno su informirana stručna društva, primjerice ginekolozi, pedijatri, liječnici opće prakse te epidemiolozi. Možemo pretpostaviti da je osviještenost utjecala i na porast broja testiranja u odnosu na prethodne godine.

Za vrijeme COVID-a zabilježen je najniži cijepljeni obuhvat za drugu docjepnu dozu u PGŽ-u (slika 4), što je zasigurno doprinijelo smanjenoj razini zaštite populacije. Zbog provođenja mjera za vrijeme pandemije COVID-19 izostala je kontinuirana izloženost hripavcu koja bi „docijepila“ populaciju prirodnim putem, pogotovo starije osobe odnosno adolescente. U tom periodu godišnje je zabilježeno manje od deset prijava oboljelih od hripavca, što bi sugeriralo na stvarnu smanjenu prirodnu cirkulaciju virusa.¹²

Zaključak

Ovo je najveća epidemija hripavca u Primorsko-goranskoj županiji unazad 65 godina. Nekoliko čimbenika pridonijelo je ovako intenzivnoj epidemiji, a to su pad cijepljenih obuhvata uz dodatni uobičajeni gubitak imuniteta tijekom vremena nakon cijepljenja, uz izostanak prirodne imunizacije preboljenjem zbog primjene epidemioloških mjera tijekom pandemije COVID-19. Na povećan broj otkrivanja oboljelih vjerojatno je utjecala i dostupnost dijagnostičkih testova na hripavac. Zbog suzbijanja epidemije uveden je i niz mjera i preporuka za kontrolu hripavca, a među najvažnijima valja izdvojiti cijepljenje trudnica i kontakata dojenčadi. Za vrijeme ove epidemije nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj. Epidemija hripavca 2023./2024. ukazala je na potrebu dodatne docjepne doze protiv hripavca u školskoj dobi.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autor nije deklarirao sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MT

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MT

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MT

KRITIČKA REVIZIJA: MT

LITERATURA

1. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM i sur. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3): 328–38. doi: 10.1086/589753.
2. Centers for Disease Control and Prevention. The pink book home. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. Pertussis [Internet]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
3. Bejuk D. Bordetela. U: Kalenić S, Mlinarić-Missoni E, ur. Medicinska bakteriologija i mikologija. Zagreb: Prehrambeno tehnološki inženjering; 1995, str. 276.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Whooping Cough [Internet]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hripavacsis/signs-symptoms/index.html> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
5. Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr.* 1984;14:1–78.
6. Klein NP. Licensed pertussis vaccines in the United States. History and current state. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(9):2684–90. doi: 10.4161/hv.29576.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2021. i 2022. godini [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/01/Nuspojave-cijepljenja-u-Hrvatskoj-2021.-i-2022..pdf> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
8. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M i sur. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(2):1–44. doi: 10.15585/mmwr.rr6702a1.
9. Préziosi MP, Yam A, Wassilak SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M i sur. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *Am J Epidemiol.* 2002;155(10):891–6. doi: 10.1093/aje/155.10.891.
10. Government of the United Kingdom. Green Book Chapter 24 – Pertussis [Internet]. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/667dee0bc7f64e2342090116/Green_Book_Chapter_24_260624.pdf [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Pertusis [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/hripavac-hripavacsis-veliki-kasalj/> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
12. Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije. Zdravstveno statistički ljetopis Primorsko-goranske županije. Ljetopis 1980–2024 [Internet]. Dostupno na: <https://zzjzpgz.hr/kategorija/publikacije/ljetopisi/> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
13. Republika Hrvatska, Ministarstvo zdravstva. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje trudnica protiv hripavca; 31. 12.2023 [Internet]. Dostupno na: <http://www.ipt.hr/Data/Sites/1/downloads/medo/cijepljenje-trudnica-protiv-hripavca---upute-i-preporuke-dostavljaju-se.pdf> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Definicije zaraznih bolesti koje se obvezno prijavljuju. Zagreb, 2012 [Internet]. Dostupno na: <https://zzjzpgz.hr/kategorija/publikacije/ljetopisi/> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. Catalogue number: TQ-02-24-500-EN-N, ISBN: 978-92-9498-717-4, doi: 10.2900/831122.

16. *Ministarstvo zdravlja*. Saopštenje ministarstva zdravlja i instituta za javno zdravlje Srbije povodom velikog kašlja u Srbiji, 31. Januar 2024 [Internet]. Dostupno na: <https://www.zdravlje.gov.rs/vest/385026/saopstenje-ministarstva-zdravlja-i-instituta-za-javno-zdravlje-srbije-povodom-velikog-kaslja-hripavacisa-u-srbiji.php> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
17. *Zavod za javno zdravstvo Bosne i Hercegovine*. Slučajevi pertusisa u Federaciji Bosne i Hercegovine, 21/2024 [Internet]. <https://www.zjzfbih.ba/wp-content/uploads/2024/06/Iz-vjestaj-Hripavacis-23-sedmica-2024.-godine.pdf> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
18. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. 1984;1(8369):122–6. doi: 10.1016/s0140-6736(84)90061-8.
19. Chitkara AJ, Pujadas Ferrer M, Forsyth K, Guiso N, Heininger U, Hozbor DF i sur. Pertussis vaccination in mixed markets: Recommendations from the Global Pertussis Initiative. *Int J Infect Dis*. 2020;96:482–8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.081.
20. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Vaccine Scheduler. Pertussis: Recommended vaccinations [Internet]. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
21. *Institute of Medicine (US) Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines*. Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines: A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, editors. Washington: National Academies Press; 1991.
22. Edwards KM, Decker MD. Pertussis Vaccine. U: Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, Plotkin SA. *Plotkin's Vaccines (Vaccines (Plotkin) 7th Edition*. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 711–61.
23. Bento AI, Riolo MA, Choi YH, King AA, Rohani P. Core pertussis transmission groups in England and Wales: A tale of two eras. *Vaccine*. 2018;36(9):1160–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.046.
24. *World Health Organization*. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015 [Internet]. *Weekly Epidemiological Record*. 2015;90:35. Dostupno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035.PDF?sequence=1> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
25. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(2):787–92. doi: 10.1073/pnas.1314688110.
26. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58–61. doi: 10.1097/01.inf.0000160914.59160.41.
27. 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(11):1012–9. doi: 10.1056/NEJMoa1200850.
28. Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(12):a029454. doi: 10.1101/cshperspect.a029454.
29. Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1100–10. doi: 10.1093/cid/ciw051.
30. Alghounaim M, Alsaffar Z, Alfrai J, Bin-Hasan S, Hussain E. Whole-Cell and Acellular pertussis Vaccine: Reflections on Efficacy. *Med Princ Pract*. 2022;31(4):313–21. doi: 10.1159/000525468.
31. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Expert consultation on pertussis, Barcelona, 20 November 2012 [Internet]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/hripavaccis-meeting-2012.pdf> MEETING REPORT [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
32. *Plans-Rubió P*. Vaccination Coverage for Routine Vaccines and Herd Immunity Levels against Measles and Pertussis in the World in 2019. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):256. doi: 10.3390/vaccines9030256.
33. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Laboratory diagnosis and molecular surveillance of *Bordetella pertussis* [Internet]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/bordetella-pertussis-laboratory-diagnosis-molecular-surveillance.pdf> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
34. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X i sur. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):223–7. doi: 10.1093/cid/ciu788.
35. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ i sur. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1206–13. doi: 10.3201/eid1508.081511.
36. Spokes PJ, Quinn HE, McAnulty JM. Review of the 2008–2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations. *N S W Public Health Bull*. 2010;21:167–73.
37. He Q, Barkoff AM, Mertsola J, Glismann S, Bacci S; *European Bordetella expert group (EUpertstrain); European surveillance network for vaccine-preventable diseases (EU-VAC.NET)*. High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of hripavaccis diagnosis among European countries, 2010: integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardisation of methodologies and quality assurance. *Euro Surveill*. 2012;17(32):20239. doi: 10.2807/ese.17.32.20239-en.
38. Kaczmarek MC, Valenti L, Kelly HA, Ware RS, Britt HC, Lambert SB. Sevenfold rise in likelihood of pertussis test requests in a stable set of Australian general practice encounters, 2000–2011. *Med J Aust*. 2013;198(11):624–8. doi: 10.5694/mja13.10044.
39. Guiso N, Wirsing von König CH. Surveillance of pertussis: methods and implementation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(7):657–67. doi: 10.1080/14787210.2016.1190272.
40. Skoff TH, Baumbach J, Cieslak PR. Tracking Pertussis and Evaluating Control Measures through Enhanced Pertussis Surveillance, Emerging Infections Program, United States. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1568–73. doi: 10.3201/eid2109.150023.
41. *Centers for Disease Control and Prevention*. Communicating During an Outbreak or Public Health Investigation [Internet]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/eis/field-epi-manual/chapters/Communicating-Investigation.html> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
42. Feinmann J. Analysis reveals global post-covid surge in infectious diseases. *BMJ*. 2024;385:q1348. doi: 10.1136/bmj.q1348.
43. Hamson E, Forbes C, Wittkopf P, Pandey A, Mendes D, Kowalik J i sur. Impact of pandemics and disruptions to vaccination on infectious diseases epidemiology past and present. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2219577. doi: 10.1080/21645515.2023.2219577.
44. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis. Ljetopis 1993–2022 [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/cat/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/> [Pristupljeno 1. srpnja 2024.].
45. Nordholm AC, Emborg HD, Nørgaard SK, Nygaard U, Ronayne A, Nielsen LB i sur. Pertussis epidemic in Denmark, August 2023 to February 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(14):2400160. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.14.2400160.