

Oralna vakcinacija lisica protiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj – koliko smo uspješni do sada?

Radovan VODOPIJA¹, prim. dr. sc., dr. med., specijalist epidemiologije
Kruno SOKOL¹, dr. med., specijalist epidemiologije
Ivana LOHMAN JANKOVIĆ², dr. vet. med.
Ivica SUČEĆ², dr. vet. med.

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo
"Dr. Andrija Štampar", Zagreb

²Ministarstvo poljoprivrede RH, Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane, Zagreb

Ključne riječi

bjesnoća
oralna vakcinacija
bjesnoća
lisice

Key words

rabies
oral vaccination
rabies
foxes

Primljeno: 2016–01–05

Received: 2016–01–05

Prihvaćeno: 2016–03–23

Accepted: 2016–03–23

Znanstveni rad

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) svega su dvije uspješne metode eliminacije virusa bjesnoće u domaćih i divljih životinja. Prva je obavezno cijepljenje pasa protiv bjesnoće, koja u pravilu dovodi do eradikacije humanih slučajeva bjesnoće u pojedinoj zemlji, a druga je oralna vakcinacija lisica protiv bjesnoće, koja je najefikasnija metoda eradikacije virusa bjesnoće u prirodnim žarištima, s iznimkom u šišmiša. U Republici Hrvatskoj obavezno cijepljenje pasa protiv bjesnoće uvedeno je 1948. godine, što je dovelo do eradikacije urbane bjesnoće 2 godine kasnije. Do uvođenja oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj došlo je nešto više od 40 godina kasnije (početak 1991.), premda se ranije pokušavalo s povećanim izlovom lisica (ubijanjem, trovanjem, plinjenjem) te tzv. "jamarenjem" njihov broj držati na razini 4 lisice po 1 km² ili manje. Prva akcija provođenja oralne vakcinacije (ORV) lisica protiv bjesnoće na području Republike Hrvatske započela je 1991. godine, a trajala je do 1996. godine, kada je zbog Domovinskog rata te nedostataka financijskih sredstava bila prekinuta. Drugi put se s ORV lisica krenulo 1998. godine, ali samo na području grada Zagreba i Zagrebačke županije, ali je i ta akcija bila prekinuta. Treći put s ORV lisica protiv bjesnoće započelo se 2010. godine, kada je izvršena samo jesenska akcija bacanja mamaka, da bi se s kompletne dvije akcije bacanja mamaka (u proljeće i jesen), krenulo od 2011. godine. Rezultati akcije od 2010. do 2015. godine, polučili su izvanredne rezultate: od 11,1 % pozitivnih izolata bjesnoće u domaćih i divljih životinja u 2010. god, do 0 % pozitivnih izolata bjesnoće u 2015. god. Zbog ovakvih rezultata Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane pri Ministarstvu poljoprivrede Republike Hrvatske planira Republiku Hrvatsku u 2018. godini proglasiti zemljom slobodnom od bjesnoće.

Oral vaccination of foxes against rabies in the Republic of Croatia – how successful have we been so far?

Scientific paper

According to the World Health Organisation (WHO), there are only two successful measures which lead towards the elimination of the rabies virus in domestic animals and wildlife. The first is a mandatory vaccination of the dogs against rabies, which has been proven effective in eliminating human rabies cases in particular countries, and the second is the oral vaccination (ORV) of foxes against rabies, which is the best method for the eradication of the rabies virus in natural habitats, with exception of bats. In the Republic of Croatia, the mandatory vaccination of dogs against rabies was initiated in 1948, and only two years later urban rabies was successfully eradicated. More than 40 years (1991) have passed until the programme of the ORV of foxes against rabies was introduced. Within that period, considerable efforts have been made to hunt foxes (culling, poisoning or gassing in fox dens), with the goal to keep the population of foxes on the level of 4 per 1 km² or below. The programme of ORV of foxes against rabies in the Republic of Croatia started for the first time in 1991, and it lasted until 1996, when it was discontinued due to lack of financial resources and the War in Croatia. For the second time, it started again in 1998, but it covered only the city of Zagreb and Zagreb County, and it was discontinued for the same reasons as before. For the third time, ORV programme started in 2010, when the autumn campaign of dropping baits was performed, while in 2011 two actions of dropping baits (spring and autumn) were performed on the entire area of the Republic of Croatia. The results of the oral rabies vaccination (ORV) program targeting foxes in the period 2010 – 2015 were outstanding: while there were

11.1 % positive rabies isolates in domestic animals and wildlife in 2010, this number by 2015 was reduced to 0 %. Therefore, the Office for Veterinary Affairs and Food Safety at the Ministry of

Agriculture of the Republic of Croatia plans to proclaim the Republic of Croatia a rabies-free country in the year 2018.

Uvod

Bjesnoća u Europi je pretežno silvatičkog tipa, s divljim životinjskim vrstama, koje čine gotovo 80 % svih slučajeva bjesnoće. Od njih više od 80 % su crvene lisice (*Vulpes vulpes*), iz obitelji *Canidae*. U prošlosti, konvencionalne metode kontrole bjesnoće u lisica, poput intenzivnog odstrela i ubijanja, hvatanja, trovanja, plinjenja, imale su za cilj prekid prirodnog puta širenja infekcije među liscama s time da se smanji njihova populacija (gustoća/km² u nekom području). Sve su, nažalost, bile nedovoljne i nisu bile u mogućnosti smanjiti, odnosno održati populaciju lisica na nekom području ispod određene granice. Zbog toga nije bilo moguće učinkovito smanjiti incidenciju silvatične bjesnoće [1].

Kao odgovor na pitanja u svezi kontrole bjesnoće u lisica, osiguran je drugi model (www.foxrabiesblueprint.org) da pokrije kontrolu bjesnoće u crvenih lisica putem oralne vakcinacije protiv bjesnoće (ORV). Ovaj dokument (tzv. blueprint) za prevenciju i kontrolu bjesnoće u lisica razvilo je nekoliko svjetskih eksperata na polju bjesnoće iz organizacije "Partneri za prevenciju bjesnoće". Inicijativu je koordiniralo Svjetsko društvo za kontrolu bjesnoće (engl. *Global Alliance for Rabies Control*, GARC), a u tome ih je podržala Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i Svjetska organizacija za zdravlje životinja (engl. *World Organisation for Animal Health*, OIE) s jasnim ciljem popunjavanja postojećeg obrasca (blueprint) te s uputom za kontrolu i eventualnu eliminaciju bjesnoće u lisica, upotrebljavajući program strategije oralne vakcinacije (ORV). Svjetsko društvo za kontrolu bjesnoće je 2015. godine zajedno sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom, Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja i Svjetskom organizacijom za hranu i poljoprivredu (engl. *Food and Agriculture Organization*, FAO), zajedno s brojnim zemljama i partnerima pokrenulo inicijativu da se broj humanih slučajeva bjesnoće do 2030. godine svede na nulu. Moto kampanje bio je "Zaustavi bjesnoću sada" (engl. *End Rabies Now*). Kao jedan od bitnih faktora bio je koncept "Jednog zdravlja" (engl. *One Health Concept*) koji je u sebi prepoznao važnost zdravlja ljudi i njihove povezanosti s životinjama i okolinom [2]. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) upotrebljava pristup "Jednog zdravlja" tako što blisko surađuje s liječnicima, ekolozima i veterinarima da se monitoriraju i prate moguće javnozdravstvene prijetnje. Cilj je naučiti kako se bolesti šire među ljudima, životinjama i okolinom. Primjeri za to su zoonoze kao što su: bjesnoća, Salmonella infekcije, vrućica Zapadnog Nila i Q-vrućica. Uspješne javnozdravstvene intervencije zahtijevaju suradnju humanih, animalnih i okolišnih zdrav-

stvenih institucija, budući da se jedino tako može osigurati optimalno zdravlje za ljude i životinje [3].

Oralna vakcinacija divljih životinja započela je 1962. godine [4], nakon ponovljenih promašaja trovanja ili hvatanja lisica, a s ciljem kontrole kretanja bolesti u ovih vrsta. Oralna vakcinacija lisica protiv bjesnoće, razvijena prije gotovo 40 godina, ponudila je novu perspektivu u kontroli silvatične bjesnoće. Prva uspješno napravljena vakcina u laboratorijskim uvjetima proizvedena je 1971. godine, a prva uspješna akcija oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće provedena je u Švicarskoj 1978. godine [5]. Kasnije je istu metodu upotrijebila Njemačka te potom Francuska i Belgija [6].

Od tada do danas, ova metoda smatra se jedinom dokazanom, sigurnom i učinkovitom, budući da je jedini efikasni način eliminacije virusa bjesnoće u lisica u njihovim prirodnim žarištima. Naime, ako se eliminira bjesnoća u lisica, također nestaje bjesnoća i u domaćih životinja. Bjesnoća u rakunopasa (engl. *raccoon dog*), koja je prisutna u istočnim dijelovima Europe, također se uspješno može eliminirati oralnom vakcinacijom kao i u lisica [7].

Rezultati dobiveni ovom metodom bili su izvanredni – godišnji broj pozitivnih izolata bjesnoće u Europi u 1990. godini pao je sa 21.000 na 5.400 u 2004. godini. U većem dijelu zapadne i centralne Europe bjesnoća je uspješno stavljena pod kontrolu i eradicirana. Do sada je nekoliko zemalja dobilo status tzv. "rabies-free" zemlje koje im je službeno priznala i Svjetska organizacija za zaštitu životinja (OIE). To su: Finska i Nizozemska /1991/ [8], Italija /1997/ [9], Švicarska /1998/ [10], Francuska /2000/ [9], Belgija i Luksemburg /2001/ [8], Češka /2004/ [11], Njemačka /2008/ [12] i Austrija /2008/ [13]. Uvezeni slučaj bjesnoće psa s ograničenom sekundarnom transmisijom imao je za posljedicu da je Francuska izgubila svoj status "rabies-free" zemlje u 2008. godini, koja ga je imala od 2000. godine, da bi status zemlje slobodne od bjesnoće ponovno vratila 2010. godine [14].

Italija je postala "rabies free" zemlja 1997. godine, premda se bjesnoća u lisica pojavila u dva navrata, nedavno 2008. Republika Slovačka prijavila je zadnji slučaj bjesnoće 2006. godine i može se smatrati *rabies-free* zemljom, premda to nije službeno objavljeno prema OIE standardima. Druge zemlje koje se nalaze blizu statusa "rabies-free" zemlje i vrlo su blizu da eliminiraju bjesnoću u lisica uključuju: Mađarsku (zadnji zabilježeni slučaj 2010.) i Litvu, potom Estoniju i Italiju, gdje su zabilježeni pojedinačni slučajevi u 2011. godini [15].

Iznimku u Europi predstavlja Turska budući da u njoj postoji bjesnoća koju prenose psi (engl. *dog-mediated ra-*

bies) te zbog toga predstavlja veliki problem. Odgođeni prijenos bjesnoće u lisica pojavio se u egejskoj regiji Turske, prateći prijenos virusa bjesnoće od pasa (engl. *spillover*). Učinjene su tri ORV kampanje tijekom zimskih mjeseci između 2008. i 2010. godine. Iako su se provedene ORV kampanje po pitanju smanjenja pozitiviteta bjesnoće u lisica pokazale učinkovitima, ukupni pozitivni učinak tih akcija na kretanje bjesnoće u Turskoj bilo je teško evaluirati zbog još uvijek prisutne bjesnoće u pasa [16].

Trenutno EU podržava program ORV u ruskoj regiji Kalinjingrada, zapadnom Balkanu i sjevernoistočnim susjednim zemljama [17].

Veliku analizu vremenskog slijeda te upotrebe različitih vakcina za oralnu vakcinaciju lisica u Europi, napravio je Müller sa suradnicima [18], obradivši razdoblje od 1978. do 2014. godine. Tijekom promatranog razdoblja (1978.–2014.) za ORV u Europi upotrebjeno je ukupno 7 različitih vakcina izvedenih iz SAD (Street Alabama Dufferin) soja uključujući SAD Bern [10, 19], SAD B19 [12, 20, 21], SAG2 [22, 23, 24], SAD P5/88, SAG1, SAD VA1 [12], Vnukovo 32 [25, 26] i jednu rekombinantnu vakcinu V-RG [27, 28]. Pretpostavka za uspješnost upotrebljenih vakcina bila je da su usporedive prema zahtjevima Europske farmakopeje i da su bile licencirane.

Svjetska zdravstvena organizacija za zdravlje životinja zahtijeva da zemlja koja želi dobiti službeni status zemlje slobodne od bjesnoće (engl. *rabies-free country*) ne smije imati niti jedan zabilježeni slučaj bjesnoće u razdoblju od dvije godine [29].

Materijali i metode

Program oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj započeo je 1991. godine i trajao je do 1996. godine, kada je zbog Domovinskog rata te nedovoljnih financijskih sredstava bio prekinut. Ukupno je odrađeno 11 vakcinalnih kampanja, a upotrebjeno je 533.900 vakcinalnih mamaka. Programom su bile zahvaćene sljedeće županije: Istarska, Primorsko-goranska, Zagrebačka, Karlovačka, Krapinsko-zagorska, Varaždinska, Međimurska i grad Zagreb [30].

Drugi put se u Republici Hrvatskoj započelo s programom oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće 1998. godine, ali je bilo obuhvaćeno samo područje grada Zagreba i Zagrebačke županije.

Treći put se, osiguranjem financijskih sredstava iz IPA fonda i fondova Europske unije, započelo s programom oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće u jesen 2010. godine, kada je učinjena samo jedna, jesenska kampanja bačanja mamaka.

Od 2011. godine, na čitavom području Republike Hrvatske, program oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće provodi se dva puta godišnje, u proljeće i u jesen.

Jesenskom akcijom cilj je imunizirati lisice prije sezone parenja, dok se proljetna akcija provodi oko dva mjeseca nakon štenjenja lisica, kako bi se procijepila njihova mladunčad. Mamci koji u sebi sadrže potrebnu dozu cjepiva u potpunosti su neškodljivi za zdravlje drugih divljih i domaćih životinja.

U Republici Hrvatskoj mamci se polažu pomoću zrakoplova, a od 2016. godine i helikopterom, koji su dokazani kao najučinkovitije i ekonomski najisplativije sredstvo za distribuciju vakcinalnih mamaka [30]. Iz zrakoplova se, pomoću specijalnih uređaja s ugrađenim GPS sustavom, izbacuje jedan po jedan mamak.

Na jednom kvadratnom kilometru zrakoplov napravi dvije paralelne linije leta međusobne udaljenosti 500 m. Na površini od 1 km² polaže se 25 mamaka, čime se osigurava udaljenost između dva mamaka od 80 m. Mamci su se tijekom 2011. godine polagali na površini od 35.000 km² te je tijekom dvije kampanje distribuirano 1.750.000 mamaka. Tijekom 2012. godine distribucija mamaka se provedla na sjevernom dijelu Republike Hrvatske u proljeće te na cijelom području Republike Hrvatske u jesen, izuzev jadranskih otoka te je tijekom svake kampanje položeno 1.413.550 vakcinalnih mamaka, tj. 2.827.100 godišnje.

U 2013. i 2014. godini oralna vakcinacija lisica provela se na cijelom području Republike Hrvatske, osim jadranskih otoka.

Za cijepljenje lisica u Hrvatskoj rabi se cjepivo koje sadrži atenuirani virus bjesnoće soj SAD Bern.

Cjepivo je u obliku otopine upakirano u plastično-aluminijsku kapsulu koja se nalazi u središtu hranjivog mamaka. Mamak je izrađen od smjese ribljeg brašna te ima specifičan i intenzivan miris i okus koji je privlačan za divlje životinje. Tamno-smeđe je boje i izgledom podsjeća na kolačić. Privučene mirisima, lisice pronalaze mamke, zagrizu ih i probiju kapsulu. Dodirom ledirane sluznice usta s otopinom cjepiva započinje djelovanje cjepiva na imuni sustav životinje te u razdoblju od 21 dan životinje razvijaju imunitet koji ih štiti od bjesnoće najmanje 12 mjeseci. Mamak sadrži antibiotik tetraciklin (150 mg po mamku), koji se odlaže u zubima te predstavlja marker koji služi za dokaz da je lisica imunizirana. Uspjeh oralne vakcinacije prati se tzv. razinom obuhvata ili upotrebom vakcine (engl. *vaccine uptake*). Omjer visokog unosa govori u prilog da je ciljana populacija (prvenstveno lisica, a potom i drugih divljih životinja) u visokoj mjeri pojela mamke za oralnu vakcinaciju lisica protiv bjesnoće. Niski unos znači da je unos odnosno konzumacija mamaka od ciljanih životinjskih vrsta bila niska. Za 2011. godinu, tzv. "*vaccine uptake*" iznosio je 31,56 %, 2012., 56,41 %; 2013., 54,78 %; 2014., 71,65 %; 2015., 82,63 % [30].

Rezultati oralne vakcinacije i kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj prikazani su u tablicama i na slikama.

Rezultati

Rezultati oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće na području Republike Hrvatske, prikazani su u tablicama (1 – 6) te slikama (1 – 6). U istima je vidljivo da se broj pozitivnih izolata u lisica i ostalih divljih životinja te u domaćih životinja (pas, mačka, ostale domaće životinje)

smanjivao iz godine u godinu. U tablici 1. prikazani su rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj u 2010. godini. Interesantno je primijetiti da je pregledano i 81 šišmiša, koji su bili negativni na bjesnoću. Ukupni pozitivitet u domaćih i divljih životinja iznosio je 11,1 % (Slika 1.).

Tablica 1. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj tijekom 2010. godine

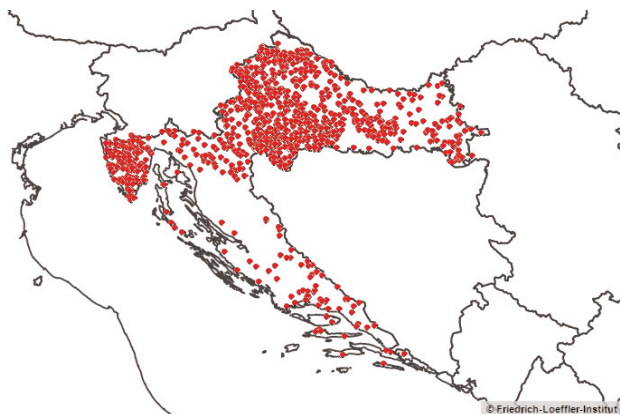
Table 1. Results of animal rabies testing in Croatia in 2010

Vrsta životinje/ Animal Species	Pretraženo/No. of tested animals	Zaraženo/ Positive results	% zaraženih/ % of positive results
Lisica	3 682	580	15,8
Ostale divlje životinje	1 016	8	0,8
Šišmiš	81	0	0
Pas	562	23	4,1
Mačka	389	12	3,1
Ostale domaće životinje	141	29	20,6
Ukupno/Total	5 871	652	11,1

Tablica 2. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj tijekom 2011. godine

Table 2. Results of animal rabies testing in Croatia in 2011

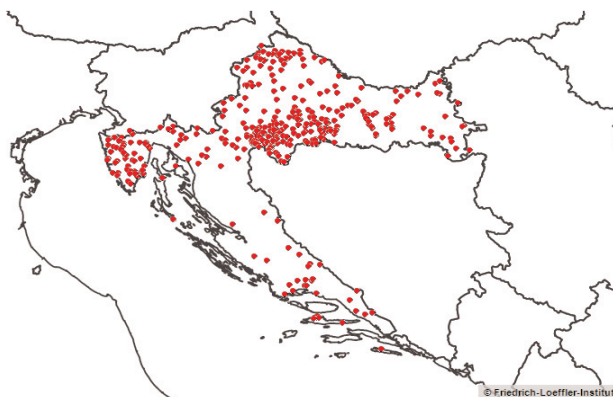
Vrsta životinje/ Animal Species	Pretraženo/No. of tested animals	Zaraženo/ Positive results	% zaraženih/ % of positive results
Lisica	3 555	320	9,0
Ostale divlje životinje	1 021	3	0,3
Šišmiš	0	0	0
Pas	330	3	0,9
Mačka	178	7	3,9
Ostale domaće životinje	141	42	29,8
Ukupno/Total	5 225	375	7,2



Slika 1. Kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj u 2010. godini

Figure 1. Sylvatic rabies in Croatia in 2010

Izvor/Source: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; preuzeto s:/from://<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Maps.aspx>



Slika 2. Kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj u 2011. godini

Figure 2. Sylvatic rabies in Croatia in 2011

Izvor/Source: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; preuzeto s:/from://<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Maps.aspx>

U tablici 2. prikazani su rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj u 2011. godini. Ukupni pozitivitet u domaćih i divljih životinja iznosio je 7,2 % (Slika 2.). Nakon jedne kompletne akcije oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće, vidljiv je ukupni pad pozitivnih izolata bjesnoće.

U tablici 3. prikazani su rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj u 2012. godini. Ukupni pozitivitet u domaćih i divljih životinja iznosio je 2,9 % (Slika 3.). Nakon dvije kompletne akcije oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće, vidljiv je ukupni pad pozitivnih izolata bjesnoće.

Tablica 3. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj tijekom 2012. godine

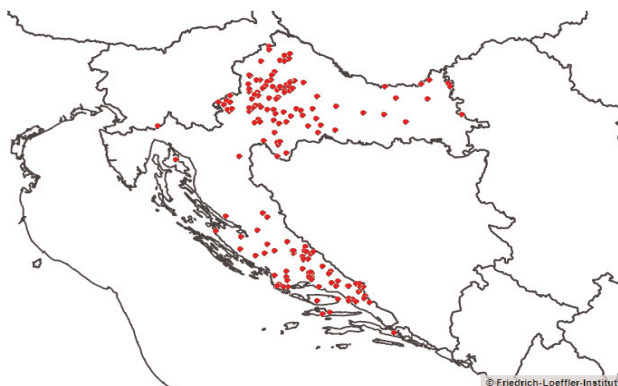
Table 3. Results of animal rabies testing in Croatia in 2012

Vrsta životinje/ Animal Species	Pretraženo/No. of tested animals	Zaraženo/ Positive results	% zaraženih/ % of positive results
Lisica	3 779	140	3,7
Ostale divlje životinje	889	5	0,6
Šišmiš	2	0	0
Pas	440	5	1,1
Mačka	419	3	0,7
Ostale domaće životinje	238	13	5,5
Ukupno/Total	5 767	166	2,9

Tablica 4. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj tijekom 2013. godine

Table 4. Results of animal rabies testing in Croatia in 2013

Vrsta životinje/ Animal Species	Pretraženo/No. of tested animals	Zaraženo/ Positive results	% zaraženih/ % of positive results
Lisica	5 169	34	0,7
Ostale divlje životinje	523	1	0,2
Šišmiš	0	0	0
Pas	331	1	0,3
Mačka	362	0	0
Ostale domaće životinje	88	1	1,1
Ukupno/Total	6 473	37	0,6



Slika 3. Kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj u 2012. godini

Figure 3. Sylvatic rabies in Croatia in 2012

Izvor/Source: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; preuzeto s:/ from://<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Maps.aspx>



Slika 4. Kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj u 2013. godini

Figure 4. Sylvatic rabies in Croatia in 2013

Izvor/Source: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; preuzeto s:/ from://<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Maps.aspx>

U tablici 4. prikazani su rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj u 2013. godini. Ukupni pozitivitet u domaćih i divljih životinja iznosio je 0,6 % (Slika 4.). Nakon tri kompletne akcije oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće vidljiv je ukupni pad pozitivnih izolata bjesnoće.

Po prvi put nije zabilježen niti jedan pozitivni izolat u mačaka. Ukupni pozitivitet izolata pada ispod 1 %.

U tablici 5. prikazani su rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj u 2014. godini. Ukupni pozitivitet u domaćih i divljih životinja iznosio je 0,02 % (Slika 5.).

Tablica 5. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj tijekom 2014. godine

Table 5. Results of animal rabies testing in Croatia in 2014

Vrsta životinje/ Animal Species	Pretraženo/No. of tested animals	Zaraženo/ Positive results	% zaraženih/ % of positive results
Lisica	3 462	1	0,03
Ostale divlje životinje	335	0	0
Šišmiš	0	0	0
Pas	271	0	0
Mačka	356	0	0
Ostale domaće životinje	65	0	0
Ukupno/Total	4 488	1	0,02

Tablica 6. Rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj tijekom 2015. godine

Table 6. Results of animal rabies testing in Croatia in 2015

Vrsta životinje/ Animal Species	Pretraženo/No. of tested animals	Zaraženo/ Positive results	% zaraženih/ % of positive results
Lisica	6 442	0	0
Ostale divlje životinje	252	0	0
Šišmiš	1	0	0
Pas	197	0	0
Mačka	260	0	0
Ostale domaće životinje	44	0	0
Ukupno/Total	7 196	0	0



Slika 5. Kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj u 2014. godini

Figure 5. Sylvatic rabies in Croatia in 2014

Izvor/Source: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; preuzeto s:/from://<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Maps.aspx>



Slika 6. Kretanje silvatičke bjesnoće u Republici Hrvatskoj u 2015. godini

Figure 6. Sylvatic rabies in Croatia in 2015

Izvor/Source: Friedrich-Löffler Institut, Njemačka; preuzeto s:/from://<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Maps.aspx>

Nakon četiri kompletne akcije oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće vidljivo je, da je u svega jedne lisice potvrđen pozitivan izolat bjesnoće, dok u svih ostalih divljih i domaćih životinja, nije zabilježen niti jedan pozitivan izolat bjesnoće. Prvi puta nije zabilježen niti jedan pozitivan izolat u pasa te ostalih domaćih životinja, dok se u mačaka to ponavlja drugu godinu za redom. Također, u ostalih divljih životinja nije zabilježen niti jedan pozitivan izolat bjesnoće.

U tablici 6. prikazani su rezultati pretraga na bjesnoću u Republici Hrvatskoj u 2015. godini. Ukupni pozitivitet u domaćih i divljih životinja iznosio je 0 % (Slika 6.). Nakon pet provedenih kompletnih akcija oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće vidljivo je da niti u jedne divlje ili domaće životinje na području Republike Hrvatske nije bilo zabilježenih pozitivnih izolata bjesnoće. Također je pretražen i jedan šišmiš koji je bio negativan na bjesnoću.

Rasprava

Dan obilježavanja Svjetskog dana borbe protiv bjesnoće (engl. *World Rabies Day*) 28. rujna je dan koji ujedno obilježava godišnjicu smrti Louisa Pasteura, koji je proizveo prvu humanu antirabičnu vakcinu. Suvremene i učinkovite vakcine, u kombinaciji s drugim intervencijama, potrebnom političkom voljom i svjesnosti zajednice na važnost borbe protiv bjesnoće, čine ovu tešku bolest 100 % preventabilnom. Ipak i nadalje, godišnje od ove bolesti umire 59.000 ljudi [31]. Zbog toga obilježavanje Svjetskog dana borbe protiv bjesnoće ima svoju veliku važnost i težinu, prvenstveno da probudi zdravstvenu zajednicu na globalnoj razini o zanemarivanju ove bolesti. Upravo je zbog toga slogan Svjetske zajednice za kontrolu bjesnoće, 2016. godine bio: "Po(d)uči, cijepi, eliminiraj!", koji je naglašavao stupove prevencije bjesnoće i viziju kraja humanih slučajeva bjesnoće [32].

U prosincu 2015., Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), Svjetska organizacija za zdravlje životinja (OIE), Svjetska organizacija za hranu i poljoprivredu (FAO) i Svjetsko društvo za kontrolu bjesnoće (GARC) zajedno su učinili temeljni okvir za eliminaciju humanih slučajeva bjesnoće do 2030. godine koju prenose psi. Ponovo se ističe važnost suradnje humane i veterinarske medicine na tom području [2, 33].

Osim važnosti kontrole bjesnoće koju prenose psi, od ne manje važnosti je i rješavanje problema bjesnoće u prirodnim žarištima (prvenstveno lisica). Ove dvije mjere (cijepljenje pasa protiv bjesnoće i oralna vakcinacija lisica protiv bjesnoće), doprinose trajnom rješavanju problema terestrijalne bjesnoće u nekoj zemlji/području.

Program oralne vakcinacije lisica protiv bjesnoće, koji je prvi puta u Europi provela Švicarska 1978. godine [5, 6], predstavljao je prekretnicu u borbi protiv silvatičke bjesnoće budući da su se tadašnje konvencionalne metode poput intenzivnog ubijanja i odstrela lisica, trovanje i pli-

njenje, sa svrhom održavanja populacije lisica niskom, odnosno na određenoj razini, pokazale potpuno neučinkovitima u sprječavanju incidencije silvatičke bjesnoće [2].

Nakon Švicarske, s programom oralne vakcinacije krenula je Njemačka 1983., a slijedile su je Francuska i Belgija [7, 8]. Kasnije su program prihvatile gotovo sve europske zemlje.

Prvi silvatički val bjesnoće zahvatio je Republiku Hrvatsku 1977. godine. Osim 1977. godine, slijedila su još dva vala, 1981. te 1983. godine, da bi se devedesetih godina prošlog stoljeća širio preko Slovenije i Mađarske. Jedino je uski dio našeg priobalja bio pošteđen [34]. To je bio glavni razlog da Republika Hrvatska nakon uspješno provedenih programa oralne vakcinacije u Europi i sama pokuša eliminirati silvatičnu bjesnoću na svom teritoriju.

Republika Hrvatska započela je s ORV lisica 1991. godine, koja je trajala do 1996. godine, kada je zbog nedostatnih financijskih sredstava bila prekinuta. Drugi put, ORV je započeta 1998, ali je obuhvaćala samo grad Zagreb i Zagrebačku županiju te je ponovo morala biti prekinuta. Treći put ORV je u Republici Hrvatskoj započela 2010. godine, kada je provedena samo jedna jesenska akcija, a od 2011. godine krenulo se s dvije kampanje cijepjenja u proljeće i jesen [30]. Od 2011. do 2013. godine program ORV je bio sufinanciran kroz predpristupne fondove EU-IPA, a od 2014. do 2018. godine bit će sufinanciran kroz veterinarske mjere iz fondova EK [30]. Cjepivo koje se u Republici Hrvatskoj koristi za ORV je SAD Bern te je do sada provedeno ukupno 11 vakcinacijskih kampanja s odličnim rezultatima. Republika Slovenija je prvu akciju ORV lisica provela 1998. [35], a Srbija 2010. godine [36]. Italija ima status zemlje slobodne od bjesnoće od 1997. godine [37], Austrija od 2008. [13], a prema podacima Rabies Bulletin Europe-a, vrlo blizu stjecanja statusa zemlje slobodne od bjesnoće je i Mađarska. Prema najnovijim podacima [38], sljedeće zemlje imaju status slobodne od bjesnoće: Austrija, Belgija, Češka, Finska, Francuska, Njemačka, Italija, Luksemburg, Švicarska i Nizozemska. Što se Baltika tiče, tri zemlje su nedavno dobile službeni status zemlje slobodne od bjesnoće (Litva, Estonija, Latvija) koji im je priznala Svjetska organizacija za zaštitu životinja (OIE) [39, 40, 41]. U zadnje tri godine, sporadični slučajevi bjesnoće bili su registrirani u nekim zemljama (Bugarska, Mađarska, Slovačka i Slovenija), a bolest je još uvijek endemična u nekoliko istočnoeuropskih zemalja (istočna Poljska, Rumunjska, Ukrajina, Bjelorusija i Rusija) [42].

Müller i suradnici [18] objavili su vremensku studiju o upotrebi oralnih rabies vakcina u programima za eliminaciju bjesnoće lisica u Europi u razdoblju od 1978. – 2014. godine. U istoj su navedeni sami počeci ORV-a, od Švicarske, Njemačke i Francuske, koje su bili pioniri u razvijanju bazičnih tehnika i odgovarajućih strategija ORV lisica. To je uključivalo vrstu mamaka, vremensko određivanje provođenja akcija, gustoću bacanja (polaga-

nja) mamaka, odgovarajuće načine distribucije mamaka te na kraju trajanje i nadzor (monitoring) po provedenim ORV kampanjama. To je dalo odlične rezultate te su se postepeno u to uključile i druge europske zemlje. Tijekom promatranog razdoblja (1978. – 2014.) za ORV u Europi upotrebjeno je ukupno 7 različitih vakcina, izvedenih iz SAD (Street Alabama Dufferin) soja uključujući SAD Bern [10, 19], SAD B19 [12, 20, 21], SAG2 [22, 23, 24], SAD P5/88, SAG1, SAD VA1 [12], Vnukovo 32 [25, 26] i jednu rekombinantnu vakcinu V-RG [27, 28]. Pretpostavka za uspješnost upotrebjenih vakcina bila je da su usporedive prema zahtjevima Europske farmakopeje i da su bile licencirane.

U studiji je također navedeno koje su zemlje (zavisno o površini u km²) koristile dvije ili više različitih vrsta vakcina za ORV lisica. Republika Hrvatska koristila je jednu vakcinu (SAD Bern), dok su druge zemlje koristile dvije ili više (npr. Francuska ih je koristila četiri).

Usprkos dobrim rezultatima provođenja programa ORV-a (prvenstveno u lisica, potom rakunopasa) ne možemo biti u potpunosti mirni, budući da su se znali dogoditi importirani slučajevi bjesnoće ili se radilo o bjesnoći u šišmiša [43]. Osim ovih situacija, treba biti oprezan i s probojem divljih životinja (u prvom redu lisica) koje su se događale u graničnim područjima susjednih zemalja te su tako određene zemlje znale izgubiti status zemlje slobodne od bjesnoće. Tako su opisani proboji na granicama Francuske i Švicarske (1990); Francuske-Belgije-Njemačke (1993); Italije-Slovenije-Austrije (1993); Njemačke-Poljske-Češke (1995); Italije-Slovenije (2008) [12, 44, 45, 46]. U 2012. godini dogodio se jedan takav proboj i na granici Makedonije i Grčke, koja je prethodno bila zemlja slobodna od bjesnoće [1, 47].

Financijski izazov i održanje velike regije slobodne od bjesnoće na primjeru Europe, opisao je Freuling sa suradnicima [48]. Premda se broj pozitivnih izolata u lisica na području Europe stalno smanjuje, a time i incidencija bjesnoće, to će nužno dovesti i do eliminacije bjesnoće. Kada se jednom bjesnoća lisica eliminira u određenoj zemlji/području, reinfekcija iz susjednih zemalja predstavlja trajnu opasnost. Kao rezultat toga, zemlje u okruženju sa svojim susjedima, trebaju održavati cjepni pojas sve dok se infekcija ne eliminira, jer u protivnom neće moći dobiti status zemlje/zemalja slobodne od bjesnoće.

Osim proboja na graničnim područjima susjednih zemalja, opisani su slučajevi bjesnoće lisica u kojih je dokazan cjepni soj SAD B19 [49]. Također je, ali ne u Europi, već u SAD-u, opisan slučaj humane vakcinija infekcije nakon kontakta s mamkom za oralnu vakcinaciju rakuna [50], gdje je pacijent bio liječen intravenskim humanim vakcinijom imunoglobulinom i jednim antivirusnim lijekom koji je bio u istraživanju. Ovo je bio drugi slučaj humane vakcinija infekcije povezane s ORV programom.

U slučaju kontakta s mamkom za oralnu vakcinaciju lisica, pogotovo u slučaju rasprsnuća kapsule s cjepivom, osoba se treba javiti nadležnom epidemiologu u županijski zavod za javno zdravstvo radi primjene postekspozicijske antirabične profilakse (PEP) [51].

Cijepljenje životinja protiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj regulirano je Pravilnikom o mjerama za suzbijanje i iskorjenjivanje bjesnoće kod životinja (NN 32/20) [52]. Ovim Pravilnikom propisuju se mjere za suzbijanje i iskorjenjivanje bjesnoće kod životinja; međutim, ne navode se mačke. Mačke kao životinjska vrsta se mogu cijepiti protiv bjesnoće, ali je to samo na razini preporuke i to kada borave na otvorenom prostoru [53].

Vakcina izvedena iz SAD Bern soja pomoću monoklonskih protutijela, SAG2 je modificirana, živa, atenuirana vakcina za oralnu vakcinaciju, koja se pokazala uspješnom ne samo u imunizaciji crvenih lisica, već i u drugih životinjskih vrsta poput: rakunopasa, čagljeva, arktičke lisice, rakuna i tvora smrdljivca, mungosa, kojota i etiopskog vuka [54].

Ocjena učinkovitosti oralne vakcinacije u divljih životinja zasniva se na detekciji biomarkera u zubima (tetraciklin) koji je sastavni dio mamka i kvantifikaciji antirabičnih protutijela. Takvu terensku studiju proveli su Wasniwski i suradnici [55], u kojoj su pokazali da je test BioPro ELISA pogodan test za ocjenu oralne vakcinacije u lisica i rakunopasa.

Müller i suradnici [56] napravili su studiju ispitivanja križne antigenske reaktivnosti u oralno cijepjenih lisica i rakunopasa i usporedili ih s europskim virusima bjesnoće šišmiša tipa EBLV 1 i 2. Zaključak studije bio je da vakcine koje se trenutno koriste u Njemačkoj za oralnu vakcinaciju lisica, štite crvene lisice i rakunopse od europskih tipova bjesnoće šišmiša tipa EBLV 1 i EBLV 2.

Zaključak

Bez obzira na moguće uvezene slučajeve bjesnoće iz enzootičnih područja, kao i na eventualne slučajeve bjesnoće u šišmiša, po pitanju terestrijalne bjesnoće, Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane Ministarstva poljoprivrede Republike Hrvatske namjerava u 2018. godini Republiku Hrvatsku proglasiti zemljom slobodnom od bjesnoće.

To nipošto ne znači da u budućnosti treba odustati od suradnje humane i veterinarske medicine, kao i stručnjaka koji rade zajedno na pitanju sprječavanja bjesnoće, jer bez njihove suradnje kao i potpore nacionalnih autoriteta i institucija, ovaj veliki uspjeh ne bi bio moguć.

Literatura

- [1] Rabies control. Dostupno s: http://www.who-rabies-bulletin.org/about_rabies/Control.aspx

- [2] WORLD RABIES DAY – September 28th – "Educate, Vaccinate, Eliminate". Dostupno s: <https://rabiesalliance.org/media/press/world-rabies-day-september-28th-educate-vaccinate-eliminate>
- [3] CDC. One Health Basics. Dostupno s: <https://www.cdc.gov/one-health/basics/index.html>
- [4] Müller WW. Where do we stand with oral vaccination of foxes against rabies in Europe? Arch Virol Suppl. 1997;13:83–94.
- [5] Steck F, Wandeler AI, Bichsel P, Capt S, Schneider LG. 1982 Oral immunization of foxes against rabies. Zbl. Vet. Med. B 29, 372–396.
- [6] Wandeler AI, Capt S, Kappeler A, Hauser R. Oral immunization of wildlife against rabies: concept and first field experiments. Rev Infect Dis. 1988;10 Suppl 4:S649–53.
- [7] Cliquet F, Guiot AL, Schumacher C, Maki J, Cael N, Barrat J. Efficacy of square presentation of V-GR vaccine baits in red fox, domestic dog and raccoon dog. Dev Biol (Basel) 2008; 131:257–64.
- [8] Cliquet F, Aubert M. Elimination of terrestrial rabies in Western European countries. Dev Biol (Basel). 2004;119:185–204.
- [9] Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013;368(1623): 20120142.
- [10] Zanoni RG, Kappeler A, Müller UM, Müller C, Wandeler AI, Breitenmoser U. Tollwutfreiheit der Schweiz nach 30 Jahren Fuchstollwut. Schweiz. Arch Tierheilkd. 2000;142:423–429.
- [11] Matouch O, Vitasek J. Elimination of rabies in the Czech Republic by oral vaccination of foxes. Rabies Bull Eur 2005;29:10–15.
- [12] Müller T, Bätza HJ, Freuling C, et al. Elimination of terrestrial rabies in Germany using oral vaccination of foxes. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2012;125(5-6):178–90.
- [13] Anonymous. Austria and Germany declared "free from terrestrial rabies". Rabies Bull Eur. 2008;32, 7.
- [14] Müller T, Demetriou P, Moynagh J, et al. Rabies elimination in Europe: a success story. U: Fooks AR, Müller Tur, Rabies control: towards sustainable prevention at the source, compendium of the OIE Global Conf. on Rabies Control, Incheon-Seoul, 7 – 9 September 2011, Republic of Korea. Paris, France: OIE; 2012. str. 31–44.
- [15] WHO. Rabies - Bulletin - Europe. Dostupno s: www.who-rabies-bulletin.org.
- [16] Ün H, Eskiizmirliler S, Ünal N, et al. Oral vaccination of foxes against rabies in Turkey between 2008 and 2010. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2012;125(5-6):203–8.
- [17] Demetriou P, Moynagh J. The European Union strategy for external cooperation with neighbouring countries on rabies control. Rabies Bull Eur. 2011;35:5–7.
- [18] Müller TF, Schröder R, Wysocki P, Mettenleiter TC, Freuling CM. Spatio-temporal Use of Oral Rabies Vaccines in Fox Rabies Elimination Programmes in Europe. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(8):e0003953
- [19] Cliquet F, Robardet E, Must K, et al. Eliminating rabies in Estonia. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(2):e1535
- [20] Capello K, Mulatti P, Comin A, et al. Impact of emergency oral rabies vaccination of foxes in northeastern Italy, 28 December 2009 – 20 January 2010: preliminary evaluation. Euro Surveill. 2010; 15(28). pii: 19617.
- [21] Vos A, Müller T, Schuster P, Schlüter H, Neubert A. Oral vaccination of foxes against rabies with SAD B19 in Europe, 1983-1988: a review. Vet Bull 2000;70:1–6.
- [22] Capello K1, Cliquet F, Robardet E, Must K, et al. Eliminating rabies in Estonia. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(2):e1535
- [23] Breitenmoser U, Müller U, Kappeler A, Zanoni R. Die Endphase der Tollwut in der Schweiz. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 2000;142: 447–454.
- [24] Bruyere V, Vuillaume P, Cliquet F, Aubert M. Oral rabies vaccination of foxes with one or two delayed distributions of SAG2 baits during the spring. Vet. Res. 2000;31:339–345.
- [25] Svrcek S, Durove A, Ondrejka R, et al. Immunogenic and antigenic activity of an experimental oral rabies vaccine prepared from the strain Vnukovo-32/107. Vet Med (Praha). 1995;40(3):87–96.
- [26] Ondrejka A, Ondrejková A, Švrček Š, et al. Oral rabies immunization of swine: Use of Vnukovo-32/107 vaccination strain. Acta Vet Brno 2001;70:333–338.
- [27] Brochier BM, Languet B, Blancou J, et al. Use of recombinant vaccinia rabies virus for oral vaccination of fox cubs (*Vulpes-vulpes*, L) against rabies. Vet Microbiol 1988;18:103–108.
- [28] Pastoret PP, Brochier B. Epidemiology and control of fox rabies in Europe. Vaccine 1999;17: 1750–1754.
- [29] World Organisation for Animal Health. Rabies. U:OIE terrestrial animal health code, 21. izd. Paris, France: OIE, 2011.
- [30] Podaci Uprave za veterinarstvo i sigurnost hrane. Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske
- [31] WHO. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data. Wkly Epidemiol Rec 2016; 2: 13–20.
- [32] Abela-Ridder B, Knopf L, Martin S, et al. 2016: the beginning of the end of rabies? Lancet Glob Health. 2016;4(11):e780–e781.
- [33] WHO and World Organisation for Animal Health. Global elimination of rabies: the time is now. Dostupno s http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204621/1/WHO_HTM_NTD_NZD_2016.02_eng.pdf?ua=1.
- [34] Vodopija R. Mogućnost podsticanja imunosti na antirabičnu vakcinu na humanim diploidnim stanicama i na vakcinu na stanicama pilećih fibroblasta pomoću *Salmonella typhi* Vi polisaharidne vaccine u odraslih (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2011. str. 8.
- [35] Curk A, Carpenter TE. Efficacy of the first oral vaccination against fox rabies in Slovenia. Rev Sci Tech. 1994;13(3):763–75.
- [36] Lupulovic D, Maksimovic Zoric J, Vaskovic N, et al. First report on the efficiency of oral vaccination of foxes against rabies in Serbia. Zoonoses Public Health. 2015;62(8):625–36.
- [37] Nouvellet P, Donnelly CA, De Nardi M, et al. Rabies and Canine Distemper Virus Epidemics in the Red Fox Population of Northern Italy (2006–2010). PLoS One. 2013;8(4):e61588. doi
- [38] Robardet E, Picard-Meyer E, Dobroššana M, et al. Rabies in the Baltic States: Decoding a Process of Control and Elimination. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(2):e0004432.
- [39] Milius J. Self-declaration by Lithuania of freedom from rabies. Bull OIE 2015;2:93–97.
- [40] Partel A. Self-declaration by Estonia on the recovery of its rabies-free status. Bull OIE 2013;3:58–61.
- [41] Balodis M. Self-declaration by Latvia of freedom from rabies. Bull OIE 2015;1:88–90.
- [42] WHO. Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. Dostupno s <http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Surveillance.aspx>
- [43] Cliquet F, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(8):905–8.

- [44] Capello K, Mulatti P, Comin A, et al. Impact of emergency oral rabies vaccination of foxes in northeastern Italy, 28 December 2009 – 20 January 2010: preliminary evaluation. *Euro Surveill.* 2010; 15(28). pii: 19617.
- [45] Stöhr K, Meslin FX. Progress and setbacks in the oral immunisation of foxes against rabies in Europe. *Vet Rec.* 1996;139(2):32–5.
- [46] Schaarschmidt U, Müller T, Albert G, et al. Erfahrungen mit der Begleitdiagnostik zur oralen Immunisierung der Füchse in Sachsen unter besonderer Berücksichtigung einer standardisierten Tollwutserologie. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 2002;109:219 – 225.
- [47] WHO. Rabie Buletin. Dostupno s: <http://www.who.rabies-bulletin.org>.
- [48] Freuling C, Selhorst T, Bätza HJ, Müller T. The financial challenge of keeping a large region rabies-free-the EU example. *Dev Biol (Basel)* 2008;131:273–82.
- [49] Hostnik P, Picard-Meyer E, Rihtarič D, Toplak I, Cliquet F. Vaccine induced rabies in a red fox (*Vulpes vulpes*): isolation of vaccine virus in brain tissue and salivary glands. *J Wildl Dis.* 2014;50 (2):397–401.
- [50] Human vaccinia infection after contact with a raccoon rabies vaccine bait – Pennsylvania, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(43):1204–7.
- [51] Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemo-profilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi (NN 103/2013)
- [52] Pravilnik o mjerama za subijanje i iskorjenjivanje bjesnoće kod životinja (NN 32/2000)
- [53] Cijepljenje u veterinarskoj ambulanti. Dostupno s: <http://veterinarska-bolnica.hr/usluge/cijepljenje>
- [54] Mähl P, Cliquet F, Guiot AL, et al. Twenty year experience of the oral rabies vaccine SAG2 in wildlife: a global review. *Vet Res* 2014;45:77.
- [55] Wasniewski M, Guiot AL, Schereffer JL, Tribout L, Mähar K, Cliquet F. Evaluation of an ELISA to detect rabies antibodies in orally vaccinated foxes and raccoon dogs sampled in the field. *J Virol Methods.* 2013;187(2):264–70.
- [56] Müller T, Selhorst T, Burow J, Schameitat A, Vos A. Cross reactive antigenicity in orally vaccinated foxes and raccoon dogs against European Bat Lyssavirus type 1 and 2. *Dev Biol (Basel).* 2006; 125:195–204.