

Profylaxe lyssy: Konsensus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu

J. Beneš¹, P. Kúmpel², O. Matouch³

¹ Infekční klinika 3. LF UK, FN Na Bulovce, Praha,

² Infekční odd., Slezská nemocnice, Opava,

³ NRL pro vzteklinu, Státní veterinární ústav, Liberec.

Doporučený postup byl publikován v časopise *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2003;9(4):186-196.

Problematika lyssy si zaslouží mimořádnou pozornost pro svoji výjimečnou patogenезi, která se promítá i do neobvyklého vztahu mezi virem a hostitelem. Známa fakta lze shrnout v několika větech: Virus se po počátečním pomnožení v místě vstupu do organismu šíří výhradně uvnitř nervových vláken a prostřednictvím synapsí napadá další neurony. Nevvolává virémii. Smrt nastane poté, co se infekce rozšíří po celém centrálním i periferním nervovém systému. Smrtnému zakončení může zabránit jedině protektivní imunita, která je závislá na přítomnosti specifických protilátek. Platí však, že imunitní mechanismy se uplatní jen na počátku infekce, než virus pronikne do nervu; později ani imunita ani žádný lék není schopen šíření viru zastavit [1]. Dostupné informace nicméně nepřinášejí odpověď na některé otázky, které při úvahách o patogenезi zákonitě vyvstávají - viz tabulka č. 1.

Problémy, které řeší pracovníci antirabických center, se zpravidla netýkají jasných případů, kdy člověka pokouše vzteklé zvíře. V těchto případech je postup jasný: spočívá v okamžité aplikaci antirabického séra a následném podání vakcíny podle zavedeného schématu; postižený člověk zůstává poté v dispenzarizaci.

Většina činnosti antirabických center sestává naopak z rozhodování, zda a jakou profylaxi poskytnout osobám, u nichž pravděpodobnost expozice lyssy je sice malá, ale není zcela zanedbatelná. Rozhodování lékaře je přitom často zatíženo alibismem, který má velmi logické zdůvodnění: Onemocnění vzteklinou je vždy smrtelné, na tuto chorobu umírá ročně ve světě asi 100.000 osob [1]. S těmito údaji kontrastují 4 případy úzdravy popsané ve světové literatuře; všechny zmíněné osoby dostaly alespoň částečnou profylaxi [1].

Rozvoji nemoci lze předejít jenom včas provedenou profylaxi. Neexistuje však způsob, jak zjistit, zda se virus skutečně dostal do lidského organismu. Nejsou k dispozici žádné metody laboratorního průkazu viru, které by bylo možno využít ještě v inkubační době. Ví se pouze, že jakmile se objeví první klinické projevy nemoci, je již na veškerou léčbu pozdě.

Dilema, které lékař prodělává, vypadá následovně: Nepodá-li profylaxi (a není si svým rozhodnutím zcela jist), odsuzuje sám sebe k obavám o další osud pacienta po celý čas inkubační doby – t.j. až na několik let. Situace je o to horší, jestliže podobné obavy pociťuje i pacient nebo jeho rodina. Naopak je zřejmé, že není možné podat profylaxi osobám, u nichž pravděpodobnost infekce je velmi malá: Jsou zde důvody ekonomické (cena vakcíny a séra při kompletní antirabické profylaxi u dospělé osoby činí 5.500 Kč až 15.000 Kč), ale i zdravotní – aplikace antiséra i vakcíny může vést k různým nežádoucím účinkům, od banálních až po závažné [2].

Rozhodování je tedy velmi náročné, odborně i emocionálně. Smysl konsensu spatřujeme především v tom, že rozhodování se ulehčí a stane se více racionálním. Chtěli bychom dosáhnout shody v řešení některých sporných situacích, ale také – což je cennější – dosáhnout pokud možno shody i ve způsobu uvažování. Ke každé otázce přikládáme proto nejen výsledné řešení, ale i zdůvodnění našich závěrů.

Na druhou stranu samozřejmě platí, že konsensus neznamená žádný závazný pokyn, který by všichni museli dodržovat. Jde jen o to, že lékař, který bude podle konsensu postupovat, se může cítit jistější a nemusí se uchýlovat ke zbytečnému alibismu. Znění konsensu vyjadřuje souhrnné stanovisko přednostů a primářů všech infekčních oddělení v ČR (a jejich prostřednictvím i názory pracovníků jejich antirabických center). Druhou autoritou, o níž se závěry konsensu opírají, je NRL pro vzteklinu, reprezentovaná MVDr. O. Matouchem. Žádné vyšší odborné autority v ČR nejsou.

Dodáváme ještě, že i když mnoho argumentů jsme získali z doporučení CDC a WHO, nepřevzali jsme tato doporučení vcelku, tak jak jsou k dispozici např. na webových stránkách těchto organizací, ale vždy jsme se snažili přizpůsobit je konkrétním poměrům v naší zemi. Vycházeli jsme přitom z faktu, že virus vztekliny – podobně jako jiné RNA viry – je proměnlivý a jeho vlastnosti na různých místech světa se liší. V různých zemích se také liší druhové spektrum rezervoárových zvířat, v nichž se vzteklina udržuje. Pravidla WHO/CDC jsou konstruována tak, aby pokryla problematiku lyssy na celém světě. Z toho vyplývá, že doporučení WHO/CDC můžeme akceptovat jako platná i pro ČR, ale můžeme stanovit i mírnější kritéria, jestliže některá rizika v našich podmínkách jsou menší než jinde ve světě.

METODIKA:

Na základě dotazníkové akce, kterou autoři provedli v r. 2002, a které se zúčastnilo 23 infekčních pracovišť v ČR, byla objektivně zjištěna nejednotnost v řešení různých modelových situací. Autoři proto v roce 2003 specifikovali 16 otázek, které se zdály být nejvíce sporné, vypracovali k nim rozbor opřený o literární citace a navrhli vlastní řešení. Tento text byl rozeslán e-mailem začátkem května 2003 k připomínkování primářům a přednostům všech 36 infekčních klinik a oddělení v ČR, a rovněž primářům 3 infekčních ambulancí, které dosud působí na místě zrušených oddělení (Šumperk, Havířov, Praha-ÚVN) – celkem 46 osobám. Průvodní dopis obsahoval žádost, aby primáři vždy konzultovali svého ordináře pro lyssu (pokud na jejich pracovišti taková funkce existuje) a aby každé pracoviště odeslalo zpět vždy jen jediný soubor připomínek.

Ze 39 oslovených pracovišť se během dvou týdnů sešlo 25 odpovědí. Z tohoto počtu 10 pracovišť odpovědělo, že připomínky nemají, a 15 pracovišť odeslalo celkem 46 připomínek, které se zčásti překrývaly. Všechny připomínky byly probráný v diskuzi, která byla součástí programu 5. setkání primářů a přednostů v Černém dole v době 21.-23.5.2003. Této diskuse se zúčastnilo 42 primářů a přednostů z 36 pracovišť, diskusi moderovali autoři tohoto sdělení.

Na základě zaslaných připomínek a diskusních příspěvků provedli autoři odpovídající úpravy původního textu a novou verzi v polovině června znovu rozeslali všem přednostům a primářům všech infekčních pracovišť v ČR. V tomto kroku již nebyl požadován výslovný souhlas obeslaných pracovišť se zaslaným textem. Průvodní dopis pouze upozorňoval na možnost poslat připomínky či výhrady v průběhu následujících 14 dní, přičemž absence odpovědi bude vyhodnocena jako souhlas. Princip „Kdo mlčí, souhlasí“ byl tedy předem avizován. Do 7.7. došly připomínky od dvou ze 46 obeslaných osob. Připomínky, které neodporovaly již schváleným principům a pouze je rozvíjely, byly ještě zapracovány do definitivního textu, který byl dne 7.7. 2003 rozeslán na všechna infekční pracoviště.

Veškerá korespondence je uložena u prvního autora tohoto sdělení, kterýkoli zájemce z řad přednostů, primářů nebo vedoucích antirabických center ji může na požádání prohlédnout a zkontrolovat.

Autoři se domnívají, že takto zorganizovaný konsensus je platný (i když samozřejmě nikoli zavazující) a je možno se podle něho řídit.

VÝSLEDKY KONSENSU:

A) Rozhodování, zda vůbec podat profylaxi:

Otázka č. 1: Očkovat osoby poraněné středně velkými hlodavci (potkan, veverka, křeček), hmyzožravci (rejsek, jezek, krtek) a zajícovci (zajíc, králík) ?

Z hlediska možného přenosu vztekliny možno rozlišit 4 kategorie zvířat (tabulka č. 2). Hlodavci, hmyzožravci a zajícovci přitom zaujímají zvláštní postavení: Zdá se, že i když prokazatelně mohou vzteklinou onemocnět, nepatří mezi rezervoárová zvířata lyssy a neexistuje také žádný dokumentovaný případ o tom, že by kousnutí těmito zvířaty vedlo k přenosu lyssy na člověka [1,3,4,5].

Mezi českými infektology existuje tradičně rozdílný přístup ke kousnutí malými myšovitými hlodavci (myš, hraboš, myšice) a poranění způsobenými středně velkými a velkými hlodavci (křeček, potkan, ondatra, veverka). Tento rozdílný přístup zřejmě pramení z faktu, že u malých hlodavců je menší množství slin a tedy i množství přeneseného viru je nepatrné. O obtížnosti přenosu i mezi myšmi samými svědčí např. práce [6], kdy se v pokusech s 960 myšmi podařil přenos kousnutím jen v jediném případě. U větších hlodavců je pokousání spojeno s poněkud vyšším rizikem v důsledku předpokládané větší expozice (rozsah poranění, množství slin apod.). Nicméně kousnutí veverkou, krysou, křečkem a podobnými hlodavci jsou v dokumentech CDC považovány za minimálně rizikové, respektive stejně málo nebezpečné jako kousnutí myši [5,7]. Američtí experti přisuzují větší významnost pouze pokousání lesním svištěm (*Marmota monax*) nebo bobrem. V obou případech se jedná o velké hlodavce (hmotnost dospělého sviště je až 4,5 kg, hmotnost bobra dosahuje až 30 kg). V USA byla v průběhu let 1985-1994 zjištěna vzteklina u 368 hlodavců, přičemž v 86% se jednalo právě o sviště [8]. V našich podmínkách bylo v rámci cílené studie odhyceno a vyšetřeno na lyssu 10.107 drobných zemních savců a 1969 hlodavců bylo vyšetřeno po expozici člověka. V obou částech experimentu nebyl virus vztekliny prokázán [9].

Podle expertů CDC pokousání velkým hlodavcem nebo zajícovitým savcem obvykle neznamená přenos vztekliny, ledaže by zvíře jevilo známky nemoci nebo poruchy chování a v příslušné lokalitě byl hlášen výskyt lyssy [10]. O tom, co lze hodnotit jako normální chování, informuje tabulka č. 3. Ztotožníme-li se s pravidly CDC, můžeme formulovat následující závěr:

Při poranění hlodavci, hmyzožravci a zajícovci se profylaxe běžně nepodává. Profylaxe při poranění těmito zvířaty se podává jedině při expozici III. stupně dle WHO (viz tabulka č. 4) prokázaně rabickým zvířetem. Je-li zvíře nevyšetřitelné, je profylaxe indikována jen tehdy, bylo-li zvíře zjevně nemocné (včetně neadekvátního chování), a současně v příslušné lokalitě se vyskytuje lyssa. Naopak,

krvavé poranění zvířetem, které se chovalo adekvátně situaci (tabulka č. 3), není důvodem k profylaxi, a to i v případě, že v okolí je vzteklna hlášena.

Otázka č. 2: Jak dlouho vydrží virus v aktivním stavu na předmětech nebo v přírodě? Jaká je pravděpodobnost přenosu infekce nepřímým kontaktem?

Virus lyssy si zachovává infekciozitu po dobu 1-3 dnů, není-li vystaven přímému slunečnímu záření nebo extrémním teplotám (>30°C, či naopak opakovanému zmrazení a rozmrazení). Při expozici slunečnímu záření je devitalizován za 2-3 hodiny při 30°C. Ve tkáních mrtvého zvířete může virus zůstat aktivní po dobu několika týdnů při 4°C, při nižších teplotách po dobu několika měsíců [11]. Fishbein [12] uvádí, že virus suspendovaný v 0,1% roztoku bovinního séralbuminu je při neutrálním pH inaktivován s poločasem 24 hodin při 4°C, 4 hodin při 40°C, 30 minut při 54°C a 30 sekund při 60°C. Vyschnutí virus ničí, musí se však jednat o důkladné vysušení a/nebo spolupůsobení vyšší teploty.

Pokusy, které byly prováděny ve Státním veterinárním ústavu v Liberci, ukazují následující: Z běžně vysušené kůže přibité na dveřích garáže při venkovní teplotě 15-20°C lze ještě po řadu dnů plně virulentní virus izolovat. Podobně, po vizuálním vyschnutí kapky suspenze bylo možno při teplotě 21°C prokázat aktivní virus ještě za 18 hodin. Souvisí to zřejmě s relativní vlhkostí, která je při 70% dostačující pro přežívání viru. Rovněž přítomnost bílkovin má jednoznačně protektivní charakter vůči fyzikálním a chemickým vlivům. [13].

Z uvedeného vyplývá, že přenos nepřímým kontaktem (majitel ošetřuje psa, který byl kousnut rabickou liškou) je teoreticky možný, jestliže sliny rabického zvířete ještě nestačily zaschnout. Nicméně pravděpodobnost přenosu infekce touto cestou je velmi malá: žádný případ v literatuře dosud nebyl popsán [7].

Profylaxe v případech nepřímé expozice je tedy indikována tehdy, jestliže současně platí, že (a) zvíře bylo prokázane nebo pravděpodobně rabické, (b) došlo k významné kontaminaci předmětu slinami zvířete (pravděpodobnost roste, jestliže zvíře útočí a kouše, naopak je minimální u hlodavců a zajíců), (c) porovnáním s výše uvedenými údaji lze předpokládat, že virus zůstal aktivní v době poranění člověka. Druh podané profylaxe pak lze odvodit ze zásad popsaných v tabulce č. 4.

Otázka č. 3: Lze v podmínkách ČR vyznačit rabies-free oblasti?

Statut rabies-free oblasti mají země, kde nebyl výskyt lyssy hlášen minimálně po dobu 4 let. V České republice se vzteklna objevila naposledy u tří lišek na Trutnovsku v dubnu 2002 a od té doby ne [14]. Podle dostupných informací se vzteklna již nevyskytuje v Rakousku a na většině území Německa, stále však hrozí zavlečení infekce ze sousedního Polska nebo Slovenska (<http://www.who-rabies-bulletin.org>) (viz obrázek č. 1).

Mezinárodní systém suveillance lyssy je ovšem založen na státním principu a nezabývá se detailnějším rozbohem výskytu infekce uvnitř jednotlivých zemí. Domníváme se, že je smysluplné a přípustné vyznačit v rámci ČR oblasti, kde výskyt vztekliny je možný nebo dokonce očekávatelný, a naopak oblasti, kde riziko výskytu je zanedbatelné. Náš konsensus se opírá o dva předpoklady: (1) Rabické zvíře v našich podmínkách nepřekoná delší vzdálenost. Jeho pohyb je vázán jednak rozsahem teritoria, jednak technickými a přírodními překážkami (frekventovanější silnice, oplocené pozemky, vodní toky a plochy). Radiotelemetrie rabických lišek prokázala na počátku nemoci zvýšenou pohyblivost, migrace však jen málo přesahovala hranice vlastního teritoria. Přesun mimo vlastní teritorium nepřekročil 20 km. Hranici 50 km proto považujeme za dostatečnou pro všechna poranění zvířaty v ČR. Výjimku z tohoto pravidla tvoří pokousání netopýrem (ten není při letu omezen a vítr ho může odnést na větší vzdálenost, viz též otázka č. 7) a pokousání vlkem zaběhnutým ze sousedních zemí (vlci mají podstatně větší akční radius než lišky). (2) Systém hlášení výskytu lyssy u zvířat zůstává spolehlivý. Vždy jsou vyšetřována všechna anamnesticky podezřelá zvířata a indikovaná zvířata, která exponovala člověka. Počty lišek vyšetřených za rok se pohybují mezi 5-6 tisíci, čímž je naplňováno kritérium WHO pro monitoring nákazy, tj. vyšetřit minimálně 8-10 lišek/100 km²/rok.

Statut "oblast s minimálním rizikem vztekliny" lze přiznat takové lokalitě uvnitř ČR, u níž po dobu 1 roku (12 měsíců) nebyl hlášen výskyt lyssy do vzdálenosti 50 km. V takto definovaných oblastech platí, že expozice II.-III. stupně, způsobená nevyšetřitelným zvířetem, zůstává indikací k profylaxi jen tehdy, jestliže zvíře jevílo známky nemoci nebo poruchy chování – viz tabulka č. 3. Výjimku tvoří kousnutí netopýrem nebo vlkem (profylaxi podáme vždy).

Oblasti do 50 km od hranic s Polskem a Slovenskem až do odvolání musí být považovány za oblasti s výskytem vztekliny.

Otázka č. 4: Jak řešit pokousání neznámým psem v oblasti s minimálním rizikem vztekliny (viz definice uvedená výše), jestliže k pokousání došlo v souvislosti s migrací osob (nádraží, festivaly, velká sportovní utkání)?

V těchto případech nelze správnou odpověď logicky odvodit, lze se pouze pokusit o vyslovení obecně akceptovatelného doporučení. Konsensuálně bylo přijato následující pravidlo:

Profylaxe nemusí být podána v případech, kdy zároveň platí čtyři podmínky:

- 1) Pes se nachází v doprovodu lidí nebo je zřejmé, že je v lidské péči (např. - je uvázaný před prodejnou); nejedná se tedy o toulavé, volně pobíhající zvíře.
- 2) Pes svým zjevem ani svým chováním nejeví známky nemoci.
- 3) Poranění lze hodnotit jako vyprovokované – viz tabulka č. 3.
- 4) Celková epizootická situace na území ČR nesvědčí pro aktuálně probíhající epizootii, čili z celostátního pohledu není stav zvýšeného rizika nákazy.

Otázka č. 5: Jak velké smí být prodlení mezi expozicí a zahájením profylaxe ?

Profylaxe by obecně měla být zahájena co nejdříve po expozici, zejména jednalo-li se o masivní expozici III. stupně. Odklad zahájení antirabické profylaxe je možno povolit, je-li poranění způsobeno zvířetem, které bude možno v nejbližší době zajistit a vyšetřit, a současně riziko přenosu vztekliny při poranění je hodnoceno jako nízké. Přehled „polehčujících okolností“, které podporují odklad, podává tabulka č. 5.

Zůstává otázkou, nakolik významná je lokalizace poranění. V informační databázi SÚKLu (AISLP) u hesla RABIPUR je uvedeno, že nebezpečí větší expozice existuje při pokousání v oblasti obličeje, hlavy, krku a rukou; totéž se traduje v naší literatuře [15]. Tento názor se snad opírá o hustší inervaci těchto oblastí. Naopak neobstojí představa, že poranění v oblasti hlavy či krku je významnější proto, že je spojeno s kratší inkubační dobou: Inkubační doba při poranění hlavy či krku je kratší jen proto, že virus nemusí putovat na dlouhou vzdálenost. Avšak prognóza onemocnění nezáleží na tom, jak dlouho virus putuje nervem. Když virus vnikne do nervu, je pacientův osud zpečetěn, bez ohledu na to, jak je nerv dlouhý – zastavit jeho šíření v nervové tkáni neumíme [1]. Veškerá profylaxe směřuje výhradně k zablokování viru ještě před dosažením nervu. To znamená, že vzdálenost místa poranění od CNS sama o sobě nemůže být prognosticky významná. Uvedené stanovisko nepřímou podporou i doporučení WHO a CDC, které neuvádějí lokalizaci poranění mezi faktory, které ovlivňují prognózu nebo doporučený postup profylaxe [5,16].

Doba, na kterou lze odklad profylaxe povolit, není v dostupné světové literatuře stanovena. Zajímavý je údaj z USA, kde obvyklá doba mezi expozicí a zahájením profylaxe činí 5 dní (!), aniž by tato skutečnost byla spojena se selháním profylaxe [17].

Konsensuálně byla přijata možnost povolit odklad profylaxe v délce 2 dnů, respektive 48 hodin. Je-li během uvedených 48 hodin zvíře vyšetřeno veterinářem a shledáno zdravým, profylaxe se odloží o další 4 dny, než skončí observace zvířete. Jakékoli projevy svědčící o možném onemocnění zvířete lysou jsou důvodem pro (1) okamžité zahájení profylaxe u pacienta, (2) utracení zvířete a vyšetření jeho mozku a prodloužené míchy na přítomnost rhabdoviru.

Pozn.: Podle platných předpisů [18] se v ČR veterinární prohlídka provádí první a pátý den a tento systém se v praxi osvědčuje [19]. Ve světové literatuře se však jednotně doporučuje 10-denní observace zvířete [1,3,7,10,16]. Příčinou tohoto rozporu je zřejmě opatrnost expertů WHO a CDC, kteří se snaží vytvářet pokyny s univerzální platností. Studie na psech a kočkách ukázaly, že vylučování viru do slin v naprosté většině případů začíná nejvýše 4-5 dnů před rozvojem klinických příznaků; to však s jistotou platí jen v Evropě. U několika mimoevropských izolátů viru byla popsána delší doba vylučování – až 13 dní [10,19].

Otázka č. 6: Do jaké doby po expozici má ještě smysl zahajovat profylaxi, jedná-li se o pozdě ohlášené poranění?

Inkubační doba lyssy se pohybuje v širokém rozmezí od 5 dní až po několik let [17]. U naprosté většiny případů se nemoc objeví mezi 20. a 80. dnem od expozice; později pravděpodobnost onemocnění klesá [3,7]. Inkubační doba delší než 90 dní byla zjištěna u 14% osob zemřelých na vzteklinu [3]. Při velmi dlouhé inkubační době se nicméně vždy vtírá otázka, zda onemocnění bylo skutečně důsledkem dávného poranění, anebo zda mezitím neproběhla ještě další expozice, které pacient nevěnoval pozornost a zapomněl na ni.

Doporučení CDC z r. 1999 udává: *“When a documented or likely exposure has occurred, postexposure prophylaxis is indicated regardless of the length of the delay”* [5]. Kdybychom přijali uvedený přístup, museli bychom se umět vyrovnat se situací, že kdokoli přijde do antirabického centra a bude žádat bezplatné očkování jen na základě prohlášení, že byl před lety kousnut neznámým psem nebo jiným zvířetem: oblast výskytu lyssy ještě před několika lety zahrnovala značnou část území ČR. Domníváme se, že u naprosté většiny případů je nebezpečí vzniku nemoci po uplynutí jednoho roku od expozice již menší než riziko z podání profylaxe, a její cena (benefit < risk + cost). Profylaxe po uplynutí 1 roku je indikována pouze u osob, které byly prokazatelně exponovány lysse nebo kde expozice byla vysoce pravděpodobná (expozice typu III, k níž došlo v lokalitě s výskytem lyssy, a přitom se nejednalo o vyprovokované poranění – viz tabulka č. 3).

Ještě komplikovanější je rozhodování o (ne)podání antiséra. Dovolujeme si předložit následující úvahu: Na myším modelu bylo prokázáno, že virus v nervových vláknech putuje centripetálně víceméně konstantní rychlostí 3 mm/hod [20], jiní autoři udávají rychlost 8-24 mm/den [12,17]. V každém případě platí, že po dosažení CNS se infekce během několika dnů rozšíří po celé mozkové neuronové síti. Pro dlouhou inkubační dobu za těchto okolností existuje jediné logické vysvětlení, a to dlouhodobá perzistence viru v místě vstupu do

organismu [1,11]. Tato perzistence může být založena například na pomalé replikaci viru ve svalových vláknech nebo na uvěznění viru ve vazivu tvořícím jizvu.

Jestliže do 90 dnů od expozice nedošlo k onemocnění, znamená to, že k infekci buďto vůbec nedošlo nebo virus perzistuje v místě vstupu. Pokud není důvod k obavám, že stav perzistence je aktuálně porušen – např. čerstvým zhmožděním staré rány, změnou imunitní odpovědi pacienta, proteokatabolismem apod., pak se můžeme domnívat, že bezprostřední riziko nemoci nehrozí – nebo aspoň není tak velké, aby vyvážilo riziko z podání antiséra. Pak stačí podat vakcínu, která zajistí rozvinutí imunitní odpovědi do 10-14 dnů. Hranice 90 dnů, kterou při této argumentaci používáme, je konsenzuální a byla přijata již na setkání primářů ve Skalském dvoře v r. 2002.

Jestliže od expozice uplynulo více než 90 dnů, pacient je zdrav a jizva po pokousání klidná, můžeme podat samotnou vakcínu. Jestliže od expozice uplynul 1 rok, není postexpoziční profylaxe nutná, pokud se nejedná o expozici s vysokou pravděpodobností přenosu.

Otázka č. 7: Jak postupovat při pokousání neznámým zvířetem v cizí zemi ?

O výskytu vztekliny v cizích zemích nejlépe informují webové stránky RABNET, které byly zřízeny pod patronací WHO. Nicméně jsou zde tři problémy: (1) Systém hlášení a vyhodnocování se o několik měsíců opoždí za skutečným stavem. (2) U mnohých rozvojových zemí jsou výchozí údaje neúplné a málo spolehlivé. (3) Výskyt vztekliny je sledován podle hlášení z jednotlivých států, nikoli podle přirozených geografických oblastí, které jediné kolerují s výskytem rezervoárových zvířat.

Z praktického hlediska mezi jednoznačné rabies-free oblasti patří ty, které jsou odděleny obtížně překonatelnou geografickou překážkou, obvykle mořem. Jako typický příklad je možno jmenovat Austrálii, Nový Zéland, Velkou Británii, Island, Japonsko nebo Taiwan. Ani vodní předěl o šířce desítek kilometrů však nemusí být dostatečný, jedná-li se o nákazu přenášenou létajícími živočichy. V Anglii a v Austrálii byl již zaznamenán ojedinělý výskyt vztekliny u netopýřů (viz obr. č. 1). Evropské netopýří rhabdoviry nejsou zcela totožné s lyssaviry, které běžně napadají šelmy, a dosud byly zaznány jen sporadické případy přenosu na ovce a kunu [32]. Pokud jde o mechanismus přenosu, zůstává zde řada otevřených otázek.

U kontinentálních států, jako je Řecko nebo Finsko, vždy existuje riziko, že vzteklina sem bude zavlečena z okolních zemí. Podobně jako u otázky č.3 doporučujeme i u rabies-free zemí nedůvěřovat poraněním, k nimž dojde v příhraničním pásmu. Protože údaje o výskytu lyssy v mnohých státech nejsou tak spolehlivé jako ve střední Evropě, doporučujeme šířku rizikového příhraničního pásma zdvojnásobit – t.j. 100 km oproti 50 km v ČR. Jestliže tedy např. v Bulharsku nebo v Makedonii zůstává lyssa endemická, zatímco Řecko patří mezi rabies-free státy, pak pokousání neznámou kočkou v Aténách lze ponechat bez profylaxe, avšak stejné poranění v Soluni by už nebylo možné bagatelizovat. Naopak, jestliže například víme, že ve Španělsku se lyssa vyskytuje jen na jeho malém území v severní Africe, nebudeme očkovat turistu, kterého pokousal pes v Barceloně. Čili jsou-li k dispozici pobornější údaje, řídíme se podle nich.

Doporučujeme akceptovat statut „rabies-free“ u těch zemí, které nesousedí s oblastmi, v nichž byla lyssa hlášena. Pokud rabies-free země sousedí se státem, kde se lyssa vyskytuje, doporučujeme území do 100 km od společné státní hranice považovat za nejisté. Při kousnutí netopýřem doporučujeme podat profylaxi vždy, t.j. i když k němu došlo v rabies-free státě.

Otázka č. 8: Jaký je význam preventivního očkování před cestou do zahraničí?

Pro indikaci preventivního očkování před cestou do zemí s endemickým výskytem lyssy byla v CDC vypracována následující kritéria [10]:

- U vyjíždějící osoby se předpokládá častý kontakt s divokými i domácími zvířaty, obvykle profesionálního charakteru (biologové pořádjící expedici, veterináři, pracovníci v živočišné výrobě apod.), nebo dlouhodobý pobyt v přírodě (turisté-baťůžkáři).
- Vyjíždějící osoba hodlá navštívit místa, kde potřebná léčebná péče není dostupná (návštěva odlehlých oblastí v rozvojových zemích).
- Pobyt delší než 1 měsíc při návštěvě zemí s vysokou prevalencí urbánní formy vztekliny (čím delší pobyt, tím větší pravděpodobnost kontaktu s rabickým zvířetem).

Jaká je spolehlivost preexpoziční profylaxe? Podle údajů výrobce byla imunogenicita přípravku Rabipur prokázána v klinických studiích provedených v Evropě, Severní Americe a Asii. Pokud se očkovací látka aplikovala podle doporučeného očkovacího schématu (ve dnech 0, 7, 21 nebo 28), bylo dosaženo odpovídajícího titru protilátek ($\geq 0,5$ IU/ml) v den 28 nebo dříve u 100% pacientů. V klinických studiích bylo dále prokázáno, že přetrvávání protilátek v titru $\geq 0,5$ IU /ml po 2 roky je běžné [21,22].

Na druhou stranu z materiálů CDC vyplývá, že preexpoziční vakcinace nemusí poskytovat stoprocentně spolehlivou ochranu [10]. Zřejmě záleží na délce trvání zahraniční cesty, přítomnosti různých stresujících vlivů během cesty, antigenních podnětech v cizím prostředí, případně i dalších faktorech. Preexpoziční profylaxe však rozhodně zkracuje nástup imunitní odpovědi a může chránit osoby vystavené malé virové náloži [10]. Pro dosažení jistoty má být tedy podána profylaxe po krvavém poranění způsobeném rabickým nebo pravděpodobně

rabickým zvířetem i u řádně očkovaných osob. Profylaxe je však mnohem jednodušší: není potřeba sérum a neuplynulo-li od očkování více než 12 měsíců, postačí jediná dávka vakcíny (viz otázka č. 13).

Preexpoziciční vakcinace u osob vyjíždějích do rizikových oblastí je doporučena, není však vymáhatečná a nehradí se ze standardního zdravotního pojištění. I když preexpoziciční vakcinace poskytuje vysoký stupeň ochrany, doporučuje se po expozici podat alespoň jednu dávku vakcíny jako booster.

B) Rozhodování, jaký způsob profylaxe v daném případě volit:

Otázka č. 9: U kterých poranění lze podat jen vakcínu, bez séra ?

Podání samotné vakcíny je indikováno dle doporučení WHO v následujících dvou případech:

- **Nekrvavý kontakt prostřednictvím porušeného kožního krytu** (expozice II. stupně).
- **Případy, kdy postižená osoba byla již dříve očkována proti lyse.** Podrobnosti jsou probrány v rámci otázky č. 13.

Konsenzuálně byly přijaty ještě tři další indikace:

- **Stav, kdy od expozice uplynulo více než 90 dnů a jizva po pokousání je klidná.** Argumentace je obsažena v komentáři u otázky č. 6.
- **Potřísnění sliznice nebo porušené kůže atenuovanou antirabickou vakcínou** určenou k perorálnímu očkování lišek. Vakcína obsahuje virus s podstatně sníženou patogenitou.
- **Případy, kdy riziko infekce člověka je hodnoceno jako velmi nízké, takže je srovnatelné nebo nižší než riziko podání antiséra.** Taková situace nastává nejčastěji při pokousání neznámým psem nebo kočkou v oblasti, která nemá "statut minimálního rizika" definovaný v otázce č. 3. Při posuzování rizika infekce hrají úlohu kritéria shrnutá v tabulce č. 5.

Otázka č. 10: Má být vakcinace ukončena 30. den nebo 90. den?

V antirabických centrech v ČR bylo donedávna zvykem podávat postexpoziciční profylaxi podle standardního časového plánu: 0., 3., 7., 14., 30. a 90. den [15,23]. Toto vakcinační schéma bylo doporučeno Světovou zdravotnickou organizací v r. 1977 na základě studií provedených v SRN a v Íránu. Pozdější studie uskutečněné v USA ukázaly, že i očkování pěti dávkami vakcíny je plně účinné a dostačující [5]. Navíc při aplikaci šesté dávky se zvyšuje frekvence nežádoucích reakcí [24]. Současná doporučení WHO a CDC uvádějí pouze schéma, které končí 30. den, respektive 28. den [5,16]; totéž lze nalézt ve velkých učebnicích [1,3,12].

V ČR jsou v současné době registrovány dvě antirabické vakcíny: RABIPUR fy Chiron-Behring, SRN, a VERORAB čili IMOVAX RABIES VERO fy Pasteur Mérieux, Francie. U obou je v informační databázi SÚKL (AISLP) uvedeno schéma obsahující šest dávek, přičemž poslední dávka odpovídající 90. dnu je označena jako booster. V příbalovém letáku VERORABu nicméně aplikace 90. den není zmíněna, a u RABIPURu je šalamounská formulace, že vakcína se podává "*if considered necessary, on day 90*".

Očkování se nadále provádí pouze pěti dávkami vakcíny; podání vakcíny 90. den není nutné.

Otázka č. 11: Je možné použít pro vakcinaci některé z alternativních schémat?

WHO uvádí kromě standardního schématu (tzv. Essenského) ještě tři alternativy, u nichž byla prokázána účinnost - viz tabulka č. 5. Tzv. Záhřebské schéma má proti standardnímu postupu výhodu v rychlejším nástupu účinku. Podle oficiálního vysvětlení je tohoto urychlení dosaženo tím, že očkovací látka podaná v nulový den do dvou různých lokalit aktivuje dvě různé skupiny lymfatických uzlin; efekt vakcíny je tak potencován. Již 7. den tak může být dosaženo koncentrace protilátek 0,5 IU/ml, která má ochranný účinek; spolehlivě je této koncentrace dosaženo 14. den [25]. To může být užitečné zejména v situaci, kdy pacient dostane jen vakcínu bez séra. Další možné uplatnění Záhřebského schématu spočívá v preexpoziciční vakcinaci u osob, které se octnou v časové tísní (např. musí zanedlouho cestovat do rizikové země). Naopak nevýhodou Záhřebského schématu může být poněkud kratší doba ochrany ve srovnání se standardním postupem.

Záhřebské schéma zatím nebylo možné používat, protože nebylo v ČR registrováno. T.č. však již registrační řízení probíhá (pouze pro přípravek RABIPUR) a předpokládá se, bude schváleno nejpozději do konce roku 2003.

Intradermální očkování jsou používána zejména v rozvojových zemích, kde je mnoho exponovaných osob a nedostatek vakcíny. Výhodou obou schémat popsanych v tabulce 5 je úspora očkovací látky, nevýhodou mohou být technické obtíže při odměřování přesného množství 0,1 ml a jeho přísně intradermální aplikace: v rukou méně zkušeného pracovníka může být efekt tohoto způsobu podávání dosti nespolehlivý. V podmínkách ČR se tato schémata nejeví jako přínosná a nejsou registrována – nelze je tedy používat.

Tzv. Záhřebské schéma bude možno používat u vakcíny RABIPUR po ukončení registračního období, t.j. během několika měsíců. U osob, kteé byly exponovány vzteklině v zahraničí a byla u nich zahájena vakcinace podle Záhřebského schématu, je legitimní pokračovat v očkování podle tohoto schématu i po jejich návratu do ČR.

Otázka č. 12: Jakou profylaxi podat gravidním ženám a osobám s poruchou imunity?

U gravidních žen se postupuje podle téhož schématu jako u ostatních osob [5]; jedná se o vitální indikaci. Kromě toho, ve studiích s 250 gravidními ženami, které se musely podrobit očkování, byla prokázána bezpečnost PCEC vakcíny (RABIPUR) [26].

U imunodeficientních pacientů se má podat sérum i při expozici II. stupně [27]. Dále se doporučuje ověřit si účinnost podané profylaxe vyšetřením hladiny protilátek po ukončení vakcinace a podle výsledku eventuelně pre- či postexpoziční vakcinační schéma doplnit další dávkou.

Spolehlivý ochranný účinek mají sérové protilátky v koncentraci 0,5 IU/ml a vyšší [1]. Nicméně po standardní aplikaci 20 IU homologního imunoglobulinu/kg hmotnosti dosáhne hladina protilátek pouze hodnoty 0,2-0,3 IU/ml [28]; přesto je efekt dostatečný. Vyjádří-li se koncentrace protilátek ve formě titru, pak ochranný účinek má titer 1:5 a více [5,7]. V ČR stanovuje hladiny protilátek pouze Národní referenční laboratoř pro lyssu ve Vratislavicích n. Nisou – telefonní kontakt: 482751578. Používají se testy RFFIT (rapid fluorescent focus inhibition test) a FAVN (fluorescent antibody virus neutralization).

Pozn.: Připomínáme, že ani u osob s poruchou imunity nesmí být při pasivní profylaxi překročena doporučená dávka séra. Nadbytek přenesených protilátek může utlumit nástup vlastní imunitní odpovědi!

Otázka č. 13: Jak postupovat při vakcinaci již dříve očkované osoby?

U osob bez zjevné poruchy imunity lze předpokládat, že plný ochranný účinek dříve podané vakcíny bude trvat po dobu 3 let; později se bude snižovat, ale stále ještě bude stačit v případě malé infekční nálože. Po postexpozičním podání další dávky vakcíny bude navíc protilátková odpověď velmi rychlá. Podle WHO i CDC není proto podání antirabického séra u těchto osob indikováno [5,16,27], i když se ojediněle vyskytly pochybnosti [28].

Ve věci vakcinačního režimu u těchto osob nepadají mezi odborníky shoda: Podle CDC v této indikaci stačí podat pouze dvě dávky vakcíny, v den 0 a v den 3; měl by být použit stejný druh vakcíny jako při předchozím pre- či postexpozičním očkování [1,3,5]. Přehled nejvýznamnějších očkovacích látek, které se používají ve světě, udává tabulka č. 7.

V informační databázi SÚKLu (AISLP) je pod heslem IMOVAX či VERORAB uvedeno, že pacient exponovaný vzteklině do roka od ukončení vakcinace má dostat 1 dávku jako booster, při pozdější expozici dostane 3 dávky (den 0, 3 a 7). U RABIPURu se podle téže databáze doporučuje podat do 1 roku od ukončení vakcinace 1 upomínací dávku; uplynulo-li 1-5 let, má dostat 2 dávky s rozmezím tří dnů; při značné expozici je nutné podat 1 dávku vakcíny navíc s odstupem 3 dnů. Uplynulo-li od dřívější vakcinace více než 5 let, má být pacient znovu plně očkován. Podobné doporučení obsahuje i domácí literatura [15].

Konsenzuálně byla přijata poslední uvedená varianta, která jediná umožňuje komplexnější posouzení konkrétního případu. Aplikují se tedy 1-3 upomínací dávky, podle doby uplynulé od vakcinace a masivnosti expozice. Při nejasnosti je možné doplnit vyšetření protilátek – viz otázka č. 12.

Otázka č. 14: Kdy podat homologní a kdy heterologní sérum ?

Do roku 2000 bylo v ČR k dispozici pouze koňské sérum (SERUM ANTIRABICUM PASTEUR). Poté, co jeho dovoz skončil, se v ČR začalo používat homologní, lidské sérum IMOGAM RABIES PASTEURIZED (výrobce Aventis Pasteur). Nyní je v registračním řízení i nová varianta antirabického koňského gamaglobulinu - přesněji jeho F(ab)₂ fragmenty, který vyrábí Aventis Pasteur pod názvem FAVIRAB.

Heterologní sérum je z principu zatíženo rizikem nežádoucích účinků při aplikaci alergikům (nikoli ve smyslu běžné pylové alergie, nýbrž alergie na zvířecí antigeny). Rovněž není garantována jeho bezpečnost pro použití u gravidních žen. Významnou nevýhodou FAVIRABu je i problém správného dávkování: Podle příbalového letáku má postižená osoba dostat 40 IU/kg hmotnosti, a tato dávka by neměla být překročena – jinak hrozí nebezpečí snížení účinku následně podané vakcíny. Avšak deklarované množství aktivní látky v jedné ampuli FAVIRABu á 5 ml není pevně určeno. Pohybuje se v širokém rozmezí 200-400 IU/ml, není tedy jasné, má-li se přípravek dávkovat 0,2 ml/kg nebo 0,1 ml/kg.

Z uvedených důvodů bylo přijato konsenzuální doporučení preferovat podávání homologního imunoglobulinu. Podání homologního imunoglobulinu je jednoznačně indikováno u alergiků (ve výše uvedeném smyslu), gravidních žen a také u dětí do 3 let. U ostatních osob lze připustit i podání přípravku FAVIRAB, vzhledem k podstatně nižší ceně a dobrým dosavadním zkušenostem s používáním heterologního séra.

Výbor Společnosti infekčního lékařství uvádí homologní antirabické sérum na seznamu přípravků, které by v malém množství měly být trvale k dispozici v celostátní pohotovostní zásobě vzácných život-zachraňujících léků. O zřízení této pohotovostní zásoby léků se vedou jednání s MZČR již několik let.

Pro úplnost uvádíme, že do budoucna existuje naděje na syntézu monoklonálních antirabických protilátek [29], které by byly bezpečné a přitom levnější než homologní globulin.

Otázka č. 15: Je možno podat sérum i poté, co byla zahájena vakcinace ?

Taková situace nastává nejčastěji u turistů vyjíždějících do rozvojových zemí, kde není k dispozici specifické antisérum. Podle doporučení CDC je možno podat sérum do 7. dne po zahájení vakcinace. Po 7. dnu začíná produkce vlastních protilátek a podání cizorodého séra po tomto datu může imunitní odpověď oslabit [5]. Podle příbalového letáku přípravku FAVIRAB je podání séra možné až do 8. dne od zahájení vakcinace. Tento údaj je pro nás jakožto české spotřebitele závazný. Do 8. dne je možno podat i IMOGAM – viz informační databáze SÚKLu (AISLP – SPC).

Antirabický imunoglobulin může být podán až do 8. dne po zahájení vakcinace. Nepodání imunoglobulinu pacientovi, který se dostaví až 8. den po zahájení vakcinace, však není chybou.

C) Rozhodování o kompetencích:

Otázka č. 16: Jaké případy by měli řešit odborníci v antirabických centrech a jaké mohou být svěřeny do kompetence lékařů první linie ?

Profylaxe lyssy u člověka je problematika spadající do sféry infekčního lékařství. Nicméně z praktického hlediska může být pro pacienta výhodné, aby některé jednoduché situace mohl řešit již lékař první linie. Pravděpodobně se to do jisté míry děje, zvláště tam, kde infekční oddělení s antirabickým centrem není v blízkém dosahu. Bohužel pracovníci antirabických center mají špatné zkušenosti s kompetentností lékařů první linie v této problematice: u lékařů první linie obvykle nejsou znalosti patogeneze vztekliny, zoologie a imunologie tak velké, aby umožnily solidní rozhodnutí.

V kompetenci lékařů první linie je možno ponechat pouze případy poranění způsobené známým (snadno vyšetřitelným) zvířetem. Všechny ostatní případy poranění musí řešit antirabická centra.

Tabulka 1: Otázky k zamyšlení

- 1) U většiny infekčních onemocnění je vztah mikro- a makroorganismu vybalancován tak, aby hostitel měl šanci se nákaze ubránit. V ideálním případě (z hlediska mikroorganismu) hostitel není infekcí postížen příliš těžce, takže může roznášet původce nákazy na další jedince. Virus vztekliny se však podle takových principů nechová. Onemocnění lyssou je vždy smrtelné, a platí to nejen pro člověka, ale i pro šelmy, které považujeme za rezervoárová zvířata. Znamená to, že virus vztekliny je dosud fylogeneticky mladý a málo adaptovaný na své hostitele? Nebo dosud neznáme některé důležité aspekty jeho patogenity a cirkulace v přírodě?
- 2) Jak se virus v populaci šelem udržuje? Období vylučování viru u šelem trvá jen krátce a virus se přenáší prakticky jen kousnutím. Nepřímý přenos (kontaminovanými předměty) se asi nijak významně neuplatňuje. Kdyby byla inkubační doba krátká, řekněme 1-2 týdny, pak by výskyt nemoci v nějaké lokalitě musel vést k rychlému rozšíření v populaci vnímavých zvířat a jejich následnému rychlému úhynu. Epidemie by se zastavila poté, co by koncentrace zvířat v krajině klesla natolik, že nemocní jedinci by nestačili nákazu předat dalším kusům. To by byl ale i konec viru. Je zřejmé, že tento model neplatí: rabdovirus nepůsobí explozivní decimující epizootie jako třeba virus myxomatózy u králíků. Možná, že právě dlouhá inkubační doba představuje důležitý adaptační mechanismus, který umožňuje roztažení epizootií do delšího časového intervalu a snadnější udržení viru v populaci. Některé indicie nasvědčují tomu, že inkubační doba lyssy u zvířat může výjimečně dosáhnout i několika let, podobně jako je tomu u člověka [31].
- 3) Není známo, jakým způsobem může virus po počátečním poranění perzistovat v organismu po dobu několika měsíců. Předpokládá se, že zůstává v místě vstupní brány [1]. Nicméně není vůbec jasné, jak vydrží v tkáni (podkožní? svalové?) plně vitální po řadu měsíců, aniž aktivuje imunitní systém a aniž vyvolá prokazatelné klinické nebo laboratorní projevy zánětu. Praktickými důsledky perzistence viru v organismu se zabývá otázka č. 6 v Konsensu.
- 4) Přestože vzteklinou je celkovým onemocněním, není spojena s virémií. S výjimkou primárního pomnožení zůstává virus skryt v nervové tkáni až do terminální fáze nemoci, kdy se z nervových zakončení dostává do sekretu, který produkují slinné žlázy. Proč se dostává právě jen do nich? Může být vylučován i jinými žlázami? Bohatě inervovány jsou například potní a apokrinní kožní žlázy, přesto však není známo, že by se někdo nakazil potem nemocného. V dostupné literatuře jsme nenalezli údaj, který by specifikoval, která ze slinných žláz je hlavním zdrojem viru. Klasická Bednářova učebnice anatomie popisuje mezi jednotlivými žlázami značné rozdíly: Příušní žlázy tvoří serózní sekret a sekrece je ekrinního typu. Naopak výměšek podjazykových žláz je mucinózní. Podčelistní žlázy a přední část podjazykové žlázy představují smíšený typ. Kdybychom věděli, z kterých žláz se virus vylučuje nejvíce, mohli bychom v těle vytipovat orgány s podobnou histologickou strukturou, u nichž by *per analogiam* bylo možno také předpokládat větší či menší sekreci viru při onemocnění. Nepřekvapuje, že virus byl u rabických zvířat izolován z pankreatu [11], neboť ten je utvářen velmi podobně jako slinné žlázy. Přesto trus rabických zvířat není infekční [7,10,17], snad proto, že virus je ničen agresivním prostředím uvnitř trávicího traktu. Může se například virus vylučovaný u netopýřů sekretem z nosohltanu nebo močí šířit na další jedince téhož druhu, anebo dokonce i na jiné teplokrevné obratlovce [32]?
- 5) Lyssa probíhá jako smrtící onemocnění, přestože virus nemá cytopatogenní účinky. Příznaky nemoci i samotná smrt je možná způsobena "pouhým" postupným zablokováním přenosu signálu na synapsích. Byla popsána částečná homologie mezi virovým glykoproteinem a některými hadími neurotoxiny, které působí na acetylcholinové receptory [1,11]. Jde tedy o funkční nervovou poruchu, která by – alespoň teoreticky – mohla být plně reverzibilní, podobně jako například botulismus ?

Tabulka 2. Kategorie zvířat podle rizikovosti přenosu vztekliny

Skupina	Velikost rizika	Zástupci	Indikace profylaxe, jde-li o nevyšetřitelné zvíře	Složky profylaxe
IV	vysoké	divoce žijící šelmy ^a , netopýři	ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy ^b nebo chování zvířete je neadekvátní	sérum + vakcína
III	malé	kopytníci, primáti a všichni ostatní savci mimo skupinu IV a II	ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy nebo chování zvířete je neadekvátní	při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, jinak obvykle stačí samotná vakcína ^c
II	minimální	hlodavci ^d , zajícovci, hmyzožravci	ano, jde-li o oblast s možným výskytem lyssy <u>a současně</u> neadekvátní chování zvířete ^e	při splnění obou podmínek: sérum + vakcína, v ostatních případech žádná profylaxe
I	žádné	ptáci, studenokrevní obratlovci	žádné	nic

^a u doma chovaných šelem (psi, kočky, fretky), lze postupovat zdrženlivěji – viz tabulka č. 4.

^b u netopýřů, vzhledem k tomu, že se jedná o létající savce schopné migrace na dlouhé vzdálenosti, neplatí standardní vymezení rabies-free oblastí – viz otázky č. 3 a 7.

^c podrobnosti viz otázka č. 9.

^d pokousání americkým lesním svištěm a bobrem se posuzuje jako poranění zvířetem III. skupiny .

^e tato situace je velmi málo pravděpodobná.

Tabulka 3: Kritéria pro posuzování chování zvířete

Okolnosti, které dovolují hodnotit kousnutí zvířetem jako normální (přiměřené, vyprovokované)
<ul style="list-style-type: none"> - člověk zvíře pronásleduje, zvíře nemá kam utéci - zvíře je překvapeno nečekanou blízkostí člověka (nerespektování útekové vzdálenosti) - zvíře, které se nachází v blízkosti člověka, je náhle vystrašeno prudkým pohybem, zvukem apod. - zvíře (samice) brání mláďata - zvíře reaguje na způsobenou bolest (šlápnutí, úder, ošetřování zraněného zvířete) - člověk zvíře krmí nebo hladí - u domácích zvířat (zvl. psi, kočky, opice): člověk v blízkosti zvířete pojídá potravu, po které zvíře touží - pouze u psů: rychlý pohyb (běh, jízda na kole apod.) v blízkosti psa nebo jeho teritoria (pes vyběhne ze zahrady a napadne cyklistu)

Pozn.: O tom, jaké příznaky u zvířete mohou být hodnoceny jako projev onemocnění nebo dokonce projev lyssy, rozhodne ve sporných případech konzultace s veterinářem.

Tabulka 4: Indikace postexpoziční profylaxe podle typu kontaktu (dle [16,30], upraveno)

Stupeň expozice	Typ kontaktu se zvířetem	Klinické projevy	Doporučená profylaxe
I.	dotek či krmení zvířete; olíznutí neporušené kůže	neporušená kůže	žádná
II.	kousnutí bez zřetelného porušení kůže; malé škrábnutí bez krváčení; olíznutí porušené kůže	ragády, eroze, ekzém, povrchní škrábance: po pokapání octem nebo citrónovou šťávou kůže pálí	vakcína
III.	krvavé poranění (kousnutí nebo škrábnutí); kontaminace sliznice slinou	krvavé poranění kůže; jde-li o expozici sliznice, může být sliznice zcela intaktní	sérum + vakcína

Pozn.: Kontakt s krví, močí nebo trusem zvířete neznamena expozici [7,10,17].

Tabulka 5: Argumenty pro snížení odhadu rizika při expozici lyssy

<ul style="list-style-type: none"> • jednalo se o domácí zvíře, které se netoulá samo v přírodě; • zvíře je podle údajů majitele očkováno alespoň 2 dávkami vakcíny [16]; • zvíře nejevilo známky neadekvátního chování – viz tabulka 2; • jednalo se o expozici II. stupně; • jednalo se o poškrábání a nikoli pokousání (riziko přenosu vztekliny při poškrábání je asi 50x nižší [17]); • pokousání či poškrábání bylo vedeno přes oděv, který pravděpodobně zachytil většinu slin; • rána byla ihned ošetřena <i>lege artis</i> (důkladné vymytí vodou a mýdlem nebo roztokem detergentu, poté aplikace jódové tinktury nebo 70% etanolu); riziko vztekliny lze takto snížit 10x [1]; • daná lokalita sice nesplňuje kritéria rabies-free oblasti, ale přesto epizootická situace může být hodnocena jako klidná.

Tabulka 6: Přehled možných postexpozičních vakcinačních schémat dle WHO [16]

	Standardní režim (tzv. Essenské schéma)	Tzv. Záhřebské schéma (2-1-1)	Intradermální režim 2-2-2-0-1-1	Intradermální režim 8-0-4-0-1-1
Charakteristika 1 dávky vakcíny	1 ml i.m.	1 ml i.m.	0,1-0,2 ml i.d.	0,1 ml i.d.
0. den	1x	2x ^a	2x ^a	8x ^a
3. den	1x	-	2x ^a	-
7. den	1x	1x	2x ^a	4x ^a
14. den	1x	-	-	-
21. den	-	1x	-	-
28. den	1x	-	1x	1x
90. den	-	-	1x	1x
Počet návštěv lékaře	5	3	5	4
Spotřeba vakcíny	5 ml	4 ml	< 2 ml ^b	< 1,5 ml ^b

^a vakcína se aplikuje na několik různých míst současně.

^b úspora vakcíny se uplatní tehdy, je-li očkováno více osob současně (po rozpuštění lyofilizovaného obsahu lahvičky musí být celý obsah spotřebován ihned nebo zničen).

Tabulka 7: Přehled užívaných očkovacích látek, podle [16,23]

Zkratka	Typ vakcíny	Přípravek	Výrobce
PCECV	purified chicken embryo cell vaccine	Rabipur TM	Chiron Behring, SRN
PVRV	purified vero cell vaccine	Verorab TM = Imovax Rabies vero TM	Pasteur Mérieux, Francie
HDCV	human diploid cell vaccine	Rabivac TM	Chiron Behring, SRN
PDEV	purified duck embryo vaccine	Lyssavac N TM	BernaBiotech, Švýcarsko

Na českém trhu je t.č. registrován jen přípravek RABIPUR a VERORAB. Výroba přípravku LYSSAVAC skončila v r. 2001, výroba přípravku RABIVAC je minimalizována.

Vakcíny typu HDCV jsou považovány za zlatý standard, k němuž se vztahuje účinnost ostatních přípravků – nicméně jejich spotřeba vzhledem k vyšším výrobním nákladům a tedy i vyšší ceně je velmi nízká.

Obrázek 1: Výskyt vztekliny v Evropě v 4. čtvrtletí 2002, podle posledních údajů WHO. (Zdroj: www.who-rabies-bulletin.org)

Literatura:

1. Bleck TP, Rupprecht CE. Rabies virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000 (5th ed): 1811-20.
2. Matouch O. Současná strategie antirabické vakcinace – stanovisko WHO. Zprávy CEM 2002; 11: 523-5.
3. Robinson P. Rabies. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases. Philadelphia: W.B.Saunders comp; 1992: 1269-77.
4. Childs JE, Colby L, Krebs JW, et al. Surveillance and spatiotemporal associations of rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1985-1994. J Wildl Dis 1997; 33: 20-7.
5. Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999; 48: 1-23.
6. Weinhold E, Scholz M: Versuche zur natürlichen Übertragung der Tollwutvirusinfektion bei Mäusen, Zbl Bakt Hyg, 1972; 222: 283-9.
7. Gibbons RV, Rupprecht C. Twelve common questions about human rabies and its prevention. Inf Dis Clin Pract 2000; 9: 202-7. (www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/professional/professi.htm)
8. Childs JE, Colby L, Krebs JW, et al. Surveillance and spatiotemporal associations of rabies in rodents and lagomorphs in the United States. J Wildl Dis 1997; 33: 20-7.
9. Celer V, Matouch O, Celer V Jr. Úloha drobných zemních savců v epidemiologii vztekliny. Epidemiol Mikrobiol Immunol 1994, 43: 124-6.
10. CDC – Rabies: Question and answer. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/>
11. Celer V, Celer V jr. Antigenní a biologické vlastnosti viru vztekliny. Klin mikrobiol inf lék 2001; 7: 152-7.
12. Fishbein DB, Bernard KW. Rabies virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1995 (4th ed): 1527-43.
13. Matouch O, a kol. Závěrečná zpráva výzkumné práce. Liberec, 1985.
14. Matouch O, Jaroš J. Diagnostika a výskyt vztekliny v ČR v roce 2002. Zprávy CEM 2003; 12: 84-5.
15. Šnelerová M, Chalupa P. Očkovací látky proti vzteklině a vakcinace lidí. Klin mikrobiol inf lék 2001; 7: 197-9.
16. WHO recommendation on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies. Geneva: World Health Organization; 1996. (www.who.int/emc-documents/rabies/whoemczoo966.pdf)
17. Fishbein DB, Robinson LE. Current Concepts: Rabies. N Engl J Med 1993; 329: 1632-8.
18. Mimořádné sdělení a pokyny pro veterinární organizace č. 9/85. Státní veterinární správa ČR, 1985. Určeno pro služební potřebu.
19. Matouch O. Patogeneza a klinické projevy lyssy u zvířat. Klin mikrobiol inf lék 2001; 7: 191-3.
20. Fekadu M, Baer GM. Recovery from clinical rabies of two dogs inoculated with a rabies virus strain from Ethiopia. Am J Vet Res 1980; 41: 1632-4. Cit. in [6].
21. Rabipur: Informace o přípravku (SPC). Chiron Behring, data on file.
22. Briggs DJ. Duration of antibody titres after rabies immunization. In: Lonai I (ed.): Rabies prevention. Current Situation in Southeast and Central Europe. Almere, the Netherlands, 1996: 9-11.
23. Kořínková M. Očkování proti vzteklině. Remedia 1996; 6: 288.
24. Weir E. Putting the bite on rabies. Can Med Assoc J 2002; 167: 781.
25. Baklajč Ž, v Hedenström M, Ljubičić M., et al. Rabipur[®] – a reliable vaccine for rabies protection. In: Lonai I (ed.): Rabies prevention. Current Situation in Southeast and Central Europe. Almere, the Netherlands, 1996: 55-8.
26. Fescharek R. Aspects of vaccine surveillance. In: Lonai I (ed.): Rabies prevention. Current Situation in Southeast and Central Europe. Almere, the Netherlands, 1996: 21-9.
27. Rabies. Fact Sheet No 99 (revised version). Geneva: World Health Organization; 2001. (www.who.int/inf-fs/en/fact099.html)
28. Berlin BS, Udawadia ZF, Fishbein DB, et al. Rabies. N Engl J Med 1994; 330: 1088-9.
29. Hanlon CA, Niezgoda M, Morrill PA, Rupprecht CE. The incurable wound revisited: progress in human rabies prevention? Vaccine 2001; 19: 2273-9.
30. Kämpel P, Matouch O. Preventivní a léčebný postup po poranění zvířetem. Trendy v medicíně 2001; 3: 27-30.
31. Matouch O, Jaroš J. Unexpected outbreak of rabies in a previously rabies-free area in the Czech Republic. Rabies Bull Eur 2000; 24: 10-14. (www.who-rabies-bulletin.org/q4_2000/4.2.html)
32. Ronshold L. A new case of European bat lyssavirus (EBL) infection in Danish sheep. Rabies Bull Eur 2002; 26: 15. (www.who-rabies-bulletin.org/q2_2002/4.2.html)