

Lysaviry

(Rabies and other lyssavirus diseases)

Warrell M J., Warrell D A.

Lancet, Vol. 363, 2004, č.9414, March 20, s. 959-969

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Rozsah škod, které vznikají následkem vztekliny u lidí, není pro nedostatky surveillance této smrtelné infekce známý. Krutá hydrofobie, hlavní příznak rabické encefalitídy, postihuje však každý rok desítky tisíc lidí. Nový objev enzootické lysavirové infekce netopýrů ve Velké Británii je ukázkou vzrůstající pozornosti, věnované rodu *Lyssavirus*. Jeho hlavní přenašeči jsou v různých geografických oblastech odlišní, takže zdravotní problémy vyvolávané lysaviry a jejich řešení se ve světě různí. Způsoby, jakými tyto neurotropní viry pronikají do nervového systému a vyhýbají se rozpoznání imunitním aparátem, se postupně daří objasnit například pomocí studia systému motorického transportu molekul. Dosud je však třeba vykonat mnoho práce na kontrole vztekliny u zvířat a na zajištění dostupné profylaxe vztekliny pro lidi na celém světě.

Již déle než tři tisíciletí je vzteklina jednou z nejlépe známých a obávaných nemocí lidí. Každý rok více než 10 milionů lidí, z nichž většina není očkovaná, prožívá po expozici zvířeti se suspektní lysou strastiplné očekávání. Zatím co onemocnění člověka lysou neumíme léčit, vzniku infekce lze spolehlivě zabránit. Ale rod lysavirů stále přináší nějaké překvapení. Roku 1996 a 1998 zemřely v Queenslandu (Austrálie) na vzteklinu dvě ženy po nákaze nově objeveným lysavirem netopýrů „Australian bat lyssavirus (ABLV)“. V roce 2002 zemřel ve Skotsku muž na infekci Evropským netopýřím lysavirem (EBLV). Je to důkaz, že po sto letech zdánlivé neexistence vztekliny ve Spojeném království, její enzootický výskyt zde trvá.

Smyslem této práce je ukázat nové poznatky, především o významu virů podobných viru vztekliny (rabies-like viry **RLV**) pro Evropu, dále uvést nové hypotézy o mechanismu pronikání viru do nervu, o jeho vlivu na funkci neuronů, o klinickém obrazu vztekliny a zejména o prevenci této fatální infekce kdekoliv na světě.

Rod *Lyssavirus*

Jednovláknitý RNA virus vztekliny byl první ze sedmi detekovaných genotypů lysavirů. Dalších šest RLV, s výjimkou netopýřního viru Lagos, vyvolává u lidí smrtelnou encefalitídu, klinicky se neliší od vztekliny. V poslední době se objevily zprávy o novém lysaviru Aravan, izolovaném od jednoho netopýra v Kyrgystanu a o viru Khujand od netopýra v Tadžikistanu.

EBLV ve Spojeném království

V Británii nebyl případ autochtoní lyssy hlášen asi sto let, ale roku 1996 byl na jihu Anglie v Newhaven nalezen netopýr *Myotis daubentonii*, infikovaný EBLV. Předpokládalo se, že netopýr byl importován z Evropy, protože zavlečení netopýrů vichry, nebo jejich přítomnost na lodích, je dobře známá. Avšak izolace EBLV z mláďete, pocházejícího z kolonie netopýrů usídlené v blízkosti Lankasterského kanálu na severozápadě Anglie v roce 2002, a úmrtí muže ze Skotska prokázalo, že EBLV v Británii zdomácněl. Všechny tři v Británii izolované kmeny patřily ke genotypu 2a EBLV. Původně virus asi pocházel z evropské pevniny a již léta patří na britských ostrovech k enzootickým virům. Změny

prevalence viru, chování lidí nebo ekologie netopýrů, mohly přispět k častější expozici lidí s EBLV.

Infekce EBLV u lidí

Vzteklina netopýrů je na pevninské Evropě potvrzena asi 50 let, ale známo je jen několik případů infekce lidí. Všichni nemocní měli příznaky klasické vztekliny. Bylo to děvče z Ukrajiny a další z Ruské federace, jedno bylo infikováno typem 1a EBLV, typizace u druhého případu nebyla provedena. Dále ve Finsku na infekci typem 2b EBLV zemřel jeden švýcarský zoolog, studující netopýry. Infekce typem 2a EBLV byla příčinou smrti vycpavače netopýrů ve Skotsku.

Závažnost EBLV

Hmyzožraví netopýři jsou v Evropě chráněni. Epidemiologická data závisí především na počtu vyšetřených netopýrů, ale ten je různých státech velmi rozdílný. V Nizozemí vyšetřili v osmdesátých letech 20.století stovky netopýrů, z nich asi 7 % mělo vzteklinu. Ale třeba v Belgii vyšetřili během 15 let jen 77 netopýrů, z nichž žádný nebyl infikován. Důvodem této nevalné surveillance infekce EBLV v Evropě může být fakt, že mnohem nebezpečnější je zde vzteklina lišek. Orální vakcinace lišek potlačila v západní Evropě epizoozii vztekliny, ale neuvažuje se o žádném očkování netopýrů a redukce počtu těchto chráněných zvířat nepřichází v úvahu. Kontrola EBLV je proto pokládána za neřešitelný problém, působící jen vysoké náklady na poexpoziční terapii, dlouho trávající obavy exponovaných osob a jen zřídka vedoucí ke smrti. Není také známá citlivost průkazu infekce EBLV imunofluorescenčním testem.

Vzteklina netopýrů v USA

Všechny lysaviry v Americe, včetně izolátů od netopýrů, patří ke genotypu 1. Ze 35 případů autochtonní vztekliny lidí, hlášených v USA během let 1958 až 2000, bylo 32 způsobeno kmeny lysavirů od hmyzožravých netopýrů. Celkem 26 pacientů popřelo pokousání netopýry, ač 12 bylo s nimi v přímém styku. Po roce 1990 zemřelo na encefalitidu vyvolanou netopýří variantou lysaviru 27 osob, ale jen dvě z nich uvedly poranění netopýrem.

Objevily se pochybnosti o tom, že dvě osoby z Texasu, s infekcí netopýří variantou lysaviru, se v padesátých letech nakazily inhalací viru za pobytu v jeskyních, v nichž žily velké kolonie mexických netopýrů *Tadarida brasiliensis mexicana*. I když byla pokusně prokázána možnost akvirace viru lidmi cestou N. olfactorius v jeskyních a při dvou laboratorních nehodách při inhalaci modifikovaného viru během přípravy vakcíny, nebyl hlášen žádný jiný případ úmrtí na netopýří vzteklinu u osob, které pobývaly v jeskyních s netopýry. Pravděpodobnější než inhalace se jeví perkutánní infekce, vzniklá po nepozorovaném poranění kůže. Virus nalézáný u některých druhů netopýrů může být nakažlivější po inokulaci do epidermis, neboť se rychleji replikuje v jiných než nervových buňkách a při nižších teplotách, než kmeny lysavirů od psů.

Je vzteklina chronickou nebo latentní infekcí zvířat ?

Nákaza virem vztekliny u všech druhů zpravidla vede k akutní, smrtelné nemoci, avšak rabické protilátky lze prokázat i u zdánlivě zdravých přenašečů vztekliny, včetně například skunků, lišek, hyen, šakalů, kaloňů, vampýrů, hmyzožravých netopýrů i domestikovaných psů v Etiopii.

Možnost nákazy vzteklinou od asymptomatického zvířete je nejasná. V Indii zjistili, že pes nemající rabické protilátky intermitentně vylučoval slinami virus vztekliny déle než 30 měsíců, ale o hodnověrnosti této zprávy se pochybuje. Ale v Etiopii opakovaně izolovali virus od 0, 5 % asymptomatických, přirozeně infikovaných psů a divoký („uliční“) virus vztekliny byl aspoň jednou zachycen u 0,3 % zdravých psů v Nigérii.

Seropozitivní vampýři mohou infekci přežít a možná jsou pak asymptomatickými nosiči viru vztekliny, než chybí pro to dostatek důkazů. Pokusy o experimentální navození chronické infekce se nezdařily. Zdánlivě zdravá zvířata mohou být nakažlivá v době prodromálních příznaků infekce.

Někteří netopýři, chycení ve volné přírodě, mají protilátky proti jiným rabies-like virům, ABLV (genotyp 7) a EBLV. Seropozitivní netopýři mohou přežít až 3 roky. Pomocí RT-PCR (polymerázové řetězové reakce s využitím reverzní transkriptázy) prokázali ve Španělsku RNA viru vztekliny ve slinách zdánlivě zdravých psů (u jednoho opakovaně), ale samotný virus nebyl izolován. Rabické protilátky mohou vzniknout po expozici viru aniž došlo k nákaze, ovšem nález RNA viru ve slinách je známkou infekce. Chronická infekce je charakterizována trvalou replikací viru, pojem nosičství viru vyjadřuje jeho přenosnost, asi následkem reaktivace dormantní nebo latentní infekce. V obou těchto případech může být vylučování viru občasné-intermitentní. Dosud však chybí důkazy o tom, že to platí i pro lysaviry. Přesto nelze vyloučit možnost opětovné cirkulace infekčního EBLV u dříve infikovaného netopýra.

Podobná zjištění byla učiněna u zdánlivě zdravých skvrnitých hyen v Serengeti, Tanzánie. Pokud jde o netopýry v Evropě, někteří mají rabické protilátky a pomocí PCR byla v jejich slinách detekována virová RNA, kultivace viru se však nezdařila. Lysavirová RNA byla občas prokázána v mozcích náhodně uhynulých hyen, ale ani v těchto případech se kultivace viru nezdařila. Nález rabických protilátek a lysavirové RNA nevedl k onemocnění vzteklinou, ani ke zkrácení života vyšetřených zvířat. Kmen lysaviru genotypu 1 nalezený u infikovaných hyen se lišil od jiných izolátů rabického viru v dané lokalitě. Z toho vědci vyvodili, že nákazu působí kmen viru málo patogenní pro uvedené hostitele.

Koncepce viru vztekliny s nízkou patogenitou připomíná „oulou fato“ typ vztekliny psů, který byl v subsaharské Africe pozorován začátkem dvacátého století. Virus je asi pro lidi méně nakažlivý než jiné rabické viry a působí hlavně paralytická onemocnění. Nález protilátek, ale jen vzácně izolace viru od zdravých psů v Africe naznačuje, že by typ oulou fato mohl v Africe stále cirkulovat.

Přehled rodu *Lyssavirus*

Genotyp	Virus	Zdroj	Výskyt
1	Rabies v.	Pes, liška, jezevec, netopýr aj.	Celý svět
2	Lagos [§]	Netopýři, kočky	Afrika (vzácný)
3	Mokola [§]	Rejsci, kočky	Afrika
4	Duvenhage	Hmyzožravý netopýr	Afrika (vzácný)
5	EBLV typu 1		
	- typ 1a	Hmyzožravý netopýr	Nizozemí ^{§§} , Dánsko, Německo, Polsko, Maďarsko, Ruská federace, Francie
	- typ 1b	Hmyzožravý netopýr	Nizozemí ^{§§} , Francie, Španělsko
6	EBLV typu 2		
	- typ 2a	Hmyzožravý netopýr	Nizozemí ^{§§} , Británie, Německo ^x , Ukrajina ^x
	- typ 2b	Hmyzožravý netopýr	Švýcarsko (Švýcar, který zemřel ve Finsku)
7	Australský v. netopýrů	Kaloni, netopýři	Austrálie, snad i Filipíny ^{xx}

[§] Rod Lysavirů se dělí na dvě skupiny. Do druhé patří viry Lagos a Mokola. Všechny ostatní patří do první skupiny, vyvolávající smrtící encefalitidu lidí, kdežto druhá skupina je méně patogenní. Ale v. Mokola byl asi původcem tří známých onemocnění lidí, včetně jednoho úmrtí na encefalitidu bez typických projevů vztekliny

^{§§} Situace v Nizozemí je neobvyklá tím, že jsou zde tři typy EBLV, včetně izolovaného typu 2a od *Myotis dasycneme*, který se v Británii nevyskytuje.

^x Jediný izolát

^{xx} Jen serologický průkaz přítomnosti

Patogeneze (zkráceno)

Při poranění vzteklým zvířetem dojde obvykle k inokulaci slin obsahujících virus do svalů a do podkoží. Jiné způsoby akvirace viru jsou zřídka. Během inkubace se virus může replikovat místně ve svalových buňkách, nebo se přímo váže na nervová zakončení. Jakmile pronikne o periferních nervů, putuje axoplasmou centripetálně. Po dosažení CNS dochází k velké replikaci viru ve stěnách neuronů. Virus pak přestupuje mezi buňkami cestou synapsí. Na počátku onemocnění, v době prvních známek dysfunkce neuronů, histopatologické změny jsou minimální. Centrifugální šíření viru z CNS do periferních nervových systémů vede v řadě tkání ke vzniku depozit viru. Ta lze najít ve svalech, v myokardu, v nadledvinkách, ledvinách, rohovce, pankreatu a v nervech kolem vlasových váčků. K velké produkci viru dochází hlavně ve slinných žlázách, odkud se virus slinami přenáší na jiné savce.

Replikace viru v příčně pruhovaných svalech na místě pokousání, ještě před proniknutím viru do nervové tkáně, může být příčinou dlouhé inkubace nemoci. U skunků prokázali antigen viru až za dva měsíce po inokulaci. V pokusech je virus brzy prokazatelný v zakončeních lokálních motorických nebo sensorických nervů, po potřísnění v epitelu. Do buněk proniká virus lysy adsorptivní endocytózou do endosomů.

Migrace viru probíhá podél periferních nervů do CNS rychlostí asi 50-100 mm za den. Virus se replikuje intraneuronálně, jak se šíří v CNS je však nejasné, zdá se, že prostupuje synapsí. Různé kmeny lysaviru mají odlišnou dynamiku šíření a průběh vyvolané infekce. Viry vztekliny psů se specificky replikují v neuronech, kdežto kmeny vztekliny netopýrů mohou infikovat také astrocyty.

U lidí mohou být projevy encefalitidy, ba i smrti na vzteklinu, provázeny jen drobnými histopatologickými změnami. Virus musí mít nějaký silný vliv na funkci infikovaných i některých neinfikovaných neuronů. Elektronoptické snímky neuronů infikovaných uličním kmenem viru vykazují jen nevelké abnormality buněčných organel neuronů. O dysfunkci neuronů při vzteklině zvířat svědčí malé změny na EEG. Selhání činnosti mozku a regulačních mechanismů může být následek odlišných funkcí neurotransmiterů. Podle jedné hypotézy dochází ke smrti následkem zkratu normálního přenosu nervových vzruchů při vzniku nových interneuronálních vazeb. Jiná hypotéza říká, že rozvrat metabolismu neuronů vede k vyčerpání metabolických zásob.

Virulence lysaviru je dána jeho glykoproteinovým obalem. Experimentálně byly nalezeny faktory zvyšující jeho virulenci. Patří mezi ně přítomnost zbytku argininu-333 mezi obalovými aminokyselinami, velmi malá povrchová exprese virového glykoproteinu na infikovaných buňkách a chybění jejich apoptózy až do terminálního stavu. K úzdavě z obvykle smrtelné rabické encefalitidy došlo jen u krysu po podání monoklonálních protilátek. Pokusy u zvířat prokázaly, že časné navození neutralizačních protilátek je základem úzdavy. Je provázeno inhibicí šíření viru mezi buňkami, redukcí exprese virového genu a brzkým rozvojem zánětlivých reakcí. Avšak podání protilátek v pozdějším stádiu infekce vede k rychlejšímu rozvoji nemoci. Při infekci člověka je důležité, že uzdravování je nevyhnutelně spojeno se ztrátou neuronů. Druhově specifické reakce na infekci lysaviry jsou důvodem, proč převod poznatků z pokusů u zvířat je na lidi nespolehlivý.

Klinický obraz

V klasické „zvířetě“ formě s hydrofobií a aerofobií je rabická encefalitida nezaměnitelná s jinou diagnózou. Za poslední dvě století se však ukázalo, že průběh infekce má řadu podob. Jedinou poměrně spolehlivou suspektní známkou prodromů lysy jsou lokální parestesie, obvykle svědění, v místě pokousání. Velmi často bývají vzácné paralytické formy vztekliny, nebo ojedinělé případy lehkých záchvatů či psychických poruch, mylně považovány za jiná onemocnění. Avšak u pacienta s akutní neuropsychickou nemocí, s anamnézou pobytu v oblasti endemického výskytu vztekliny během několika posledních měsíců či let, který

přízná pokousání domácím nebo divoce žijícím savcem, zejména masožravcem nebo netopýrem, je silné podezření na vzteklinu. Vzteklinu však v Americe postihla i osoby mající tak minimální styk s netopýry, že jej ani nezaznamenaly. Dosud nebyly nalezeny žádné odlišnosti nákazy různými genotypy lysavirů. Tito pacienti měli jak zuřivou, tak paralytickou nebo atypickou formu vztekliny.

Diagnostika encefalitidy při vzteklině

V méně zámožných státech je diagnóza vztekliny jen zřídka doložena laboratorními nálezy. Ale potvrzení dg vztekliny již za života pacienta ovlivňuje jak jeho ošetřování, tak chování příbuzných a personálu, zabrání zbytečnému vyšetřování a umožní charakterizaci viru. Běžně užívané testy mohou v krvi prokázat zmnožení neutrofilů. Nevelkou pleocytosu má však v prvním týdnu nemoci jen 60 % pacientů. Dg může vycházet z časné identifikace antigenu viru nebo jeho RNK, z časné izolace viru a u neočkovaných osob z průkazu protilátek.

Diagnostika vztekliny u lidí

Období nemoci	Cíl	Použité testy
Za živa		
Opakované biopsie vzorku kůže do stanovení dg	Detekce antigenu či RNK viru	IFA ve zmraženém vzorku, RT-PCR
Opakovaná vyšetření slin, slzí, likvoru do dg	Isolace viru	Tkáňová kultivace, inokulace sajícím myškám
Wyšetření séra	Průkaz RNK viru Detekce protilátek	RT-PCR U neočkov.* hned, u očkovaných 1.vzorek vyšetřit současně s druhým odebraným o pár dnů později
Wyšetření likvoru	Průkaz protilátek	Vyšetřit ihned spolu se sérem*
Po smrti - všechna výše uvedená vyšetření, ale nejdůležitější je vyšetření mozku		
Wyšetření dvou a více vzorků tkáně kmene mozku nebo mozečku, získaných hlubokými punkcemi **	Detekce antigenu Průkaz RNK viru	IFA v otisku mozkové tkáně RT-PCR
Retrospektivní dg	Isolace viru Detekce antigenu v tkáních fixovaných formalinem	Tkáňová kultivace, inokulace sajícím myškám Enzymatické metody

IFA= imunofluorescenční protilátky; RT-PCR = polymerázová řetězová reakce s využitím reverzní transkriptasy

* u neočkovaných pacientů se rabické protilátky zpravidla objevují ve 2. týdnu nemoci. Specifické IgM lze prokázat v séru a někdy v nízkých titrech i v likvoru, vždy však předchází průkazu IgG. Protilátky IgM byly také zjištěny při postvakcinační encefalitidě vzniklé po podání vakcíny z nervové tkáně. Vysoká koncentrace protilátek v likvoru je i u očkovaných považována za potvrzení dg vztekliny.

** punkce ze sekčního materiálu se odebírají dlouhými bioptickými jehlami, např. Vim-Silvermanovou jehlou. Nedoporučuje se vyšetřovat stěr s rohovky pro nespolehlivý výsledek a častý falešně negativní, nebo falešně pozitivní výsledek.

Přežití vztekliny

Od roku 1970 byly publikovány zprávy o pěti pacientech, kteří prý přežili rabickou encefalitidu. Všichni dostali krátce před začátkem nemoci některou vakcínu proti lyse, ale nikdo nedostal RIG (rabický imunoglobulin). Nebyl u nich prokázán ani virus, ani jeho antigen, vzorky byly odebrány v době přítomnosti neutralizačních protilátek. U všech pacientů byla dg vztekliny postavena na vysoké koncentraci protilátek v likvoru. Dnes je možné v takových případech potvrdit dg vztekliny průkazem RNA pomocí RT-PCR. Avšak u

pacientů očkovaných vakcínami z nervové tkáně je dg vztekliny obtížná proto, že postvakcinační encefalitida může vyvolávat stejné příznaky. Proto u tří pacientů, očkovaných vakcínami, připravovanými na tkáňových kulturách, by bylo vhodnější místo o „uzdravení“ hovořit o přežití s následky, protože u všech zůstalo těžké poškození funkcí CNS, snad následkem imunitní reakce.

Ošetřování nemocných

Letalita vztekliny je u neočkovaných osob 100 %. Přes četné snahy o zlepšení jejich osudu během posledních 30 let ani ošetřování na JIP nikdo z očkovaných nevyzdravěl bez závažných následků. Je možné jim prodloužit život, ale nastanou četné problémy. Ke zmírnění projevů agonie dostávají pacienti silná sedativa a analgetika. Vhodným preparátem je anestetikum Ketamin, ač jeho koncentrace v CNS je asi nedostatečná. Imunosupresiva ani antivirotika nepomáhají.

Do doby objevu nové, specifické terapie doporučuje se jen paliativní léčení. Pacientovi a jeho rodině se má sdělit, že i když intenzivní péče a terapie může prodloužit život, nelze u neočkovaných osob očekávat, že nemoc přežijí a že i dříve očkovaní pacienti budou mít doživotní těžké neurologické poškození.

Prevence

Vzhledem k nemožnosti léčby vztekliny je hlavním úkolem prevence této nákazy. Nejlepším způsobem kontroly vztekliny u lidí je eliminace této infekce mezi přenašeči-zvířaty. Více než 90 % případů vztekliny u lidí působí kmeny viru vztekliny, vyskytující se mezi domácími psy. Vzteklna u divoce žijících psů může být kontrolována jejich parenterální vakcínací, omezením jejich fertility a likvidací odpadků, kterými se živí. Očkování divoce žijících zvířat orální vakcínou s atenuovaným virem vztekliny, nebo rekombinantními vakcínami, prakticky eliminovalo vzteklinu lišek v západní Evropě. Vakcíny proti lyse, obsahující rekombinantu viru vztekliny a viru vakcínie, byly v Severní Americe užity k potlačení vztekliny mezi kojoty, liškami, mývaly a jinými vektory. Ve vývoji jsou další rekombinantní vakcíny. Byla hlášena jediná infekce člověka rekombinantou viru vztekliny a vakcínie ze zvířecí vakcíny a to u těhotné ženy s chronickou kožní nemocí- epidermolytickou hyperkeratózou. Přes velkou snahu se nedaří připravit vhodnou DNA vakcínu proti lyse.

Dosud není známý způsob kontroly vztekliny mezi málo dostupnými zvířaty, která jsou vektory této infekce, například hmyzožravými netopýry, kteří také mohou nakazit člověka. Vyhýbání se styku s netopýry, preexpoziční očkování a okamžitá poexpoziční terapie lidí, kteří mohli být exponováni nákaze, jsou jedinými možnostmi ochrany.

Profylaxe vztekliny u lidí

Vakcíny proti vzteklině

V USA a Anglii jsou dnes licensovány dvě vakcíny proti vzteklině. Je to vakcína vyráběná na lidských diploidních buňkách (HCDV; Imovax Rabies, *Aventis Pasteur, Lyon, Francie*) a purifikovaná vakcína připravovaná kuřecích zárodcích (PCECV; Rabipur, RabAvert, *Chiron Behring*). Obě jsou adjustovány v jednodávkových ampulkách o obsahu 1 ml. Široce nabízena je také purifikovaná vakcína připravovaná na Vero-buňkách (PVRV; Verorab, *Aventis Pasteur*) v jednodávkových ampulkách po 0,5 ml. V USA je také licensována adsorbovaná rabická vakcína (BioPort, Lansing, MI, USA).

Preexpoziční profylaxe

Nejspolehlivější ochranou před vzteklinou je preexpoziční imunizace. Není znám žádný případ úmrtí na vzteklinu u osoby, která byla očkována ještě před expozicí a po ní byla

přeočkována booster dávkou. U preexpozičně imunizovaných osob je postexpoziční imunizace mnohem jednodušší – dostanou dvě dávky vakcíny (den 0 a 3), RIG se nedává. Profylaxe je vhodná pro osoby s profesionálním rizikem nákazy vzteklinou a pro osoby odjíždějící do oblastí endemického výskytu této infekce, zejména v Asii a Africe.

Standardní postup profylaxe spočívá v nitrosvalovém podání tří dávek vakcíny připravené na tkáňové kultuře do m. deltoideus ve dnech 0, 7 a 28 (nebo 21). Přeočkování jednou dávkou po roce zvýší a prodlouží trvání hladiny protilátek. Frekvence revakcinací záleží na velikosti rizika nákazy a na dostatečné hladině neutralizačních protilátek. V USA doporučují lidem ve vysokém riziku nákazy (tj. laboratorním pracovníkům, kteří jsou ve styku s virem) dát si vyšetřit hladinu protilátek, nebo se nechat přeočkovat, každých 6 měsíců, jiným osobám s častým rizikem (např. někteří myslivci) stejný postup ve dvouletých intervalech. Naopak, nepovažuje se nutné přeočkovávat turisty a jiné osoby s malým rizikem nákazy. Protilátková odpověď na přeočkování rabickou vakcínou je po expozici okamžitá a její rychlost je asi při postexpoziční imunizaci mnohem důležitější, než aktuálně dosažená hladina protilátek. Znamky imunity trvají 5-10 let. V jedné studii zjistili pokles hladiny u 3,5 % očkovaných, ale na přeočkování také reagovali, i když nižší hladinou protilátek než ostatní. To odpovídá zjištění Kuwerta a spol. o „slabých respondentech“ s nižší a pozdější tvorbou protilátek. Při nálezů neutralizačních protilátek je možné upustit od přeočkování.

Tzv. úsporný preexpoziční režim imunizace, doporučený SZO, vyzkoušený a dříve užívaný v USA, spočívá v nitrokožní aplikaci 0,1 ml vakcíny ve dnech 0, 7 a 28 (21). Tento postup nemohou výrobci doporučit, protože vyrábějí jen ampulky po 1 ml, které neodpovídají přísným pokynům pro vícedávkové balení vakcíny.

Poexpoziční ošetření

Virus vztekliny, přítomný ve slinách zvířat, může proniknout poraněnou kůží nebo sliznicí a infikovat tkáň. Neporaněná kůže průnik viru neumožňuje, ale drobné poranění způsobené netopýrem může vést k nákaze. Jiné možnosti infekce jsou vzácné. Úmrtnost na vzteklinu při neošetřeném poranění, způsobeném prokazatelně vzteklým psem, dosáhla v Indii 35-57 %. Pravděpodobnost infekce stoupá se závažností expozice tj při pokousání na hlavě, krku nebo rukou, také při mnohočetném, nebo hlubokém pokousání.

Moderní poexpoziční ošetření je velmi úspěšné. Jeho optimální provedení jen výjimečně nezabrání rozvoji nákazy. V řadě případů však kompletní ošetření není zahájeno již ve dnu poranění. Zvláště po závažné expozici je rozhodující včasná pasivní a aktivní antirabická imunizace. Předpokládá se, že může neutralizovat, nebo inaktivovat virus dokud je ještě v ráně, dříve než pronikne do nervového systému, v němž je už chráněn před imunitní reakcí. Poexpoziční ošetření při podezření na poranění rabickým zvířetem je proto velmi naléhavé, i když byl pacient poraněn před několika měsíci. Rozhodnutí o rozsahu poexpozičního ošetření spočívá na individuálním vyhodnocení pravděpodobnosti infekce u každého pacienta, daném okolnostmi expozice, útočícím zvířetem a výsledky laboratorních testů.

V pokusech bylo prokázáno, že důkladné vymývání ran infikovaných virem vztekliny mýdlem a vodou může zvýšit podíl přežívajících o 50 %. Bohužel toto levné a téměř vždy dostupné ošetření není zpravidla provedeno. Doporučuje se také aplikovat na vymytou ránu virucidní preparát obsahující jód nebo alkohol, a nezapomenout na antibakteriální terapii.

Standardně se nitrosvalově do deltoideu podává pět dávek vakcíny ve dnech 0,3,7,14 a 28. Dětem je možné injekce podat do anterolaterální strany stehna, ne však do hýždí. Poměrně časté jsou nespecifické reakce v místě vpichu, ale po podání vakcín připravovaných na tkáňových kulturách se neurologické komplikace objevují velice zřídka.

Pasivní imunizace lidským imunoglobinem proti vzteklině (RIG) snižuje při těžkých poraněních úmrtnost, ale mnoholetá klinická zkušenost naznačuje, že aplikace RIG při menší expozici (jedno kousnutí do končetiny) není tak úspěšná, jako při závažnějším poranění. Při

pasivní imunizaci co nejdříve po poranění infiltrujeme sérem celé okolí rány. RIG je značně drahý a bývá ho nedostatek, takže se zkouší i jiné preparáty, včetně směsi specifických monoklonálních protilátek.

Efekt poexpozicičního ošetření záleží na okamžitém a komplexním využití všech tří složek doporučeného postupu (vymytí rány s její desinfekcí, podání vakcíny, případně i RIG), dále na imunitní reakci pacienta a na citlivosti infikujícího viru na postvakcinační imunitu. Ač teoreticky lze napravit pozdní ošetření a jeho nedostatky, fatální je vždy imunosuprese, vyvolaná podáváním léků nebo jinou chronickou nemocí (např. cirhózy). U HIV-pozitivních pacientů s nízkým počtem lymfocytů CD4 je protilátková reakce na aplikaci rabické vakcíny velice slabá, nebo zcela chybí. U těchto pacientů byla navržena dvakrát vyšší dávka vakcíny, ale s ohledem na nedostatek důkazů se doporučuje využít postupu, vyvolávajícího nejlepší imunoreakci na podání vakcíny, tj. její intradermální aplikaci do několika míst v prvním dnu ošetření.

Nejsou důkazy menší účinnosti rabických vakcín proti lysavirům 1. genotypu, avšak výsledky testů jejich protekční ochrany proti EBLV nejsou jednotné, zejména při použití antigenů z různých kmenů virů. Ač některé experimenty u zvířat a sérologická odpověď u lidí vykázaly nedobré výsledky s viry ve vakcínách pro lidi proti EBLV typu 1, vakcína HCDV chránila myši před infekcí EBLV typu 1 a částečně i před EBLV typu 2b. Některé dobrovolně očkované osoby měly protilátky proti EBLV typu 1 a měly i známky specifické buněčné imunity vůči EBLV.

Komerčně vyráběný RIG sice nechránil myši před čelendží EBLV typu 1, ale virus neutralizoval. V současnosti podstupují stovky osob pokousaných netopýry, u části z nichž byla prokázána pozitivita EBLV, postexpoziciční očkování. U nikoho nevznikla encefalitida, vyvolaná EBLV. I když současné vakcíny a RIG asi méně chrání před EBLV než před lysaviry typu 1, nemáme jinou možnost jejich ochrany. Tato nejistota zvyšuje význam preexpozicičního očkování a naléhavost poexpozicičního ošetření každé osoby exponované lysavirům.

Profylaxe vztekliny v méně vyvinutých zemích

Výše doporučený postup profylaxe platí pro celý svět, ale je neuskutečnitelný tam, kde na něj nemají finance, kde nelze získat potřebné preparáty, nebo kde jsou zdravotnická zařízení daleko. Roku 2001 nemělo v Jižní Africe 26 % rabických center na skladě vakcínu a 53 % nemělo RIG. Jen v Asii provádí každý rok poexpoziciční ošetření u více než 7 milionů pacientů, při čemž nejvyšší podíl (766 ošetření/100.000 obyvatel a rok) je ve Vietnamu. Tyto počty naznačují možnou příčinu častých a dlouhodobých obav postižených osob a jejich rodin, v řadě případů provázených finančními problémy na vakcinaci. I když v Číně, Thajsku, na Srí Lance a Filipínách se dnes užívají pouze rabické vakcíny připravované z tkáňových kultur viru, jinde ještě stále aplikují vakcíny produkované na nervových tkáních. Neurologické komplikace po očkování těmito vakcínami vznikají asi u 1 ze 200 očkovaných Sempleho vakcínou, vyráběnou z mozkové tkáně ovcí.

Díky převodu technologie od firmy Chiron se nyní v Indii začala úspěšně vyrábět i exportovat PCECV vakcína Rabipur. Ke snížení velmi vysoké ceny tkáňových vakcín byla vypracována hospodárnější poexpoziciční imunizace. Spočívá ve dvou postupech intradermální aplikace vakcíny na několik míst těla. Tyto postupy nyní doporučuje také SZO. Při nich je zapotřebí jen 40 % množství vakcíny nutného ke standardní intramuskulární vakcinaci.

Jeden spočívá ve frakcionovaném podání ampule vakcíny (1,0 ml). Ve dnu 0 se vpraví do osmi míst kůže, tj. asi po 0,1 ml PCECV nebo HDCV na jedno místo. Sedmého dne se i.d. aplikují na čtyři místa dávky po 0,1 ml a ve 28. a 91. dnu se podává 0,1 ml vakcíny jen na jedno místo. Obdobné údaje o očkování vakcínou PVRV, adjustovanou do ampulí o obsahu

0,5 ml, chybí. Ač rovnocenná dávka této vakcíny by měla být 0,05 ml/místo, v nedávno publikované studii podávali 0,1 ml vakcíny PVRV.

Druhý postup i.d. vakcinace při poexpoziční imunizaci je často užíván v různých oblastech Asie, kde obvykle bývá dostupný RIG. Postup je vypracován pro vakcínu PVRV a dávku 0,1 ml/místo. Použije-li se jiná rabická vakcína (1,0 ml), podávají se dávky po 0,2 ml. Očkuje se ve dnech 0,3 a 7 jednou dávkou na dvě místa. Ve dnech 28. a 91. se podá jedna intradermální dávka.

Oba postupy vyžadují stejné množství vakcíny, ale srovnávací studie ukázala, že první postup s osmi místy podání vakcíny navodí vždy od 7. dne dále signifikantně vyšší hladinu neutralizačních protilátek, než druhý postup se dvěma dávkami. To je důležité v situaci, kdy není k dispozici RIG.

Další snížení nákladů při druhém postupu může vzniknout, jestliže místo doporučené dávky 0,2 ml PCECV na jedno místo se i.d. podá jen dávka 0,1 ml. Ve srovnání se standardní nitrokožní imunizací je v tomto případě pravděpodobnost ochrany menší, zvláště po závažné expozici nákaze.

Lidský RIG je neobyčejně drahý, ale v hospodářsky slabších státech může být k dispozici koňský RIG. Pouze méně než 2 % ze všech vakcinovaných pacientů dostává také RIG. Tento malý podíl pasivně imunizovaných, spolu s vysokou prevalencí HIV a AIDS, přispívá k malé účinnosti poexpoziční imunizace u některých pacientů.

Pohled do budoucnosti

Největším problémem celosvětové kontroly vztekliny je rozsáhlá epizootie vztekliny psů v Asii a Africe. Kontrole brání nepochopení odlišné ekologie této infekce. Dnešní iniciativy SZO v Asii mohou poskytnout údaje potřebné k okamžitému zavedení potenciálně velmi účinných metod kontroly vztekliny psů a také k zajištění bezpečnější a vhodnější profylaxe vztekliny u lidí.

Evropa usiluje o prohloubení surveillance, která by poskytla podrobnější obraz infekce EBLV. Stanovení velikosti nebezpečí při expozici člověka vyžaduje hlubší znalosti o nakažlivosti netopýrů, u nichž se neprokáže vylučování viru, ale mají RNA lysavirů.

Dnešní rychlý pokrok objasňování transportu lysavirů neurony a jejich vlivu na synapse může ukázat jakým způsobem se šíří do mozku a v něm. Další poznatky o působení lysavirů na expresi genů buněk hostitele mohou napomoci k odstranění záhad patogeneze vztekliny na molekulární úrovni. Každá inovace metod prevence a účinné terapie závisí na výsledcích těchto výzkumů. Zatím by měly být mnohem častěji využívány v rozvojových zemích vysoce imunogenní ekonomické postupy intradermální aplikace výborné rabické vakcíny pro lidi, připravované na tkáňových kulturách, a nahradit tak vakcíny vyráběné z nervových tkání. Tuto změnu SZO naléhavě doporučuje. Současně vyvíjené nové preparáty s obsahem monoklonálních protilátek proti lysavirům jsou reakcí na celosvětový nedostatek RIG,

Lysaviry jsou původci nesprávně diagnostikovaných případů nemoci, jsou však možnosti jak tento stav změnit, je jen třeba jich využít.

141 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele: Účinnost i.d. podání vakcíny závisí na skutečné aplikaci do epidermu, nikoli do podkoží. K aplikaci jsou nutné vhodné jehly a stříkačky (tuberkulínky), v poslední řadě i pracovník se zkušeností s i.d. podáváním preparátů.