

Načrt pripravljenosti na pojav virusa Zika v Sloveniji

Predlog delovne skupine

NAČRT PRIPRAVLJENOSTI NA POJAV VIRUSA ZIKA V SLOVENIJI

Predlog delovne skupine

Ljubljana, februar 2019

Originalni naslov: Načrt pripravljenosti na pojav virusa Zika v Sloveniji

Urednica: Maja Sočan

Avtorji/-ice (po abecednem vrstnem redu): Danica Avsec, Tatjana Avšič – Županc, Milena Radoha Bergoč, Petra Čebašek, Andreja Čufar, Darja Duh, Gorazd Čebulc, Vesna Fabjan-Vodušek, Tanja Fatur, Katja Kalan, Nataša Knap Gašper, Miša Korva, Tadeja Kotar, Snežna Levičnik-Stežinar, Milan Lovrec, Polonca Mali, Lucija Perharič, Miroslav Petrovec, Maja Sevljak-Jurjevec, Maja Sočan, Franc Strle, Maja Šubelj, Vesna Ternifi, Tomi Trilar, Nataša Tul Mandič, Gijsbertus Mattheus van der Geest, Mitja Vrdelja, Jasna Zver.

Izdajatelj: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Spletni dostop: www.nijz.si

Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2019

KAZALO VSEBINE

1	IZHODIŠČA IN NAMEN NAČRTA PRIPRAVLJENOSTI NA POJAV VIRUSA ZIKA	6
2	OKUŽBA Z VIRUSOM ZIKA	8
2.1	VIROLOŠKE ZNAČILNOSTI.....	9
2.2	RAZŠIRJENOST VIRUSA ZIKA	10
2.3	NAČINI PRENOSA VIRUSA ZIKA	13
2.3.1	Fizikalne lastnosti in inaktivacija	13
2.3.2	Vbod okuženega komarja	13
2.3.3	Prenos iz matere na plod.....	14
2.3.4	Spolni prenos	16
2.3.5	Prenos preko darovane krvi, komponent krvi, tkiv in organov	18
2.3.6	Drugi redki načini prenosa.....	23
2.4	KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE.....	24
2.5	NEVROLOŠKI ZAPLETI.....	25
2.6	OKUŽBA V NOSEČNOSTI	25
2.7	MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA	26
2.7.1	Izolacija virusa.....	26
2.7.2	Dokaz virusne nukleinske kisline.....	26
2.7.3	Serološka diagnostika.....	26
2.7.4	Diagnostika za presejanje SoHO darovalcev/donacij	29
3	JAVNO–ZDRAVSTVENI ODZIV NA POJAV VIRUSA ZIKA	38
3.1	ZGODNJA PREPOZNAVA IN OCENA TVEGANJA	38
3.2	EPIDEMIOLOŠKO SPREMLJANJE	40
3.2.1	Spremljanje okužb z virusom Zika.....	40
3.2.2	Spremljanje nosečnic, okuženih z virusom Zika.....	42
3.2.3	Spremljanje novorojenčkov z mikrocefalijo in drugimi nevrološki okvarami	43
3.2.4	Spremljanje nevroloških zapletov okužbe z virusom Zika	43
3.2.5	Mikrobiološka diagnostika okužb z virusom Zika	44
3.2.6	Monitoring tujerodnih komarjev v Sloveniji.....	45
3.3	JAVNO ZDRAVSTVENI UKREPI	45
3.3.1	Obveščanje in komunikacija z javnostmi	46
3.3.2	Skrb za varnost krvi, komponent krvi, tkiv in organov	46
3.3.3	Dezinsekcija – uporaba adulticidov in larvicidov v zunajem okolju	59
4	FAZE NAČRTA PRIPRAVLJENOSTI NA POJAV VIRUSA ZIKA SLOVENIJI	71
4.1	FAZE NAČRTA PRIPRAVLJENOSTI.....	71
5	PRILOGE	80
	PRILOGA 1. OBVESTILO ZA SPLOŠNO JAVNOST.....	80
	PRILOGA 2. DEFINICIJA ZA NAMENE PRIJAVE	84
	PRILOGA 3. NAVODILA ZA ODVZEM KUŽNIN IN IZBIRA TESTA	86
	PRILOGA 4. NAVODILA ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE	88
	PRILOGA 5. VPRAŠALNIK ZA BOLNIKE, OKUŽENE Z VIRUSOM ZIKA.....	92
	PRILOGA 6. PREDLOG FINANČNE STRUKTURE MONITORINGA (V EVRIH)	95

PRILOGA 7. UKREPI ZA ZMANJŠANJE ŠTEVILA KOMARJEV	96
PRILOGA 8. KOMUNIKACIJA	96
PRILOGA 9. SEZNAM OSEB, ZADOLŽENIH ZA KOMUNICIRANJE	103
PRILOGA 10. VPRAŠALNIK ZA KRVODAJALCA	105

1 IZHODIŠČA IN NAMEN NAČRTA PRIPRAVLJENOSTI NA POJAV VIRUSA ZIKA

(Sočan M.)

Naglo širjenje virusa Zika (ZIKV) v Južni in Centralni Ameriki je vzbudilo skrb posebno zaradi sočasnega pojava povečanega števila novorojenčkov z mikrocefalijo. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je širjenje ZIKV in njegov vpliv na zdravje ljudi prepoznala kot dogodek mednarodnih razsežnosti, ki predstavlja resno tveganje za javno zdravje. Februarja 2016, ko so se okužbe z ZIKV naglo širile znotraj držav v obeh Amerikah, kjer je prisoten komar vrste *Aedes*, in ko je bila ugotovljena potencialna povezava med mikrocefalijo in ostalimi nevrološki motnjami je generalna direktorica SZO Dr. Margaret Chan pojav okužb z ZIKV razglasila za javno-zdravstveno grožnjo mednarodnega pomena (angl. *Public Health Emergency of International Concern – PHEIC*). Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC*) je februarja 2016 izdal akcijski načrt pripravljenosti na pojav ZIKV – *Zika Virus Disease Epidemic – ECDC Preparedness Action Plan*. ECDC pripravlja izhodišča in priporočila za pripravo nacionalnih načrtov pripravljenosti na širjenje ZIKV. Z namenom, da se izboljša pripravljenost držav članic in drugih držav Evrope, je bilo organizirano srečanje – *Zika virus infection and review of surveillance and control measures* na *Institute Veille Sanitaire* v Parizu aprila 2016. Na srečanju je bilo ponovno izraženo pričakovanje, da države, ki še nimajo izdelanih načrtov pripravljenosti na širjenje ZIKV, čimprej pristopijo k delu. 18. novembra 2016 je bil Odbor SZO za pripravljenost in odzivanje na grožnje (angl. *WHO Emergency Committee*) mnenja, da ZIKV in njegove posledice še vedno predstavljajo velik in trajen javno-zdravstveni izziv, ki zahteva intenzivno ukrepanje, vendar pa nič več ne predstavljajo PHEIC v okviru Mednarodnega Zdravstvenega Pravilnika (angl. *International Health Regulations – IHR*). Na osnovi tega sklepa je generalna direktorica SZO razglasila konec PHEIC za ZIKV bolezen.

Verjetnost, da se bo ZIKV širil v državah EU/EEA, je majhna. Evropejci potujejo v države, kjer je širjenje ZIKV intenzivno in zato obstaja možnost, da bodo virus zanesli v domače okolje, kjer je prisoten kompetenten prenašalec tigrasti komar (*Aedes albopictus*). Od 2015 do 15. decembra 2016 je o prenosu ZIKV preko komarja poročalo 71 držav in teritorijev iz vsega sveta. Od februarja 2016 do 14. decembra 2016 je 13 držav ali teritorijev poročalo o dokazu prenosa ZIKV s človeka na človeka, verjetno preko spolnega prenosa. O lokalnih prenosih preko komarja so poročali iz Floride in Teksasa v ZDA. Od junija 2015 je 21 držav EU/EEA (Avstrija, Belgija, Češka Republika, Danska, Finska, Francija, Nemčija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Luksemburg, Malta, Nizozemska, Norveška, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska, Združeno Kraljestvo) poročalo o 2 043 importiranih primerih okužb z ZIKV pri potnikih v Evropski sistem za epidemiološko spremljanje (angl. *European Surveillance System*

– TESSy). V enakem obdobju je 9 EU/EEA držav članic poročalo o 100 importiranih primerih ZIKV okužbe pri nosečnicah. Do 14. decembra 2016 je 29 držav ali teritorijev poročalo o mikrocefaliji in ostalih malformacijah centralnega živčnega sistema (angl. *central nervous system* – CNS) pri novorojenčkih, ki so bile potencialno povezane z ZIKV okužbo. Brazilija je poročalo o največjem številu primerov. Do 14. decembra 2016 je 20 držav ali teritorijev poročalo o GBS, ki so bili potencialno povezani z ZIKV okužbo. Vnos virusa v EU je bil najbolj verjetno preko okuženih potnikov, ki so se vrnili s prizadetih območij. Več dejavnikov je verjetno pospešilo širjenje ZIKV okužbe iz prizadetih držav v kontinentalno EU: imunološko naivna populacija, pogosto pojavljanje asimptomatskih primerov, prisotnost kompetentnega vektorja, vedno bolj ugodni klimatski pogoji v nekaterih državah članicah in visoko mobilne populacije. Do sedaj ni bilo dokaza o prenosu z ZIKV okuženih komarjev preko letalskega prevoza kot je to dokazano v primeru malarije. Tveganje za vnos z ZIKV okuženih komarjev ali prenos arbovirusnih okužb znotraj kabin letala je nizko. SZO je izdala specifične smernice in priporočila za dezinfekcijo letal (Vir: http://www.who.int/ihr/ports_airports/zika-aircraft-disinsection/en/).

Tveganje za avtohtoni prenos okužbe z ZIKV v EU se razlikuje glede na geografske regije in je odvisno od več lokalnih so–dejavnikov. Glavni vektor prenosa ZIKV na ljudi je komar vrste *Aedes aegypti*, ki so ga sprva našli sporadično na področju Mediterana v prvi polovici 20. stoletja, vendar ga v tej regiji po 2. svetovni vojni niso več izsledili. Kasneje se je *Aedes aegypti* ponovno naselil na Madeiri in v predelih Južne Rusije ter v Gruziji in je bil pred kratkim importiran na Nizozemsko, kjer pa se ni stalno naselil. Drug potencialni vektor za ZIKV je komar vrste *Aedes albopictus*, ki se je stalno naselil na večini mest vzdolž mediteranske obale. Sposobnost teh vrst komarjev za prenos ZIKV v okviru populacij evropskih komarjev še ni bila natančno določena. V nedavni študiji sta se *Ae. aegypti* in *Ae. albopictus* kljub dovzetnosti za okužbo izkazala kot nizko kompetentna vektorja za ZIKV. Primerjava obeh vektorjev hkrati v Italiji je pokazala, da je imel *Ae. albopictus* nižjo kompetenco kot *Ae. aegypti*.

Tveganje za avtohtoni prenos ZIKV okužbe je izjemno nizko v EU v zimskem času, ko klimatski pogoji niso ustrezni za delovanje *Ae. albopictus*. Vendar pa je med poletjem avtohtoni prenos v EU po vnosu virusa preko viremičnega potnika možen na področjih, kjer je *Ae. albopictus* stalno prisoten.

V Sloveniji obstaja možnost vnosa in širjenja ZIKV. Kljub nizki verjetnosti, da se bo ZIKV razširil v lokalnih okoljih, je smiselno pravočasno strniti znanje strokovnjakov in ob podpori odločevalcev pripraviti načrt ukrepov z namenom, da se zmanjša vpliv na zdravje prebivalcev Slovenije. Načrt pripravljenosti na pojav ZIKV zahteva multidisciplinarni pristop, ki naj bi vključeval strokovnjake različnih področij (s področja javnega zdravja, zdravstva, veterine in entomologe), hkrati v sodelovanju s strokovnjaki s področja transfuzijske in transplantacijske medicine. Če se izkaže kot potrebno, naj bi načrt pripravljenosti na pojav ZIKV ponovno ocenili in posodobili vsako leto.

Namen Načrta pripravljenosti na pojav ZIKV v Sloveniji je:

- ustvariti in vzdrževati mrežo strokovnjakov s področja javnega zdravja, transfuzijske medicine, transplantacije, klinične medicine (infektologije, ginekologije in porodništva, nevrologije), mikrobiologije, toksikologije, ekotoksikologije, entomologije in regulatornih organov, ki bodo sproti izmenjavali ključne informacije za obvladovanje te porajajoče (angl. *emerging*) nalezljive bolezni;
- izdelati priporočila za poglobljeno spremljanje in ukrepanje ob pojavu ZIKV v Sloveniji;
- izdelati predlog ukrepov ob pojavu okužb z ZIKV v Sloveniji za zagotavljanje varne preskrbe s krvjo, krvnimi komponentami, tkivi in organi za presaditev oziroma za preprečevanje prenosa okužbe z ZIKV preko substanc človeškega izvora (angl. *Substances of Human Origin – SoHO*) ter komunikacija z ostalimi državami o potencialnih čezmejnih nevarnostih;
- opredeliti pristope k spremljanju pojava in širjenja tujerodnih vrst komarjev v Sloveniji;

Literatura

- European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus disease epidemic: Preparedness planning guide for diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-preparedness-planning-guide-aedes-mosquitoes.pdf>
- Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13):20751.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barre' syndrome 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
- WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. WHO statement 1 February 2016. Geneva: WHO; 2016. Dostopno na: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>

2 OKUŽBA Z VIRUSOM ZIKA

(Avšič–Županc T., Duh D., Kalan K., Sočan M., Strle F., Šubelj M., Trilar T.)

Determinante pojavljanja in razširjenosti nalezljivih bolezni so v današnjem času drugačne kot v preteklosti. Intenzifikacija transporta ljudi, živali in predmetov je doprinesla k globalizaciji in bistveno hitrejšemu širjenju porajajočih nalezljivih bolezni v okolja, ki so med seboj geografsko oddaljena. Na povečano hitrost širjenja mikrobov vpliva visoka stopnja urbanizacije, ki olajša naglo širjenje med ljudmi. Podnebne spremembe in globalno ogrevanje omogočajo uspešnejše preživetje vektorjev in aktivnost preko več mesecev na novih geografskih širinah in višjih zemljepisnih legah kot v prejšnjih desetletjih.

Na zdravje prebivalcev je pomembno vplival vnos in intenzivno širjenje virusa Zahodnega Nila (angl. *West Nile virus* – *WNV*) v ZDA, Srednji in Južni Ameriki. Tudi virus čikungunje in denga sta se razširila v skoraj vsa območja tropskega in subtropskega pasu. V Evropi se srečujemo z importiranimi primeri čikungunje in denge ter lokalnim širjenjem v zelo omejenem obsegu. Na stari celini so v ospredju druge nalezljive bolezni, ki jih prenašajo členonožci (predvsem Lymška borelijoza in klopni meningoencefalitis). V južnem delu Evrope so ustrezni okoljski pogoji in prisotne vrste komarjev, ki lahko prenašajo različne flaviviruse. Območja, kjer se pojavlja vročica Zahodnega Nila (angl. *WNV fever*), se širijo. Občasno je zaznati tudi lokalno širjenje virusov denge (npr. v Južni Franciji leta 2015) in čikungunje (v Italiji leta 2007).

ZIKV je bil prepoznan že kmalu po 2. svetovni vojni. Do leta 2007 ni vzbujal posebne pozornosti, saj so okužbo z ZIKV dokazali redko, bolezen je bila po poteku blaga in v kratkem času samoomejujoča. Prva večja epidemija je bila leta 2007 na otoku Yap (Mikronezija). Kljub množičnosti obolevanja resnih posledic za zdravje prebivalcev otoka Yap niso zaznali, zato ZIKV ni bil uvrščen med povzročitelje pomembnih porajajočih (angl. *emerging*) nalezljivih bolezni. Eksplozivno širjenje ZIKV po Južni Ameriki, pojav nevroloških zapletov in kongenitalnega sindroma, ki je povezan z njim, pa je spremenilo pogled in narekovalo drugačen pristop k obvladovanju tega novega zdravstvenega tveganja.

2.1 VIROLOŠKE ZNAČILNOSTI

ZIKV so prvič izolirali leta 1947, ko so preučevali virus rumene mrzlice. Našli so ga v krvi opice rebus (*Macaca mulatta*) v gozdu Zika (angl. *Zika Forest*) v Ugandi. Leto dni kasneje so ZIKV našli na isti lokaciji v afriškem ščitastem komarju (*Aedes africanus*), kar je nakazovalo, da ZIKV prenašajo vektorji – komarji. Iz človeškega materiala je bil izoliran 8 let kasneje.

ZIKV je enovijačen RNA virus z ovojnico. Pripada rodu *Flavivirusov* iz družine *Flaviviridae*. Filogenetske analize kažejo, da se je ZIKV pojavil v prvi polovici prejšnjega stoletja v Ugandi. Obstajata dve liniji:

- afriška linija (razdeljena v vzhodno in zahodno-afriško linijo);
- azijska linija, ki povzroča večino okužb v Afriki, Aziji, na otočjih Pacifika in v obeh Amerikah.

Genom enovijačne RNA ZIKV obsega 10.794 nukleotidov, ki kodirajo 3.419 aminokislin. Poliprotein, ki ga kodira genom, se razcepi v ovojnični (kapsidni) C, prekursor membrane (prM), ovojnični E (angl. *envelope*) in 7 nestrukturnih beljakovin (angl. *non-structural – NS*). Diagnostični testi (RT-PCR) uporabljajo gene, ki namnožujejo ovojnično beljakovino E in strukturno beljakovino NS5. Ovojnična beljakovina E je ključna za vezavo virusa na celico in zlitje z membrano celice. Vsebuje epitope, ki so pomembni v serološki diagnostiki za test nevtralizacije virusa in bodo verjetno pomembni tudi v razvoju cepiva. Določene spremembe ZIKV (npr. izguba glikolizacijskega mesta N154 na ovojnični beljakovini E) naj bi vodile v boljše prilagoditev ZIKV na vektorja in olajšale prenos. Tudi spremembe v kodonu NS1 naj bi pomenile večjo prilagoditev ZIKV na ljudi, olajšale pomnoževanje virusa in povečale virusno breme.

ZIKV se v komarjih iz rodu *Aedes* razmnožuje v epitelijskih celicah srednjega črevesa (angl. *midgut*) in v celicah, ki proizvajajo slino. Po ekstrinzični inkubacijski dobi, ki traja približno 5 do 10 dni, je ZIKV prisoten v slini komarja v zadostni količini, da lahko okuži človeka. Po inokulaciji ob vbodu se z ZIKV okužijo keratinociti, kožni fibroblasti in Langerhansove celice. V okuženih celicah se pojavijo spremembe kot so vakuolizacija citoplazme, piknotična jedra in otekanje stratuma granulozuma. Preko limfnega in krvnega obtoka se namnoženi ZIKV razširi v organe in tkiva: osrednji živčni sistem, skeletne mišice in srčno mišico ter tkiva/organe zarodka. Nevrotropnost virusa so potrdili tudi na novorojenih miškah. Po eksperimentalni okužbi mišk so zaznali degeneracijo nevronskih celic, infiltracijo z vnetnimi celicami in pomnoževanje virusa v astrogliji.

2.2 RAZŠIRJENOST VIRUSA ZIKA

Prva dokumentirana okužba z ZIKV pri ljudeh je bila leta 1954, ko so v serumu 10-letne nigerijske deklice, ki je prebolevala vročinsko bolezen z glavobolom, izolirali ZIKV. Posamezne okužbe z ZIKV so od odkritja dalje potrjevali na omejenih območjih v Afriki (v Ugandi, Nigeriji, Tanzaniji, Egiptu, Centralno–afriški republiki, Sierr Leone in Gabonu) in v Aziji (v Indiji, Maleziji, Filipinih, Tajski, Vietnamu in Indoneziji). Serološke študije (test nevtralizacije) iz sredine petdesetih let prejšnjega stoletja so potrdile razširjenost ZIKV v Indiji, Egiptu in Nigeriji. Smithburn je že v zgodnjih raziskavah izpostavil problematičnost navzkrižnih reakcij med flavivirusi in težavnost interpretacije seroloških testov.

Leta 1956 so dokazali, da se ZIKV prenese iz okuženih komarjev (*Aedes aegypti*) na miši in opice rezus, kar je uvrstilo ZIKV med bolezniz oziroma viruse, ki jih prenašajo členonožci.

Do prvega večjega izbruha je prišlo na otoku Yap (Mikronezija) leta 2007, ko je virus pripotoval iz Jugovzhodne Azije preko Pacifika. Primeri ZIKV okužbe, ki so jih dokazali v Braziliji in obeh Amerikah so bile najbolj podobni izolatu iz leta 2013 iz Francoske Polinezije, znotraj azijske podvrste. Zdravniki, ki so zdravili bolnike z vročino in izpuščajem v aprilu 2007 na otoku Yap,

so kljub pozitivnemu testu na virus denge (pozitiven serumski IgM) posumili, da je vzrok bolezn drug virus. Serumske vzorce so analizirali v laboratoriju CDC-ja (*Arbovirus Diagnostic and Reference Laboratory, Fort Collins, Colorado, USA*). Pri 10 od 74 bolnikov so v serumu našli RNA ZIKV z metodo RT-PCR. Izključili so okužbo z virusom denge, čikungunje, Ross river, Barmah forest, Sinbis in virusom O'nyong-nyong. Ob analizi izbruha so ugotovili, da je zbolelo približno 15 na 1000 prebivalcev otoka Yap. Delež obolelih je bil med okraji različen. Obolelo je več žensk kot moških (17,9/1000 žensk in 11,4/1000 moških). Bolezenski znaki, ki jih je povzročila okužba z ZIKV so se pojavljali v vseh starostnih skupinah, najvišja incidenčna stopnja pa je bila med 55. in 59. letom starosti. Na osnovi seroloških študij so zaključili, da je v slabih štirih mesecih okužbo z ZIKV prebolelo (simptomatsko ali asimptomatsko) okoli 70% prebivalcev otoka Yap.

Širjenje ZIKV se je nadaljevalo – nov, obsežen izbruh so zaznali leta 2013 v Francoski Polineziji. Azijski sev ZIKV se je pojavil na Francoski Polineziji oktobra 2013 in se širil po Novi Kaledoniji (1400 potrjenih primerov), Cookovih otokih (več kot 900 primerov) in Velikonočnih otokih. Ocenili so, da je na arhipelagu Francoske Polinezije zbolelo vsaj 30 000 ljudi. Posebno zaskrbljujoča je bila ugotovitev, da se je povečala incidenca nevroloških zapletov. Opisali so 42 primerov sindroma Guillain-Barré (GBS), kar je bilo precej nad pričakovano letno incidenco. Istočasno z ZIKV so potekali izbruhi denge in čikungunje. Prebivalci pacifiške regije so še posebej dovzetni za nalezljive bolezni zaradi izoliranega načina življenja in posledično imunološko naivne populacije, ki se z omenjenimi mikrobi še ni nikoli srečala. Dodatno povečuje tveganje za zaplete slabo zdravstveno stanje prebivalcev, saj imajo eno najvišjih prevalenčnih stopenj kroničnih nenalezljivih bolezni, kot so debelost, sladkorna bolezen in bolezn srca in ožilja.

Januarja 2014 so potrdili prve zbolele na Velikončnem otoku (*Rapa Nui, špansko Isla de Pascua*). Polinezijski otok v jugovzhodnem Tihem oceanu pripada Čilu in je eden izmed najbolj odmaknjenih arhipelagov na svetu z manj kot 6 000 prebivalci. Z molekularno diagnostiko so potrdili ZIKV v 51 od 89 testiranih serumskih vzorcev. Analiza NS5 gena je potrdila praktično 100% identičnost s sevom izoliranim na Francoski Polineziji.

Marca 2015 je bil identificiran prvi avtohtoni primer v Braziliji. V naslednjih mesecih je število okuženih z ZIKV eksplozivno naraslo – v objavah navajajo okoli 500.000 do 1.500.000 obolelih prebivalcev Brazilije ali približno 0,5% populacije. Primerjava sevov ZIKV je pokazala, da je bil vnešen v Brazilijo preko potnikov iz Azije, najverjetneje ob svetovnem prvenstvu držav Oceanije »*Va'a World Sprint Championship canoe race*« avgusta 2014 v Rio de Janeiro. Pojav El Niña na severu in vzhodu Južne Amerike ob globalnem naraščanju temperature je bil osnova za naglo širjenje komarjev okuženih z ZIKV. Število držav, ki poročajo o okužbi z ZIKV narašča od takrat dalje. Skupina zdravnikov na severo-vzhodu Brazilije je nekaj mesecev po pričetku širjenja okužb z ZIKV v Braziliji (oktobra 2015) opazila, da se je rodilo nenavadno veliko otrok

z mikrocefalijo, kar je sovpadalo s širjenjem ZIKV. Povečalo se je število bolnikov s sindromom Guillain–Barré (GBS).

Za sledenje epidemiološkega profila prenosa ZIKV okužb preko vektorjev v državah in teritorijih ZIKV so države klasificirane v različne kategorije. Klasifikacija upošteva prisotnost komarjev vrste *Ae. aegypti*, ki veljajo za glavni vektor ZIKV, kot tudi vzorce prenosa virusa denge in ekološke značilnosti kot so npr. ekosistem in klimatski pogoji. Posodobljen seznam področij/držav in zemljevidov je na voljo na strani ECDC o trenutnem prenosu ZIKV (angl. *current Zika transmission*). Področja, kjer so komarji vrste *Ae. albopictus* edini potencialni vektorji, niso bila uvrščena v klasifikacijo, ker do sedaj ni dokazov, da lahko komarji vrste *Ae. albopictus* lahko že sami po sebi zagotovijo stalen prenos ZIKV. Trenutno uporabljamo novo, poenostavljeno shemo, ki je bila oblikovana v sodelovanju med ECDC, CDC in SZO in katere cilj je razvrstitev držav in teritorijev na podlagi epidemiološkega profila prenosa ZIKV preko vektorjev v **štiri kategorije prenosa** (angl. *Transmission Category – TC*): **TC 1**: področje z novim vnosom ali ponovnim vnosom ZIKV, kjer trenutno poteka aktivni prenos ZIKV; **TC 2**: področje bodisi z dokazom kroženja virusa pred letom 2015 ali območje, kjer trenutno poteka prenos ZIKV, ki ni več v fazi novega ali ponovnega vnosa, vendar kjer ni dokazov o prekinitvi prenosa; **TC 3**: področje s prekinjenim prenosom ZIKV, kjer pa še vedno obstaja možnost prenosa ZIKV v prihodnosti; **TC 4**: območje s prisotnim kompetentnim vektorjem ZIKV, kjer pa ni dokaza o trenutnem prenosu ali o prenosu v preteklosti. Celoten opis te začasne klasifikacije je dostopen na strani SZO pod rubriko Shema klasifikacije držav, kjer je prisoten ZIKV (angl. *WHO Zika virus country classification scheme*): http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx).

V nekaterih državah/teritorijih/subnacionalnih področjih trenutno ni tveganja za prenos ZIKV preko vektorjev zaradi odsotnosti kompetentnega vektorja ter neugodnih klimatskih razmer in zato taka področja niso vključena v omenjeno klasifikacijo. Geografsko področje poročevalske enote naj bi bilo takšnega reda velikosti, ki še omogoča ustrezno karakterizacijo dinamike prenosa in izvedbo varnostnih ukrepov glede SoHO. Ko se v EU državi članici pojavi prenos ZIKV preko vektorjev, morajo biti geografske meje prizadetega področja v skladu z lokalnimi geografskimi posebnostmi, distribucijo vektorjev in administrativnimi mejami za izvajanje ukrepov varne preskrbe s krvjo. Vendar pa se za namene izvajanja varnostnih ukrepov glede SoHO za potnike znotraj EU prizadeta področja prijavljajo na ravni NUTS3 (angl. *Nomenclature of Territorial Units for Statistics level 3*). Z uporabo NUTS3 ravni za prijavljanje prizadetih področij omogočimo strnjeno komunikacijo glede geografskih obvestil v mednarodnem okolju in se izognemo težavam pri prepoznavanju krajev pod ravni NUTS3. ECDC Atlas Epidemiološkega spremljanja Nalezljivih bolezni tedensko objavlja sezname in zemljevide prizadetih področij, vključno s prizadetimi področji v EU (na ravni regije NUTS3) (Vir: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx).

Med 2015 in januarjem 2017 je 72 držav poročalo o dokazanem prenosu ZIKV preko komarjev. Med februarjem 2016 in januarjem 2017 je 13 držav ali teritorijev poročalo o dokazu prenosa virusa s človeka na človeka, verjetno preko spolnega odnosa. O lokalnem prenosu ZIKV preko vektorja so poročali iz zveznih držav ZDA Floride in Teksasa. Od junija 2015 je 21 EU/EEA držav (Austrija, Belgija, Češka Republika, Danska, Finska, Francija, Grčija, Madžarska, Irska, Italija, Luksemburg, Malta, Nizozemska, Norveška, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska in Združeno Kraljestvo) poročalo o 2081 ZIKV okužbah pri potnikih v evropski sistem za epidemiološko spremljanje (TESSy). V enakem časovnem obdobju je 9 EU/EEA držav članic poročalo o 103 primerih ZIKV okužbe pri nosečnicah.

2.3 NAČINI PRENOSA VIRUSA ZIKA

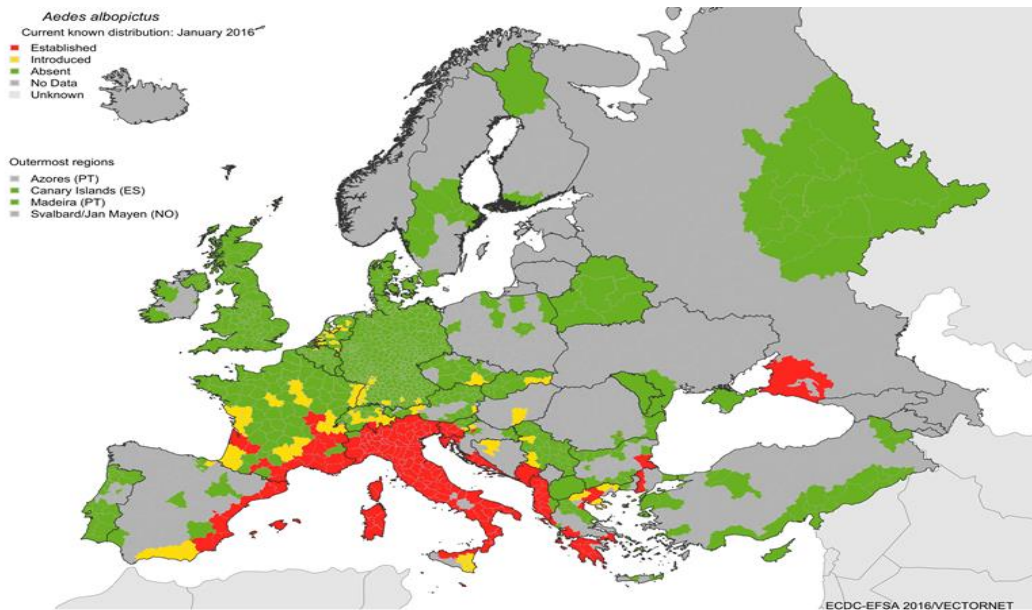
2.3.1 Fizikalne lastnosti in inaktivacija

Okoljske študije so pokazale, da posušene kapljice ZIKV ostanejo infektivne še več kot tri dni. Virus izgubi svojo kužnost pri $\geq 60^{\circ}\text{C}$ in ga uničimo s klasičnimi razkužili ter metodami inaktivacije.

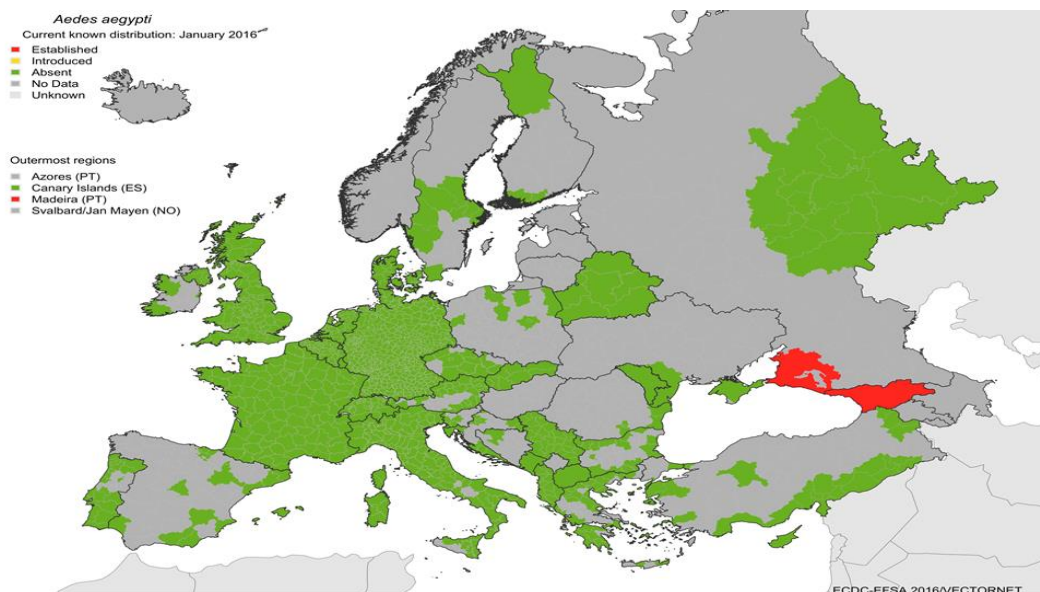
2.3.2 Vbod okuženega komarja

ZIKV se prenaša predvsem preko vboda okuženega komarja. Gozdni gostitelji virusa so po vsej verjetnosti lahko različni primati (npr. *Macaca mulatta*, *Cercopithecus aethiops*, *C. schmidtii*, *Cercopithecus mona*, *Albigena johnstoni*, *Chlorocebus sabaeus*, *Colobus abyssinicus*, *Erythrocebus patas*, *Pongo pygmaeus*). ZIKV so našli tudi v zebrah, slonih in glodalcih.

Med sesalci (vključno s človekom) se ZIKV prenese preko različnih komarjev iz rodov *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Eretmapodites* in *Mansonia*. V publikacijah so opisane naravne okužbe vrst komarjev *Anopheles coustani*, *A. gambiae* s.l., *Culex perfuscus*, *Eretmapodites inornatus*, *E. quinquevittatus* in *Mansonia uniformis*. *Aedes aegypti* je primarni prenašalec ZIKV in prva vrsta komarja, iz katerega je bil ZIKV izoliran. Tudi *Aedes albopictus* (razširjen predvsem v Južni Evropi, vključno s Slovenijo) (**Slika 1** in **Slika 2**) je možen prenašalec ZIKV. Kako kompetentna prenašalca sta *A. aegypti* in *A. albopictus* ni dorečeno. Nekatere raziskave kažejo na nizko kompetentnost *A. albopictus*, predvsem na manjšo kompetentnost kot velja za dengo in čikungunjo. *A. aegypti* in *A. albopictus* sta zelo razširjena in iščeta krvni obrok preko dneva, znotraj bivalnih prostorov in na prostem. Ekstrinzično inkubacijsko obdobje (čas od trenutka, ko se komar ob krvnem obroku okuži do trenutka, ko je virusa dovolj, da ga prenese na človeka ali drugega sesalca) pri komarju je 5–10 dni. Intrinzično inkubacijsko obdobje pa je čas, ki mine od okužbe do pojava bolezni.



Slika 1. Razširjenost komarja *Aedes albopictus* v Evropi (Vir: ECDC).



Slika 2. Razširjenost komarja *Aedes aegypti* v Evropi (Vir: ECDC).

2.3.3 Prenos iz matere na plod

V septembru leta 2015 so v Braziliji opazili nenavaden porast števila novorojenčkov s premajhnim obsegom glave (mikrocefalijo). Mikrocefalija je definirana kot obseg glave, ki je manjši od povprečja za dve standardni deviaciji glede na starost in spol. Zaradi sočasnega izbruha okužb z ZIKV so pojava povezali in postavili hipotezo, da obstaja vzročna povezanost med okužbo z ZIKV v prvem in drugem tromesečju nosečnosti in okvaro možganov

novorojenčka. Druge države o pojavu mikrocefalije ob epidemiji ZIKV takrat še niso poročale. Retrogradne analize izbruha na Francoski Polineziji so potrdile porast mikrocefalij, ki je soupadal z izbruhom leta 2013 in 2014. Vzročne povezanosti ni bilo enostavno dokazati. Brez prepričljivih dokazov o teratogenosti ZIKV pa je bila v izjavah strokovna javnost sprva previdna. Dokazov o prenosu ZIKV med nosečnostjo na plod, okužbo ploda in posledično okvaro živčevja je vse več. Nova spoznanja so potrdila začetno hipotezo, da obstaja povezanost med okužbo z virusom ZIKV v nosečnosti in okvaro ploda.

ZIKV je prvi iz skupine flavivirusov, ki ga uvrščamo med teratogene viruse. Zadnji virus, pri katerem je teratogenost nesporno dokazana, je virus rdečk. Virus rdečk pripada rodu rubivirusov iz družine *Togaviridae* in je povsem drugačen kot ZIKV.

Na ZIKV kot povzročitelja mikrocefalije in drugih anomalij živčevja so nakazovale raziskave na celičnih kulturah – z ZIKV so uspeli okužiti progenitorske oziroma matične celice nevronov. Po okužbi je bil njihov razvoj zavrt, sledila je apoptoza celic. Neposreden dokaz ZIKV (z izolacijo virusa, dokazom genoma ZIKV in dokazom prisotnosti virusa na osnovi imunohistokemičnega barvanja) v možganovini plodu s številnimi nepravilnostmi osrednjega živčevja je predstavljal prelomnico v utrjevanju prepričanja, da med okužbo z ZIKV v nosečnosti in mikrocefalijo obstaja povezanost.

Retrospektivna analiza izbruha ZIKV na Francoski Polineziji v letih 2013 in 2014 je opredelila 8 primerov mikrocefalije. Epidemiologi so uporabili razpoložljive serološke in statistične podatke ter z matematičnim modeliranjem ocenili, da je imelo 1% plodov in novorojenčkov, ki so se rodili materam, okuženim tekom nosečnosti z ZIKV, mikrocefalijo. Ta delež je najmanj 50-krat nad pričakovanim deležem novorojenčkov z mikrocefalijo. Omenjena epidemiološka študija ima številne omejitve – poglobljena omejitev je majhno število primerov, ki vodi v precej široke intervale zaupanja in manjšo zanesljivost ugotovitev. Enako velja za študijo iz Brazilije, kjer so testirali 88 nosečnic z izpuščajno boleznijo na prisotnost genoma ZIKV v serumskem vzorcu. Pri nosečnicah so opravili še ultrazvočno preiskavo. Pri 29% nosečnic, ki so imele prisoten RNA ZIKV v serumu, so našli nepravilnosti v razvoju možganov plodu. Nepravilnosti ni bilo pri plodovih nosečnic, pri katerih okužba z ZIKV ni bila dokazana. Po podatkih brazilskega ministrstva za zdravje je pričakovano število otrok, ki se rodijo z mikrocefalijo približno 0,5 primerov na 10 000 živorojenih otrok, pojavnost pa je v zadnjem letu dni vsaj 20-kratno porasla. O večini primerov mikrocefalije poročajo iz ekonomsko slabše razvitega severo-vzhoda Brazilije.

Nepravilnosti v razvoju, ki jih je povzročil ZIKV, so mikrocefalija, intrakranialne kalcifikacije, odvečna koža na lasišču, artrogripoza (prirojene kontrakture sklepov) in ekvinovarus (prirojena deformacija stopala in gležnja). Odvečna koža na lasišču je posledica manjše površine lobanjskega svoda zaradi zastoja v razvoju možganov ob hkratnem normalnem razvijanju kože, ki pokriva lasišče.

Največje tveganje za nastanek hudih prirojenih nepravilnosti ploda (ti. ZIKV kongenitalni sindrom) predstavlja okužba z ZIKV matere v prvem trimesečju nosečnosti, čeprav lahko pride do nevroloških okvar ploda zaradi prenosa ZIKV kadarkoli v poteku nosečnosti. V povezavi z zadnjim izbruhom okužb z ZIKV poročajo o več tisočih primerih novorojenčkov z mikrocefalijo in drugimi prirojenimi okvarami centralnega živčnega sistema; mediji so julija 2016 poročali o prvem primeru rojstva novorojenčka z mikrocefalijo zaradi prenosa okužbe z matere na plod v Španiji, kraja okužbe matere niso sporočili. Trenutno ni na voljo podatkov glede tveganja za prirojene okužbe pri nosečnicah z asimptomatsko okužbo.

Pri ženskah, ki niso noseče, ZIKV viremija ponavadi traja manj kot en teden, medtem, ko pri nekaterih nosečnicah poročajo o podaljšani prisotnosti ZIKV RNA v serumu (do 10 tednov po začetku bolezni). Vzrok za podaljšano prisotnost ZIKV RNA v serumu nosečnic bi bil lahko zapoznel imunski odziv matere ali replikacija virusa v plodu ali placenti, vendar so za natančno razlago kliničnega pomena in prevalence podaljšane viremije potrebne dodatne raziskave.

2.3.4 Spolni prenos

Flavivirusi se ne prenašajo ob spolnem odnosu z izjemo ZIKV. Tovrsten način prenosa ZIKV med ljudmi je bil prvič objavljen leta 2011 – Foy s sodelavci je opisal primer bolnice, ki je imela serološko potrjeno okužbo z ZIKV brez da bi bila izpostavljena okolju, kjer se ZIKV nahaja. Izvor ZIKV je bil po vsej verjetnosti njen 36-letni mož, ki je predhodno bival na jugo-vzhodu Senegala (Bandafassi), kjer so že našli ZIKV pri ljudeh, komarjih in primatih. Zanimivo je, da je zbolel s klasičnimi znaki okužbe z ZIKV (bolečinami po sklepih, izpuščajem), v poteku bolezni pa so se pojavili znaki prostatitisa (perianalna bolečina in dizurija) in hematospermija, kar je bilo opisano prvokrat.

Drugi opis bolnika s hematospermijo je bil objavljen leta 2015 na Tahitiju. Štiriinštiridesletni moški je decembra 2013 preboleval vročinsko bolezen z bolečinami v sklepih, ki je trajala 3 dni. Dva meseca kasneje so se pojavili podobni simptomi (vročina, glavobol, bolečine v sklepih), ki so izzveneli v slabem tednu. Preiskave niso bile narejene, dokler ni dva tedna po drugi vročinski bolezni opazil hematospermije. V semenski tekočini so potrdili prisotnost ZIKV z rRT-PCR - $2,9 \times 10^7$ kopij/mL in $1,1 \times 10^7$ kopij/mL v prvem in drugem vzorcu ter $3,8 \times 10^3$ kopij/mL v vzorcu urina. Z nadaljnjo mikrobiološko diagnostiko so dokazali, da so v semenski tekočini deli ZIKV, ki so sposobni replikacije. V vzorcu urina replikativne sposobnosti ni uspelo dokazati.

Prvemu opisu so sledila poročila o spolnem prenosu ZIKV z moškega na žensko. V poročilu, ki ga je marca 2016 objavil CDC v MMWR 2016, so opisali potek okužbe pri ženskah, ki so imele vaginalni spolni odnos z moškimi, ki so imeli simptome ali so okužbo z ZIKV preboleli pred kratkim. Nihče ni uporabljal kondoma. Pri opisanih bolnicah je od izpostavljenosti do pojava bolezni minilo od 10 do 14 dni. V Evropi je opisan prenos z bolnika na partnerico po vrnitvi s

Tajske. Prenos so serološko potrdili retrogradno s testiranjem shranjenega serumskega vzorca iz leta 2014.

Odgovor na vprašanje, koliko časa ZIKV ostaja prisoten v semenski tekočini, bo zahteval poglobljene študije. Študije, ki spremljajo kinetiko ZIKV RNA v semenski tekočini so redke. V semenski tekočini so genom ZIKV našli najdlje 6 mesecev oziroma 188 dni po začetku bolezni. Moški partnerji, ki so prenesli virus na svojo partnerico, so prebolevali ali pred kratkim preboleli klinično izraženo obliko bolezni z izjemo dveh primerov spolnega prenosa ZIKV z moškega brez znakov okužbe na žensko (poročilo iz Francije – do spolnega prenosa ZIKV naj bi prišlo 21 do 36 dni po vrnitvi para z Martiniqueja oziroma poročilo iz ZDA – 10 in 14 dni po vrnitvi moškega z Dominikanske Republike). Opisan je primer kasnega spolnega prenosa okužbe z ZIKV pri 61– oziroma 60–letnemu paru, ki je februarja 2016 pripotoval z Martiniqueja, t.j. francoskega karibskega otoka – pri ženski so se pojavili znaki okužbe z ZIKV 44 dni po začetku bolezni pri partnerju (t.j. do spolnega prenosa ZIKV z moškega na žensko naj bi prišlo 34 do 41 dni po začetku simptomov pri moškem). Opisan je tudi prenos okužbe z obolelega moškega, ki je prišel s potovanja po Venezueli, na njegovega partnerja ob analnem odnosu. Aprila 2016 so poročali tudi o možnem prenosu ZIKV preko oralnega spolnega odnosa preko okuženega moškega na žensko – moški se je vrnil z Rio de Janeira, kjer je bival med 11. decembrom 2015 in 9. februarjem 2016.

Prvi prenos okužbe z ZIKV z ženske na moškega ob spolnem odnosu je bil opisan julija 2016 v reviji *MMWR*. V New Yorku so poročali o prvem možnem spolnem prenosu okužbe z ZIKV z ženske na moškega na dan njene vrnitve z območja, kjer je prisoten ZIKV. Na dan spolnega odnosa je ženska poročala o glavobolu in trebušnih krčih, dan po spolnem odnosu pa se je pri njej pojavila povišana telesna temperatura, utrujenost, makulopapulozen izpuščaj, mialgije, artralgije, bolečine v hrbtu, otekanje udov in odrevenelost ter mravljinčenje v rokah in stopalih, kar podpira predpostavko, da je bila ženska v času spolnega odnosa viremična. Tretji dan po spolnem odnosu so pri ženski v serumu in urinu dokazali ZIKV (z RT-PCR). Pri njenem partnerju so se 6. dan po spolnem odnosu pojavili povišana telesna temperatura, makulopapulozni izpuščaj, bolečine v sklepih in konjunktivitis. Deveti dan po spolnem odnosu so pri moškem dokazali prisotnost ZIKV v urinu (z RT-PCR), ne pa tudi v serumu. Opisan primer nakazuje možnost prenosa ZIKV preko nezaščitenega spolnega odnosa z ženske na moškega preko vaginalnih izločkov ali menstrualne krvi na moškega preko sluznice sečnice ali preko odrgnin na penisu. Nedavna poročila namreč navajajo prisotnost ZIKV tudi v ženskem genitalnem traktu. Julija 2016 so v Gvadelupeju (francoski čezmorski teritorij v Malih Antilih) opisali tudi primer 27-letne ženske, okužene z ZIKV, pri kateri so 3 dni po začetku simptomov dokazali ZIKV (z RT-PCR) v krvi in tudi v brisu genitalij, brisu endocerviksa in cervikalnih izločkih oziroma sluzi ter v cervikalnih izločkih še 11 dni po začetku bolezni. Opisan primer podpira tezo glede prenosa okužbe z ZIKV z ženske na moškega preko nezaščitenega spolnega odnosa.

Verjetno je, da se ZIKV lahko prenese z ženske na moškega partnerja preko izpostavljenosti vaginalnim izločkom ali menstrualne krvi.

2.3.5 Prenos preko darovane krvi, komponent krvi, tkiv in organov

Prenos ZIKV preko darovane krvi, komponent krvi, tkiv in organov je realna nevarnost in možen način širjenja ZIKV. Preko transfuzije so se že učinkovito prenesli drugi flavivirusi kot npr. virus Zahodnega Nila. Do sedaj so poročali o treh verjetnih primerih prenosa ZIKV preko transfuzije okužene krvi, medtem, ko verjetnost prenosa preko celic, tkiv ali organov ostaja neznana. Podatki, čeprav redki, torej kažejo na to, da obstaja tveganje za prenos ZIKV preko substanc človeškega izvora (angl. *Substances of Human Origin* – SoHO), zlasti preko transfuzije okužene krvi. Za prenos preko SoHO je pomemben delež okuženih v populaciji, trajanje viremije in virusno breme. Musso s sodelavci je našel ZIKV v krvi dajalcev 2–3 dni pred pojavom bolezenskih znakov in najdlje 11 dni po začetku bolezni. Izmerjeno virusno breme v krvnih vzorcih asimptomatskih krvodajalcev je bilo 3,40–6,91 log kopij/mL. V urinu so pri isti skupini preiskovancev našli $0,7\text{--}22,0 \times 10^6$ kopij/mL 10 do 20 dni po začetku bolezni. Poročilo Lustiga in sodelavcev kaže prisotnost ZIKV v vzorcih krvi še dva meseca (58 dni) po začetku simptomov. Serološke študije s Francoske Polinezije potrjujejo možnost prenosa preko transfuzije krvi in drugih substanc človeškega izvora. V študijo, ki je potekala od novembra 2013 do februarja 2014 na Francoski Polineziji, so vključili 1505 darovalcev krvi in dokazali genom ZIKV pri 42 (2,8%). Testiranje shranjenih serumskih vzorcev, pridobljenih v letih 2011 in 2013 (pred izbruhom ZIKV na Francoski Polineziji) pa je pokazalo, da kroženja ZIKV ni bilo, saj so bili praktično vsi serumski vzorci negativni na ZIKV, virus japonskega encefalitisa in virus Zahodnega Nila ter v velikem deležu seropozitivni na virus denge, kar je odražalo trenutno epidemično širjenje virusa denge na Francoski Polineziji.

Trenutno razpoložljivi podatki kažejo na to, da je pogostnost ZIKV pozitivnih donacij v prizadetih državah in območjih z intenzivnim prenosom do 2,8%. V zadnjem izbruhu ZIKV v Francoski Polineziji je bilo 42 izmed 1 505 (2,8%) krvodajalcev pozitivnih na ZIKV genom z metodo RT-PCR, čeprav so bili le-ti v času donacije asimptomatski. Na Puerto Ricu so identificirali skupno 68 (0,5%) viremičnih donorjev izmed 12 777 donacij, ki so bile testirane v treh mesecih z najvišjo tedensko incidenco 1,1%. Ob koncu pet mesečne študije v letu 2016 je bilo identificiranih 190 (0,89%) viremičnih donorjev izmed 21 468 donacij. Presejanje posameznih donacij na ZIKV z metodo NAT na Martiniku med 5 mesečnim kroženjem virusa v letu 2016 je omogočilo detekcijo približno 2% okuženih donacij krvi. Pojavnost ZIKV pozitivnih donacij je bila manjša v sosednjih ZDA. Galel s sodelavci je poročal o 14 (0,004%) večkrat ZIKV pozitivnih okuženih donacijah izmed 358 786 donacij krvi, testiranih z metodo NAT in serologijo, večinoma iz južnih držav ZDA. Tudi Williamson s sodelavci je poročal o 5 (0,001%) RNA reaktivnih donacijah izmed 466 834 donacij, ki so bile presejalno testirane in zbrane izven območij z aktivnim prenosom v ZDA, vseh pet donorjev je bilo izpostavljenih ZIKV med potovanjem.

Podatki, pridobljeni s spremljanjem darovalcev z RNA–pozitivno krvjo, kažejo na to, da se razmerje med simptomatičnimi/asimptomatičnimi okuženimi primeri lahko razlikuje glede na lokalne razmere. Med izbruhom v Francoski Polineziji je Aubry s sodelavci razmerje med simptomatskimi in asimptomatskimi donorji RNA–pozitivne krvi ocenil na približno 1:1 ter je Musso s sodelavci poročal o večjem ZIKV RNA virusnem bremenu pri asimptomatičnih okuženih dajalcih krvi v primerjavi s simptomatičnimi bolniki. Spremljanje 75 viremičnih dajalcev krvi na Martiniku je pokazalo, da jih je 34 (45,3%) ostalo asimptomatskih in jih je 41 (54,7%) poročalo o simptomih okužbe. Prvi poročili o univerzalnem presejalnem testiranju krvnih donacij v ZDA tudi kažeta na to, da je po darovanju krvi 43% (6/14) oziroma 60% (05/03) RNA–pozitivnih darovalcev razvilo simptome okužbe. Ker delež asimptomatskih, a viremičnih darovalcev, ki vstopijo v selekcijski postopek, lahko zelo vpliva na tveganje okužbe preko z ZIKV okužene donacije, vpliv razmerja asimptomatski/simptomatski ZIKV RNA pozitivnih darovalcev zahteva dodatne študije.

Brazilski mediji so poročali o možnih primerih prenosa ZIKV preko transfuzije marca 2015 in februarja 2016. Kasneje so v Braziliji sledile objave o treh primerih, pri katerih je verjetno prišlo do prenosa okužbe z ZIKV preko transfuzije. Vsi trije primeri so prejeli okuženo kri od darovalcev, ki so razvili simptome okužbe šele po darovanju krvi, prejemniki okužene krvi pa kljub pozitivnemu rezultatu testiranja na ZIKV niso razvili simptomov okužbe z ZIKV. To pomeni, da bi lahko prišlo do neprepoznanega prenosa okužbe z ZIKV preko transfuzije ob upoštevanju dejstva, da so kljub 0,89% do 2,8% ZIKV RNA pozitivnim donacijam poročali le o 3 primerih prenosa okužbe z ZIKV preko transfuzije. Posledic prenosa okužbe z ZIKV preko transfuzije za nosečnice ali plod še niso ocenili. Kljub temu pa povezava med prirojenimi okvarami in prenosom ZIKV preko vektorjev kaže na nujnost uporabe ZIKV negativne krvi ali drugih vrst SoHO pri nosečnicah.

Naraščajoče število poročil o spolnem prenosu ZIKV z okuženega moškega ali okužene ženske na partnerja in prisotnost virusa v semenski tekočini in vaginalnih brisih so posredni dokaz ZIKV gonadotropizma in kažejo na možen prenos ZIKV preko darovanih reproduktivnih celic.

Do sedaj ni bilo dokumentiranega prenosa ZIKV preko sline, urina ali materinega mleka. Do sedaj tudi ni bilo poročil o prenosu ZIKV preko SoHO, vendar te možnosti zaradi dokazane prisotnosti ZIKV v krvi in telesnih tekočinah ne moremo izključiti. Pri raziskavah modeliranja patogeneze bolezni so našli ZIKV RNA v številnih organih okuženih živali. V Braziliji so nedavno poročali o prvih štirih primerih prenosa okužbe z ZIKV preko vektorjev pri imunokompromitiranih bolnikih – pri dveh bolnikih po presaditvi ledvic in pri dveh bolnikih po presaditvi jeter. Vsi bolniki so imeli bakterijsko okužbo, ki je zahtevala hospitalizacijo. Poleg simptomov akutne okužbe so imeli bolniki tudi trombocitopenijo in poslabšanje funkcije presadka, ne pa tudi tipičnih simptomov za ZIKV okužbo, kot so izpuščaji, konjunktivitis ali nevrološki znaki. Zaradi majhnega števila primerov vseeno ne moremo sklepati o učinku imunosupresije na klinični potek okužbe z ZIKV pri bolnikih po presaditvi solidnih organov in vplivu ZIKV na delovanje presadka. Po nastopu simptomov je bila ZIKV RNA dokazana še do 5

dni v serumu. Poročali so o podaljšani prisotnosti ZIKV RNA v serumu še do 105 dni po pojavu simptomov pri nosečnicah in 60 dni po rojstvu pri z ZIKV okuženem novorojenčku. Sistematičen pregled in skupna analiza 22 simptomatičnih ZIKV primerov sta pokazala, da pri 95 odstotkih prizadetih bolnikih v serumu niso več dokazali ZIKV RNA po 19 dneh, 95 odstotni interval zaupanja je bil 13–80 dni. Presejanje krvi darovalcev v ZDA je pokazalo, da ZIKV RNA v plazmi ni bila več prisotna po 28 dneh in da je bila ZIKV RNA v vzorcih rdečih krvnih celic (angl. *red blood cells* – RBC) prisotna še po več kot 28 dneh po pojavu IgM protiteles. Nedavne raziskave kažejo, da ZIKV RNA lahko dokažemo v polni krvi še do 81 dni po pojavu simptomov, čeprav virus ni bil izoliran. V drugi študiji so dokazali prisotnost ZIKV RNA v polni krvi še 101 dan po pojavu simptomov. Dokaz ZIKV RNA v polni krvi dalj časa kot v serumu ali plazmi se sklada s podobnimi ugotovitvami pri WNV in virusu denge. Daljšo prisotnost ZIKV RNA pripisujejo eritrocitni komponenti polne krvi. Infektivnost takšnih ZIKV RNA–pozitivnih vzorcev polne krvi ni bila dokazana in zahteva nadaljnje raziskave. Ti podatki postavljajo pod vprašaj učinkovitost testiranja plazme s tehniko NAT za odkrivanje okužbe z ZIKV pri ljudeh. Pri nedavnem primeru transfuzije trombocitov 90 dni po vrnitvi z območja z ZIKV in ki je verjetno imel nizke ravni ZIKV RNA v plazmi in zmerne ravni ZIKV RNA v povezavi z RBC ni prišlo do okužbe.

Podatki, čeprav omejeni, kažejo na to, da obstaja tveganje za prenos ZIKV preko SoHO, zlasti preko transfuzije okužene krvi. Visok delež asimptomatskih primerov, dokazan pojav ZIKV RNA–pozitivnih donacij krvi in poročila o verjetnih primerih prenosa preko transfuzije okužene krvi torej kažejo, da ZIKV–pozitivna kri, ki jo daruje z ZIKV okužen asimptomatski darovalec, lahko vstopi v sistem preskrbe s krvjo ter se ZIKV posledično lahko prenese na bolnika preko transfuzije okužene krvi. Vendar pa majhno število primerov okužb preko transfuzije okužene krvi brez kliničnih posledic pri prejemnikih krvi ovira bolj natančno oceno tveganja. Do sedaj ni bilo poročil o pojavu Guillain–Barre sindroma (GBS) zaradi okužbe z ZIKV preko donacij SoHO in verjetnost izpostavljenosti matere in ploda krvnim produktom in verjetno tudi ostalim SoHO je zelo nizka. Trenutno ni podatkov o okužbi z ZIKV pri darovalcih celic, tkiv in organov ter o prenosu ZIKV pri prejemnikih transplantatov. Kljub temu pa jasna povezava med okužbo z ZIKV in prirojenimi okvarami in GBS upravičuje izvajanje preventivnih ukrepov za zmanjšanje tveganja prenosa ZIKV preko SoHO.

Pristojni organi, SoHO ustanove in zdravniki, ki se ukvarjajo s SoHO morajo biti pozorni ter se morajo zavedati tveganja za prenos ZIKV preko donacij okužene krvi in transplantacije. Ukrepi za preprečevanje prenosa ZIKV s SoHO se morajo sprejeti tako v prizadetih kot tudi v neprizadetih območjih. Izvajanje varnostnih ukrepov glede SoHO je potrebno opredeliti z oceno tveganja na nacionalni ravni. Glede na izkušnje iz Francoske Polinezije se je izkazalo, da ukrepi za zmanjšanje širjenja okužbe, ki so obsegali jemanje anamneze in zdravniški pregled ter informacije po darovanju, opustitev donacij in karanteno krvnih proizvodov, niso bili dovolj učinkoviti, da bi se preprečila transfuzija ZIKV RNA–pozitivnih krvnih proizvodov na področjih TC 1 in 2. Ko pa se je začelo izvajati presejanje donacij krvi s tehniko NAT, pa je le–to učinkovito preprečilo darovanje ZIKV pozitivne krvi. Med izbruhom čikungunje v Italiji in v La Reunionu so

izvedli popolno ali delno opustitev krvnih donacij v kombinaciji s preskrbo s krvjo iz neprizadetih območij ter inaktivacijo patogenov v lokalno zbrani plazmi in trombocitih.

Za zagotavljanje varne oskrbe s krvjo imamo na voljo dva pristopa, prvi pristop lahko povzroči manj nepotrebnih odklonov donacij, vendar je njegova uporaba zapletena in drugi pristop je bolj enostaven, vendar lahko povzroči več odklonov donacij. Člani delovne skupine (WG) so se strinjali, da bi bila morebitna škoda zaradi nepotrebnih odklonov donacij večja od škode zaradi manjšega izvajanja ukrepov za preprečevanje, z upoštevanjem dejstva, da je verjetnost prejema ZIKV pozitivne donacije darovalca, ki je bil izpostavljen preko spolnega odnosa v neprizadetih območjih in območjih TC 3 in 4, zelo nizka. Zato je WG predlagala, da se odkloni potencialne darovalce, ki so imeli spolni odnos brez kondoma z moškim, ki so mu diagnosticirali ZIKV bolezen ali se je vrnil z območja TC 1 in 2, 6 mesecev pred spolnim odnosom ali z žensko, ki so ji diagnosticirali okužbo z ZIKV ali se je vrnila z območja TC 1 in 2, 8 tednov pred nezaščitenim spolnim odnosom.

Uvedba novih varnostnih ukrepov potrebuje trdno in na dokazih temelječo oceno pridruženih koristi, tako kliničnih, kot tudi ekonomskih. Zato je potrebno opraviti analizo stroškovne učinkovitosti možnih preventivnih ukrepov v nacionalnem okviru, z upoštevanjem narave predlaganih ukrepov in stroškov v posameznih državah. Priporočena metodologija je Vodnik za analizo stroškovne učinkovitosti SZO (angl. *WHO's guide to cost-effectiveness analysis*) in Okvir Zavezništva glede odločanja o varnosti krvi na podlagi ocene tveganja (angl. *Alliance of Blood Operators' risk-based decision-making framework for blood safety*). Vsi pristopi, vključno s tistimi, ki izhajajo iz ocene stroškovne učinkovitosti pri ostalih izbruhih vektorskih boleznih v Evropi, so zapleteni in zahtevajo zadostno količino podatkov ter strokovno znanje.

Ponovna ocena glede izvajanja teh ukrepov, vključno z začasnim odklonom darovalcev za **28 dni** po izpostavljenosti preko spolnega odnosa, mora temeljiti na lokalnih razmerah v posameznih državah in mora biti utemeljena z oceno tveganja ter opisana v nacionalnem načrtu pripravljenosti. Več takšnih ocen iz Avstralije, Nizozemske in Francije kaže na to, da je tveganje za darovanje krvi preko oseb, ki so bile okužene z ZIKV po spolnem odnosu s potnikom, ki se je vrnil s prizadetega območja, zelo nizko ali celo zanemarljivo. Vseeno pa so bili v Franciji krvodajalci, ki so imeli spolne odnose z asimptomatskimi moškimi, ki so se vrnil s prizadetih območij (tri mesece), zavrtni kot krvodajalci za **28 dni** (priporočilo velja od 15. maja 2016).

V neprizadetih območjih in območjih TC 3 in 4 so predlagali začasni odklon darovanja krvi in ne-reproduktivnih celic in tkiv za **28 dni** po prenehanju bolezenskih simptomov ali po izpostavljenosti ZIKV. Obdobje **28 dni** obsega dvojno viremično fazo, ki lahko traja do 14 dni. Infektivnost vzorcev polne krvi, ki so bili pozitivni na ZIKV RNA do 101 dan po začetku simptomov, niso dokazali. Trenutno svetujejo na neprizadetih območjih in na območjih s kategorijo prenosa TC 3 in 4 začasni odklon darovanja krvi in ne-reproduktivnih celic in tkiv za **28 dni** po prenehanju simptomov bolezni ali izpostavljenosti ZIKV. Usklajena priporočila CDC in ECDC o varnostnih ukrepih glede prenosa preko spolnih odnosov na neprizadetih področjih

ali na območjih TC 3 in 4 svetujejo začasni odklon darovanja krvi in/ali ne-reproduktivnih celic in tkiv za **28 dni** za darovalce po nezaščitenem spolnem odnosu (tj. po spolnem odnosu brez uporabe kondoma) z moškim, kateremu so diagnosticirali okužbo z ZIKV ali ki je potoval oziroma bival na območju TC 1 in 2 **šest mesecev** pred nezaščitenim spolnim odnosom, ali z žensko, kateri je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali ki je potovala oziroma bivala na območju TC 1 in 2 **osem tednov** pred nezaščitenim spolnim odnosom.

Na področjih TC 1 in 2 svetujejo začasni odklon darovanja krvi, tkiv in celic ter sočasno dobavo SoHO produktov z neprizadetih območij ali presejanje krvi na ZIKV s tehniko NAT. Darovalcem na neprizadetih območjih ali na območjih TC 3 in 4 svetujejo začasni odklon darovanja semenske tekočine za **šest mesecev** po prenehanju bolezenskih simptomov ali izpostavljenosti virusu na območju TC 1 in 2 ali preko spolnega odnosa. Za donacije semenske tekočine darovalcev, pri katerih obstaja tveganje, da je semenska tekočina okužena z ZIKV, vendar darovanja semenske tekočine ni mogoče odložiti, svetujejo presejanje semenske tekočine s tehniko NAT.

Obdobja odklona darovanja zaradi izpostavljenosti ZIKV preko spolnih odnosov so uvedena na podlagi previdnostnega pristopa, saj točno trajanje infektivnosti semenske tekočine in vaginalnih izločkov trenutno ni znano ter bo potrebna ponovna ocena, ko bodo na voljo novi dokazi. Izvajanje teh ukrepov, vključno z začasnim odklonom darovanja po izpostavljenosti preko spolnega odnosa, lahko ponovno ocenimo glede na lokalne razmere v posameznih državah, ki pa morajo biti utemeljene z oceno tveganja in opisane v nacionalnem načrtu pripravljenosti.

Transplantacija solidnih organov je postopek reševanja življenja, ki je v prvi meri odvisen od ustrezne preskrbe organov. Razpoložljivost organov je glavni omejevalni dejavnik, ki vpliva na število možnih presaditev. Ključnega pomena je, da se s presaditvijo organov nadaljuje tako na ZIKV prizadetih območjih, kot tudi na območjih brez pojava okužb z ZIKV. Natančna in pravočasna ocena tveganja za okužbo z ZIKV, tako za prejemnika kot za darovalca solidnega organa, ki temelji na epidemioloških podatkih glede izpostavljenosti in zdravniškem pregledu, lahko zmanjša tveganje za prenos okužbe. Nevarnost okužbe z ZIKV seveda ne sme biti večja od koristi presaditve.

Za definicijo primera prenosa ZIKV preko SoHO predlagamo naslednjo definicijo: Vsak bolnik z dokazano okužbo z ZIKV po prejemu SoHO in brez drugih dokazov o okužbi z ZIKV pred prejmom SoHO in brez dokazov o alternativnem viru okužbe; in vsaj eden izmed naslednjih dveh pogojev: vsaj en SoHO produkt, ki ga je prejel okužen bolnik, je doniral donor z dokazano okužbo z ZIKV ali pa je vseboval ZIKV.

~~Stroškovna učinkovitost presejalnega testiranja krvi mora biti načeloma podkrepljena s~~

Vse varnostne ukrepe glede SoHO pričnejo oziroma prenehajo izvajati ustanove, pristojne za SoHO, katerih odločitve temeljijo na podlagi ocene tveganja za prenos ZIKV znotraj posamezne države in informacij o stanju okužbe z ZIKV v ostalih državah.

Na območju prenosa kategorije TC 1 in 2 se izvajajo varnostni ukrepi glede SoHO za vse darovalce, ki bivajo na tem območju. Ukrepi se začnejo izvajati, ko se na območju kategorije prenosa ZIKV TC 1 pojavi 10 lokalnih prenosov, ki so dokazano posledica prenosa ZIKV preko vektorjev. Ukrepi se izvajajo še naprej, če se območje razvije v kategorijo prenosa TC 2 in se na območjih prenosa kategorije TC 1 ali 2 prenehajo izvajati **šest mesecev** po zadnjem potrjenem primeru.

V neprizadetih območjih in območjih s kategorijo prenosa TC 3 in 4 se varnostni ukrepi glede SoHO izvajajo samo za potnike, ki se vračajo s področij TC 1 in 2 ter za osebe, s katerimi so ti imeli spolne odnose. Z ukrepi prenehamo, ko zaradi prekinitve prenosa področje TC 1 in 2 postane TC 3–4. Informacije o statusu prenosa ZIKV v državah in območjih lahko dobimo iz zemljevidov prizadetih držav, ki so na spletnih straneh ECDC (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/epidemiological-situation.aspx). Če se varnostni ukrepi ne uporabljajo ali pa se ne ujemajo z zgornjimi priporočili, morajo razlogi za to odločitve temeljiti na raziskavi ocene tveganja.

Za oceno in kvantifikacijo tveganja prenosa ZIKV preko transfuzije krvi med izbruhom za prejemnike krvi v prizadeti regiji ali pa za oceno tveganja, ki ga predstavlja darovalec, ki se vrača s prizadetega območja, lahko uporabimo posebno EU orodje za oceno tveganja (angl. *European Up-Front Risk Assessment – EUFRAT*). EUFRAT orodja ni mogoče uporabiti za oceno tveganja, povezanega s prenosom preko ostalih SoHO, kot so tkiva, celice in organi. Orodje je na voljo na spletni povezavi: <http://euftratool.ecdc.europa.eu/>.

Kri in tkiva in celice ne smemo uvažati s področij kategorije prenosa TC 1 in 2. Uvoz organov s področij TC 1 in 2 naj bi temeljil na podlagi individualne ocene tveganja, ki upošteva dejavnike, kot so prenos okužbe na morebitnega prejemnika, možnost izvajanja testiranja na ZIKV s tehniko NAT in razmerje med tveganjem in koristmi za pacienta.

2.3.6 Drugi redki načini prenosa

Prenos ob ugrizu živali

Opisan je primer bolnice, okužene z ZIKV, ki jo je na potovanju po Indoneziji ugriznila opica. Avtorji prispevka so zavzeli stališče, da je bila opica okužena z ZIKV in okužbo ob ugrizu prenesla na omenjeno bolnico, čeprav običajnega prenosa s pikom komarja ni bilo mogoče povsem izključiti.

Laboratorijska okužba z virusom Zika

Filipe s sodelavci je opisal primer laboratorijskega delavca, ki se je ob delu v laboratoriju okužil z ZIKV. Okužbo so dokazali serološko, virusa niso izolirali. Vstopno mesto okužbe in vir ZIKV ni bil opisan.

2.4 KLINIČNA SLIKA IN ZDRAVLJENJE

Poročila kažejo, da je inkubacijska doba pri okužbi z ZIKV med 3,5 dnevi (pri prostovoljcu) do 6–10 dni (pri potnikih, ki so se vrnili v matično državo in darovalcih krvi). Čeprav prejšnja proročila kažejo na to, da je 80% okuženih z ZIKV asimptomatskih, vseeno kaže, da naj bi razmerje asimptomatskih/simptomatskih okužb variiralo glede na lokalne pogoje, kot se je to izkazalo pri darovalcih krvi v Francoski Polineziji, Martiniqueju in ZDA. Simptomatske okužbe se kažejo kot samo-omejujoča vročinska bolezen, ki traja 4–7 dni ter jo spremljajo izpuščaji, bolečine v sklepih (artralgije) in mišicah (mialgije) in nepurulentni konjunktivitis. Simptomi ZIKV okužbe so lahko podobni simptomom pri ostalih arbovirusnih boleznih, zlasti pri dengi, zato je nujno potrebna laboratorijska potrditev diagnoze ZIKV okužbe. Bolečine v mišicah in sklepih ima polovica bolnikov in niso tako izrazite kot pri čikungunji. Bolečine v sklepih in mišicah so v povprečju trajale manj kot štiri dni. Artritis se je pojavil redko in večinoma na sklepih prstov in dlani rok ter na stopalu. Nekateri bolniki so imeli povečane bezgavke na vratu, submandibularno, v pazduhah in v dimljah. Slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, konstipacija ali driska so bile opisane pri posameznih primerih. Opisani so redki primeri bolnikov s hematurijo, dizurijo, perianalno bolečino in hematospermijo po okužbi z ZIKV. Pri bolnikih so okužbo potrdili z najdbo genoma in viabilnega virusa v urinu in/ali semenski tekočini.

Laboratorijski izvidi (krvna slika in biokemični parametri) so večinoma v normalnem območju. Pri nekaterih bolnikih je bila krvna slika levkopenična z nevtropenijo ali limfopenijo, tudi z aktiviranimi limfociti, monocitozo in trombocitopenijo. Med laboratorijskimi izvidi so lahko še povišane vrednosti laktatne dehidrogenaze, aspartatne aminotransferaze, gama-glutamil transferaze, fibrinogena, feritina, C-reaktivnega proteina (CRP) in pospešene sedimentacije eritrocitov predvsem v viremični fazi bolezni.

Bolnikove težave izzvenijo večinoma v tednu dni. Hospitalizacija je potrebna izjemoma. Smrtni primeri, povezani z okužbo z ZIKV, so zelo redki. V Braziliji so poročali o 3 smrtnih primerih v severo-vzhodni pokrajini (tj. v zveznih državah Maranhao, Para in Rio Grande do Norte) – mediana starost umrlih je bila 20 let v letu 2015; ter o enem primeru smrti v Rio de Janeiru v letu 2016. V letu 2016 so poročali še o 4 smrtnih primerih v Kolumbiji in 3 smrtnih primerih v Surinamu, ki so bili povezani z okužbo z ZIKV. Večina bolnikov, ki je v poteku okužbe z ZIKV umrla, je imela pridruženo kronično bolezen ter atipičen potek okužbe z anemijo, levkopenijo in trombocitopenijo.

Potek bolezni po okužbi z ZIKV je podoben dengi in čikungunji. Krvavitve so značilne za težko potekajočo dengo, močne bolečine v mišicah in sklepih za čikungunjo. Krvavitve po koži in sluznicah po okužbi z ZIKV niso bile opisane. Artralgije in mialgije so pri večini bolnikov z ZIKV blažje kot pri bolnikih s čikungunjo. Tudi trombocitopenija se pojavlja redkeje kot pri dengi in čikungunji. Diferencialno diagnostično je pomembno upoštevati še možnost okužbe s parazitom malarije in jo z ustreznim testiranjem čim prej izključiti.

Poročali so o več primerih sočasne okužbe z ostalimi arbovirusi (npr. dengo in/ali čikungunjo), vendar brez težjega poteka bolezni zaradi sočasne okužbe. Makulopapulozen izpuščaj, ki se razvije ob okužbi z ZIKV, je podoben izpuščaju, ki se pojavi po okužbi z virusom denge, čikungunje, rdečk, ošpic, parvovirusom B19, adenovirusom, enterovirusom in po okužbi z rikecijami.

Zdravljenje je simptomatsko. Bolniku se svetuje paracetamol za zniževanje povišane telesne temperature, antihistaminike za olajšanje srbečice ob izpuščaju, hidracijo in počitek. Parenteralna rehidracija je redko potrebna. Odsvetuje se aspirin (zaradi možnega razvoja Reyevega sindroma pri otrocih) in nesteroidne antirevmatike, ker bi lahko povečali nagnjenost h krvavitvam v primeru, da bi bolnik preboleval dengo ali čikungunjo in ne okužbe z ZIKV.

Podatkov o smiselnosti in utemeljenosti uporabe plazme, ki vsebuje protitelesa proti ZIKV, ni dovolj. Obstaja možnost, da bi tovrstno zdravljenje z nevtralizacijskimi protitelesi pospešilo neugoden imunski odziv in razvoj Guillain–Barréjevega sindroma (GBS).

Do sedaj ni bilo dokazov o latenci ZIKV (mirujoč virus, ki je prisoten v celici v lizogenem življenjskem ciklusu, ki se lahko reaktivira) ali o kroničnem poteku okužbe z ZIKV.

2.5 NEVROLOŠKI ZAPLETI

Okužba z ZIKV poteka večinoma brez zapletov. Redek zaplet, ki ga povezujejo z ZIKV okužbo je GBS. GBS je akutna avtoimuna vnetna demielinizirajoča polinevropatija. Osnovni patofiziološki proces ni popolnoma raziskan. Bolezen je redka in se pojavlja pri 1 do 4 na 100 000 prebivalcev. Največkrat se pojavi dva do tri tedne po okužbi z virusi ali bakterijami.

Študija primerov s kontrolami v Francoski Polineziji in nedavna opazovanja so potrdili vlogo ZIKV okužbe kot bolezen, ki je verjetno vzrok za nastanek GBS.

2.6 OKUŽBA V NOSEČNOSTI

Med izbruhom v Braziliji so opazili višjo frekvenco mikrocefalije po okužbi z ZIKV pri nosečnicah. Številne kasnejše raziskave so potrdile, da je ZIKV vzrok za mikrocefalijo in druge kongenitalne malformacije CNS. Do okužbe z ZIKV lahko pride kadarkoli v nosečnosti. Simptomi pri nosečnicah okuženih z ZIKV so podobni kot pri nenosečih ženskah. Pri večini okuženih nosečnic je prisoten makulopapulozni izpuščaj, ostali pogosto poročani simptomi so še povišana telesna temperatura, artralgijska in konjunktivitis. Ni dokazov, da bi bile nosečnice bolj dovzetne za okužbo ali bi pri njih okužba z ZIKV potekala s težjo klinično sliko. Tudi ni dokazov, ki bi povezovali okužbo z ZIKV v nosečnosti z dolgoročnimi učinki na plodnost ali z neželenimi učinki na plod v prihodnjih nosečnostih. Okužba z ZIKV se lahko prenese na plod preko placente ali med porodom. Tudi asimptomatske okužbe z ZIKV pri nosečnicah lahko prizadenejo razvoj možganov pri plodu.

Kongenitalna okužba z ZIKV se kaže kot mikrocefalija s pridruženimi nevrološkimi znaki zaradi okvar možganov. Simptomi se razlikujejo glede na obseg mikrocefalije in prizadetosti možganov. Največje tveganje za razvoj mikrocefalije ali kongenitalnih anomalij/malformacij pri novorojenčkih je v primeru okužbe nosečnice z ZIKV v prvem trimesečju nosečnosti.

2.7 MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA

ZIKV spada med patogene skupine tveganja–2 in zahteva, da z njim ravnamo v skladu z ukrepi za biološko varnost (angl. *Biological Safety Level* – BSL) 2. stopnje (BSL–2). Laboratorijski dokaz okužbe z ZIKV temelji na izolaciji i virusa, virusne RNA in/ali specifičnih protivirusnih protiteles v bioloških vzorcih.

2.7.1 Izolacija virusa

Okužbo z ZIKV je mogoče neposredno potrditi z osamitvijo virusa na celičnih kulturah. Metoda je zaradi kratkotrajne viremije in nizkega virusnega bremena uspešna le v zelo zgodnji fazi od pojava bolezenskih znakov in zato manj primerna za dnevno mikrobiološko diagnostiko, uporabna je predvsem za raziskovalne namene. Poskus osamitve ZIKV lahko izvedemo iz vzorca seruma, urina ali semenske tekočine. Občutljivost in uspešnost metode je odvisna od vrste kužnine in dneva odvzetega vzorca glede na pojav bolezenskih znakov (**Slika 3**).

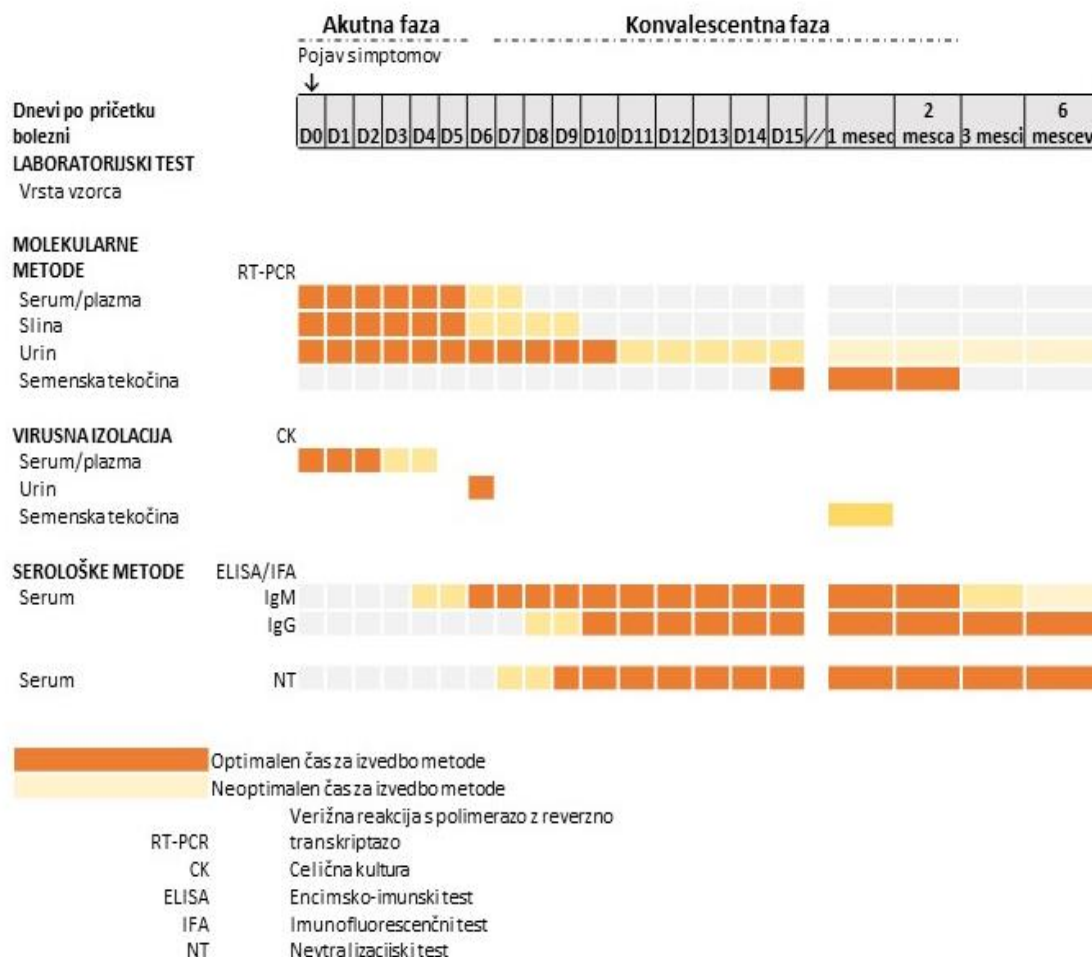
2.7.2 Dokaz virusne nukleinske kisline

Rutinska mikrobiološka diagnostika okužbe z ZIKV temelji na dokazovanju virusne nukleinske kisline (RNA) ZIKV z metodo verižne reakcije s polimerazo z reverznim prepisom (RT-PCR). Metoda RT-PCR je primerna za dokaz okužbe z ZIKV v vzorcih: kri, serum, plazma, urin, semenska tekočina, likvor, amnijska tekočina, placenta in/ali avtopsijski vzorci tkiv. Metoda RT-PCR se uporablja tudi za dokaz viremije pri darovalcih krvi, komponent krvi, tkiv in organov. Občutljivost in uspešnost metode je odvisna od vrste kužnine in od dneva odvzetega vzorca glede na pojav bolezenskih znakov (**Slika 3**).

2.7.3 Serološka diagnostika

Klinični znaki in simptomi okužbe z ZIKV niso specifični, zato je za potrditev primera potrebna mikrobiološka diagnostika. Specifična protitelesa razreda IgM proti ZIKV zaznamo v 4-5 dneh po pojavu simptomov in/ali znakov bolezni in so običajno dokazljiva 2–3 mesece po okužbi. Specifična protitelesa razreda IgG se običajno pojavijo kasneje, med 8. in 10. dnevom od začetka bolezni in jih lahko dokažemo še mesece po preboleli okužbi. Protitelesa razreda IgM in IgG dokazujemo z encimsko imunsko (ELISA) in imunofluorescenčno metoda (IFA). Za zanesljivo potrditev okužbe z ZIKV je potrebno dokazati specifična protitelesa razreda IgM v serumu bolnika in/ali serokonverzijo oziroma 4-kratni porast titra specifičnih protiteles v

parnih serumskih vzorcih odvzetih v 2 do 3-tedenskih intervalih. Oviro pri uporabi seroloških metod oziroma interpretaciji rezultatov predstavljajo navzkrižno reaktivna protitelesa, ki so lahko posledica okužbe ali cepljenja proti drugim flavivirusom – navzkrižno reagirajo z virusom rumene mrzlice, virusom klopnega meningoencefalitisa, virusom japonskega encefalitisa, virusom denge, virusom Zahodnega Nila in virusom Usutu. V takih primerih uporabimo potrditveno testiranje z dokazovanjem nevtralizacijskih protiteles (NT).



Slika 3. Pregled mikrobiološke diagnostike pri okužbi z ZIKV.

SZO redno objavlja seznam sprejetih in vitro diagnostičnih testov (NAT, hitri diagnostični testi in ELISA) za dokaz ZIKV (Vir: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/eual.zika-virus/zika/en/). **Tabela 1** prikazuje čas detekcije ZIKV v humanih vzorcih, odvzetih osebam s kliničnimi znaki okužbe z ZIKV.

Tabela 1: Čas detekcije ZIKV v humanih vzorcih, odvzetih osebam s kliničnimi znaki okužbe z ZIKV (nosečnice so izključene).

Izvor kužnine	Metode	Razpon detekcije ZIKV v dnevih od začetka simptomov			
		Min. (dnevi)	Viri	Max. (dnevi)	Viri
Plazma ali serum	Molekularna diagnostika	Do 2 dni pred pojavom simptomov do prvega dne simptomov	[1-3]	16	[4]
	Izolacija virusa	Ni na voljo		6	[5]
Polna kri	Molekularna diagnostika	5	[6]	58	[6]
Urin	Molekularna diagnostika	Do 1 dan pred pojavom simptomov do prvega dne simptomov	[1-3]	39	[7]
	Izolacija virusa			4	[8]
Slina	Molekularna diagnostika semenske tekočine	Do 2 dni pred pojavom simptomov do prvega dne simptomov	[9, 10]	91	[11]
	Izolacija virusa			6	[12]
Semenska tekočina	Molekularna diagnostika	5	[12]	181 do 188	[11]
	Izolacija virusa	Ni na voljo		21 do 24	[13]
Ženski genitalni trakt (cervikalna sluz)	Molekularna diagnostika	3	[14]	11	[14]
	Izolacija virusa	Ni na voljo		Ni na voljo	
Materino mleko	Molekularna diagnostika	3 (po porodu)	[15]	8 (po porodu)	[15]
	Izolacija virusa	Ni na voljo		4 (po rojstvu)	[16]

Legenda: Podrobnosti o pripravi vzorcev in laboratorijskih metodah za detekcijo so na voljo v navedenih virih.

Viri: [1] Bingham AM, Cone M, Mock V, Heberlein-Larson L, Stanek D, Blackmore C, et al. Comparison of test results for Zika virus RNA in urine, serum, and saliva specimens from person with travel-associated Zika virus

disease - Florida, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(18); [2] Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015;21(1):84-6; [3] De Laval F, Matheus S, Maquart M, Yvrand E, Guidez A, Barthes N, et al. Imported Zika virus outbreak in French Guiana: new insights on epidemiology and diagnosis. V: International Zika Summit 2016; 25-26 April 2016 [Internet]. Paris: Institute Pasteur. Dostopno na: <http://www.zikasummit2016.org/images/Public/Zika-Abstracts.pdf>; [4] Fourcade C, Mansuya J, Dutertre M, Delpuch M, Marchou B, Delobel P, et al. Viral load kinetics of Zika virus in plasma, urine and saliva in a couple returning from Martinique, French West Indies. *J Clin Virol*. Epub 2016 Jun 22; [5] Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954;48(2):139-45; [6] Lustig Y, Mendelson E, Paran N, Melamed S, Schwartz E. Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, December 2015 to April 2016. *Euro Surveill* [Internet] 2016;21(26). Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22515>; [7] Freour T, Mirallie S, Hubert B, Splingart C, Barriere P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill* [Internet] 2016;21(23). Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N23/art22500.pdf>; [8] Zhang F-C, Li X-F, Deng Y-Q, Tong Y-G, Qin C-F. Excretion of infectious Zika virus in urine [Correspondence]. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):641-2; [9] Wu de, Sun J, Zhong H, Guan D, Zhang H, Tan Q, et al. A family cluster of imported ZIKV cases: viremia period may be longer than previously reported. *J Infect*. 2016 Sep;73(3):300-3; [10] Musso D, Roche C, Tu-Xuan N, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53-5; [11] Nicastrì E, Castillettì C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi M, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill* [Internet] 2016; 21(32). Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22554#aff1>; [12] Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* [Internet] 2016;21(10). Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21409>; [13] D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med* 2016;374(22):2195-8; [14] Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot P-H, Pavili L, Lurel S, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis* 2016;16(9):1000-1; [15] Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* [Internet] 2014; 19(13):[pii=20751 p.]. Dostopno na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>; [16] Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Hugon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016;387(10023):1051.

2.7.4 Diagnostika za presejanje SoHO darovalcev/donacij

ECDC predlaga, da se v EU upošteva priporočila glede univerzalnega presejanja darovane krvi le na področjih TC 1 in 2, z upoštevanjem predpostavke, da se ne pričakuje, da bo prišlo do hitrega širjenja ZIKV v ostala območja držav članic EU. Ocenjujejo, da je verjetnost lokalnega prenosa preko vektorjev v EU nizka do zmerna zaradi nizke kompetence vektorja preučevanih evropskih populacij komarja vrste *Ae. albopictus*.

Delovna skupina za SoHO je mnenja, da naj bi se izvedba varnostnih ukrepov za donorje, ki so imeli spolni odnos s potencialno okuženo osebo, ponovno ocenila na podlagi analize tveganja.

Tabela. Povzetek predlaganih varnostnih ukrepov glede na vrsto in kategorijo prenosa okužbe.

Vrsta SoHO	Neprizadeta območja in območja TC 3 in 4	Območja TC 1 in 2
------------	--	-------------------

Polna kri in krvne komponente	<p>Odklon darovalcev za 28 dni (i) po prenehanju simptomov v primeru potrjene okužbe z ZIKV, in (ii) po vrnitvi s področij TC 1 in 2, in (iii) po nezaščitenem spolnem odnosu z moškim, ki so mu diagnosticirali okužbo z ZIKV ali z moškim, ki je potoval ali bival na območju TC 1 in 2 šest mesecev pred nezaščitenim spolnim odnosom, ali (iv) po nezaščitenem spolnem odnosu z žensko, ki ji je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z žensko, ki je potovala ali bivala na območjih TC 1 in 2 osem tednov pred nezaščitenim spolnim odnosom</p> <p><u>ALI</u> NAT presejanje, če je na voljo</p> <p><u>ALI</u> uporaba tehnik patogene inaktivacije plazme in trombocitov (in rdečih krvnih celic ali polne krvi, če je na voljo)</p>	<p>NAT presejanje vseh donacij ali izločitev lokalnih donacij krvi hkrati z uvozom zalog krvi <u>ALI</u></p> <p>Če je lokalno zbiranje donacij še potrebno, obvezno NAT testiranje krvnih pripravkov nosečnic</p> <p><u>IN/ALI</u></p> <p>Uporaba tehnik patogene inaktivacije plazme in trombocitov (in rdečih krvnih celic ali polne krvi, če je na voljo).</p>
Plazma za frakcioniranje	<p>Ni nujna izključitev krvodajalcev, ki so se vrnili s prizadetih območij, iz darovanja plazme za frakcioniranje. Prav tako ni nujno presejanje plazme za frakcioniranje, ki je bila zbrana na območjih, kjer je prisoten ZIKV</p>	<p>Ni nujna izključitev krvodajalcev, ki so se vrnili s prizadetih območij, iz darovanja plazme za frakcioniranje. Prav tako ni nujno presejanje plazme za frakcioniranje, ki je bila zbrana na območjih, kjer je prisoten ZIKV</p>
Semenska tekočina	<p>Odklon donorjev za šest mesecev (i) po prenehanju simptomov v primeru potrjene okužbe z ZIKV in (ii) po vrnitvi z območja TC 1 in 2 in (iii) po nezaščitenem spolnem odnosu z moškim, ki so mu diagnosticirali okužbo z ZIKV ali z moškim, ki je potoval in bival na območju TC 1 in 2 šest mesecev pred nezaščitenim spolnim odnosom ali (iv) po nezaščitenem spolnem odnosu z žensko, ki ji je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z žensko, ki je potovala ali bivala na območjih TC 1 in 2 osem tednov pred nezaščitenim spolnim odnosom</p> <p><u>ALI</u></p> <p>NAT presejanje donacij semenske tekočine, če je le-to na voljo</p>	<p>NAT presejanje donacij semenske tekočine, če je na voljo</p>

Ostala tkiva in celični materiali	<p>Odklon donorjev 28 dni (i) po prenehanju simptomov v primeru potrjene okužbe z ZIKV in (ii) po vrnitvi z območij TC 1 in 2 in (iii) po nezaščitenem spolnem odnosu z moškim, ki so mu diagnosticirali okužbo z ZIKV ali z moškim, ki je potoval ali bival na območjih TC 1 in 2 šest mesecev pred nezaščitenim spolnim odnosom ali (iv) po nezaščitenem spolnem odnosu z žensko, ki ji je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z žensko, ki je potoval ali bivala na območjih TC 1 in 2 osem tednov pred nezaščitenim spolnim odnosom</p> <p><u>ALI</u></p> <p>NAT presejanje, če je na voljo</p>	<p>NAT presejanje</p> <p><u>ALI</u> odklon lokalnih donacij in uvoz tkiv in celičnih materialov z neprizadetih območij</p> <p><u>ALI</u> če je potrebno lokalno zbiranje, morajo nosečnice dobiti le donacije tkiv in celičnih materialov, ki so bili predhodno NAT presejani</p>
Organi	<p>Individualna ocena darovalcev organov, potrebno je previdno pretehtati prednosti v primerjavi s tveganji za potencialnega prejemnika organa; dokončna odločitev je na strani transplantacijske ekipe</p>	<p>Individualna ocena darovalcev organov, potrebno je previdno pretehtati prednosti v primerjavi s tveganji za potencialnega prejemnika organa</p> <p>NAT testiranje se lahko uporabi za identifikacijo patogenov pri simptomatskih živih darovalcih</p>

Literatura

Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus — What Clinicians Need to Know [Internet]. Atlanta: CDC; 2016. Dostopno na: http://emergency.cdc.gov/coca/calls/2016/callinfo_012616.asp.

European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus and safety of substances of human origin – A guide for preparedness activities in Europe. First update. Stockholm: ECDC; 2017.

Araujo LM, Ferreira ML, Nascimento OJ. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(3):253-5.

Atkinson B, Hearn P, Afrough B, et al. Detection of Zika virus in semen. *Emerg Infect Dis* 2016;22(5):940.

Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(32).

Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro — preliminary report. *N Engl J Med* 2016;375:2321-34.

Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):653-60. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.

Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016;387(10033):2125-32.

Centers for Disease Prevention and Control. CDC assisting Utah investigation of Zika virus infection apparently not linked to travel. Media statement: Monday, July 18, 2016. Atlanta: CDC; 2016. Dostopno na: <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0718-zika-utah-investigation.html> (02.09.2016).

Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect* 2016;72(5):507-24.

Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, et al. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(3): e0004543.

Cunha MS, Esposito DL, Rocco IM, et al. First complete genome sequence of Zika virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an autochthonous transmission in Brazil. *Genome Announc* 2016;4(2):pii:e00032-16.

Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus – New York city, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:716–717.

De Carvalho NS, De Carvalho FB, Fugaca CA, Doris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Braz J Infect Dis* 2016;20(3):282-9.

Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, et al. Male-to-male sexual transmission of Zika virus - Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(14):372-4.

Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, et al. Male-to-male sexual transmission of Zika virus - Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(14):372-4.

Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016;374(22):2142-51.

Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360(24):2536-43.

European Centre for Disease Prevention and Control. Interim guidance for healthcare providers and Zika virus laboratory diagnosis. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-guidance-healthcare-providers-and-laboratory-diagnosis.pdf> (02.09.2016).

European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus and safety of substances of human origin – A guide for preparedness activities in Europe. Stockholm: ECDC; 2016. Dostopno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-safety-of-substances-of-human-origin.pdf> (17.5.2017).

European centre for disease control. Recent scientific findings, based on literature reviewed after the seventh update of the ECDC Rapid Risk Assessment on Zika virus infection (12 July 2016). Dostopno na: http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/_layouts/forms/Review_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=800 (02.09.2016).

European centre for disease control. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic. Tenth update, 4 April 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Dostopno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/21-03-2017-RRA%20UPDATE%209-Zika%20virus-Americas,%20Caribbean,%20Oceania,%20Asia.pdf> (17.5.2017).

European centre for disease control (ECDC). Zika virus and safety of substances of human origin – A guide for preparedness activities in Europe. First update. Stockholm: ECDC; 2017. Dostopno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-safety-of-substances-of-human-origin.pdf> (17.5.2017).

Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)* 1979;83(2):213-9.

Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Alpha Sall A. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *J Clin Virol* 2008;43(1): 96-101.

Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch* 1973;43(4):315-9.

Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91(5):1035-8.

Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17(5):880-2.

Freour T, Mirallie S, Hubert B, Splingart C, Barriere P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill* 2016;21(23).

Gao D, Lou Y, He D, Porco TC, Kuang Y, Chowell G, et al. Prevention and control of Zika as a mosquito-borne and sexually transmitted disease: a mathematical modelling analysis. *Sci Rep* 2016;6:28070.

Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015;21(1):84-6.

Grard G, Caron M2, Mombo IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa) - 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(2):e2681.

Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-50.

Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, Mead P. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(8):215-6.

Huzly D, Hanselmann I, Schmidt-Chanasit J, Panning M. High specificity of a novel Zika virus ELISA in European patients after exposure to different flaviviruses. *Euro Surveill.* 2016;21(16). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30203 21(16): pii 30203.

Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the risk of microcephaly. *N Engl J Med* 2016;375:1-4.

Kashima S, Slavov SN2, Covas DT. Zika virus and its implication in transfusion safety. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016;38(1):90-1.

Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, Matono T, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill* 2014 Jan 30;19(4). pii: 20683.

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008 Aug; 14(8): 1232-9.

Lee VH, Moore DL. Vectors of the 1969 yellow fever epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. *Bull World Health Organ* 1972;46(5):669-73.

Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zik virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46(3):460-4.

Lissauer DM, Smit E, Kilby MD. Zika virus and pregnancy. *BJOG* 2016;123:1258-63.

Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18(3):411-5.

Marrs C, Olson G, Saade G, Hankins G, Wen T, Patel J, Weaver S. Zika virus and pregnancy: a review of the literature and clinical considerations. *Am J Perinatol* 2016;33:625-39.

Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159-60.

McCarthy M. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. *BMJ* 2016;352:i720.

Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, et al. Zika virus and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;127:642-8.

Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, et al. Zika virus infection among U.S. pregnant travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(8):211-4.

Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health* 2016;106(4):598-600.

Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374(10):951-8.

Moore DL, Causey OR, Carey DE, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol* 1975;69(1):49-64.

Muller JA, Harms M, Schubert A, Jansen S, Michel D, Mertens T, et al. Inactivation and environmental stability of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2016;22(9):1685-7.

Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21(10):1887.

Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-61.

Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(14): pii:20761.

Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi M, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Euro Surveill* 2016;21(32).

Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19(9). pii:20720.

Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75(3):389-93.

D'Ortenzio E, Matheron S, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Damond F, Yazdanpanah Y, Leparç-Goffart I. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2;374(22):2195-8.

Pacheco O, Beltran M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika virus disease in Colombia – preliminary report. *N Engl J Med*. Epub 2016 Jun 15.

Perez S, Tato R, Cabrera JJ, Lopez A, Robles O, Paz E, et al. Confirmed case of Zika congenital virus infection, Spain, March 2016. *Euro Surveill* 2016;21(24):30261.

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016;374(20):1981-7.

Roth A, Mercier A, Lepers C, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Euro Surveill* 2014;19(41). pii:20929.

Sarmiento-Ospina A, Vasquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ. Zika virus associated deaths in Colombia. *Lancet Infect Dis*. Epub 2016 Apr 7.

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):59-62.

Smithburn KC, Kerr Ja, Gatne PB. Neutralizing antibodies against certain viruses in the sera of residents of India. *J Immunol* 1954;72(4):248-57.

Smithburn KC, Taylor RM, Rizk F, Kader A. Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1954;3(1):9-18.

Stagg D, Hurst HM. Zika virus and pregnancy. *Nurs Womens Health* 2016;20(3):299-304.

Franca GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016. pii: S0140-6736(16)30902-3.

Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill* 2016;21(8):30148.

Tang H, Hammack C, Ogden SC, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 2016;18(5):587-90.

Tappe D, Rissland J, Gabriel M, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill* 2014;19(4):pii=20685.

Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 2016;161(3):665-8.

Towers A, Brauer F, Castillo-Chavez C, Falconar A, Mubayi A, Romero-Vivas C. Estimation of the reproduction number of the 2015 Zika virus outbreak in Barranquilla, Colombia, and a first estimate of the relative role of sexual transmission. *Epidemics* 2016;17:50-5.

Villamil-Gomez WE, Rodriguez-Morales AJ, Uribe-Garcia AM, Gonzalez-Arismendy E, Castellanos JE, Calvo EP, et al. Zika, Dengue and Chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis* 2016;51:135-8.

Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1412-4.

World Health Organisation. Laboratory testing for Zika virus infection. Interim guidance. Geneva: WHO; 2016. Dostopno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204671/1/WHO_ZIKV_LAB_16.1_eng.pdf?ua=1 (02.09.2016).

World Health Organisation. Emergency use assessment and listing (EUAL) procedure for Zika virus disease IVDs [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Dostopno na: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/eual-zika-virus/zika/en/ (02.09.2016).

World Health Organization (WHO). Zika situation report; 25 November 2016. Dostopno na: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/25-august-2016/en/> (02.09.2016).

World Health Organization. The history of Zika virus. Geneva: WHO; 2016. Dostopno na: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/> (02.09.2016).

Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(8):e2348.

Zambrano H, Waggoner JJ, Almeida C, Rivera L, Benjamin JQ, Pinsky BA. Zika virus and Chikungunya virus coinfections: a series of three cases from a single center in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95(4):894-6.

Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, *Euro Surveill* 2015;20(23):pii=21153.

Zammarchi L, Stella G, Mantella A, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol* 2015;63:32-5.

Zonneveld R, Roosblad J, Staveren JWv, Wilschut JC, Vreden SGS, Codrington J. Three atypical lethal cases associated with acute Zika virus infection in Suriname. *ID Cases* 2016;5:49-53.

3 JAVNO–ZDRAVSTVENI ODZIV NA POJAV VIRUSA ZIKA

(Avšič-Županc T., Avsec D., Bergoč Radoha M., Čebulc G., Čufar A., Duh D., Fatur T., Kalan K., Levičnik-Stežinar S., Lovrec M., Mali P., Perharič L., Sočan M., Ternifi V., Trilar T., van der Geest G.M., Zver J.)

Pripravljenost na pojav in širjenje ZIKV vsebuje tri ključna področja:

1. **Zgodnjo prepoznavo z izdelavo ocene tveganja** ob pojavu importiranega ali avtohtonega primera okužbe z ZIKV v času aktivnosti komarjev ob upoštevanju sprejemljivosti območja (angl. *receptive area*) za širjenje ZIKV.
2. **Epidemiološko spremljanje okužbe z ZIKV**, ki sestoji iz uvedbe obveznega prijavljanja bolezni, ki jo povzroča ZIKV, pozornega spremljanja bolezni, ki povzročajo vročino in izpuščaj po vrnitvi z območij z ZIKV, spremljanja mikrocefalije in drugih nevroloških motenj pri nosečnicah, ki so bile ali bi lahko bile izpostavljene ZIKV, spremljanja nevroloških zapletov pri bolnikih s potrjeno okužbo z ZIKV, spremljanja oziroma monitoringa razširjenosti tujerodnih vrst komarjev in spremljanja okuženosti komarjev v posebnih okoliščinah.
3. **Izvajanje ukrepov**, ki so sorazmerni tveganju za javno zdravje (svetovanje potnikom, osebam, ki so bivalne ali potovale na območju z ZIKV, svetovanje nosečnicam, varnost krvi, krvnih komponent, tkiv in organov, svetovanje ukrepov, ki zmanjšajo število komarjev v bližini bivališč in v okolju, uporaba biocidov v zunanjem okolju v posebnih okoliščinah), ustrezna komunikacija z javnostmi.

3.1 ZGODNJA PREPOZNAVA IN OCENA TVEGANJA

Zgodnja prepoznavna (angl. *early warning*) temelji na vzpostavljenem sistemu spremljanja dogodkov (angl. *event-based*) v povezavi s sistematičnim spremljanjem nalezljivih bolezni ob redni laboratorijski podpori, kar zagotavlja hitro identifikacijo novega tveganja za zdravje.

Javno zdravstveni ukrepi za zmanjševanje bremena okužb z ZIKV se izvajajo glede na oceno tveganja. Pristop in obseg se sprti prilagaja epidemiološki situaciji.

Izhodišče za naglo prepoznavo primera okužbe z ZIKV je seznanjenost strokovne javnosti z boleznijo – usposobljenost za prepoznavo primera (klinični potek ob ustreznem epidemiološkem podatku), možnost ustrezne diagnostike in čimprejšnja prijava NIJZ. Zmogljivost (angl. *capacity*) in usposobljenost (angl. *capability*) klinikov (infektologov, nevrologov, ginekologov), mikrobiologov in epidemiologov ter njihova medsebojna povezanost, nagla izmejavanje informacij bo osnova, da se bolnika okuženega z ZIKV prepozna,

uporabi ustrezne diagnostične pristope in mu svetuje, kako naj ravna, da se okužba z ZIKV ne bo širila v okolico.

Ocena tveganja in predlog ukrepov bosta temeljila na:

- številu oseb s potrjeno ali verjetno okužbo z ZIKV v skladu z definicijo (sporadični primeri, skupki, izbruh na enem oziroma več območjih);
- uvrstitvijo primerov: importirani ali avtohtoni;
- porazdelitvijo potrjenih in verjetnih primerov po državi (npr. pojav okuženih z ZIKV na omejenem območju, geografsko razpršen obseg pojavljanja okuženih z ZIKV);
- pojav primerov na sprejemljivih območjih za širjenje (območja, kje se nahajajo tigrasti komarji (*A. albopictus*));
- obseg in intenzivnost aktivnosti tigrastih komarjev;
- gostote poseljenosti območij, kjer se pojavljajo primeri.

Lista informacij in okoliščin, ki se bodo upoštevale pri oceni tveganja (angl. *risk assessment*) in izdelavi ter implementaciji ukrepov (angl. *risk management*), se bo sproti dopolnjevala glede na nova vedenja in spoznanja o ZIKV in bolezenskih stanjih, ki jih ZIKV povzroča. Pri izdelavi ocene tveganja bo pomembno prispevalo tudi to, kakšna je zmožnost *A. albopictus* za prenos ZIKV v zmernem podnebnem pasu Južne Evrope.

Center za nalezljive bolezni (CNB) NIJZ je osrednja točka, kjer se informacije o grožnjah za javno zdravje zberejo, preučijo, ocenijo in posredujejo deležnikom in javnostim v Sloveniji in izven Slovenije. CNB NIJZ je nacionalna kontaktna točka za Sistem zgodnjega obveščanja in odziva (angl. *Early Warning and Response System, EWRS*) in nacionalna kontaktna točka v skladu z Mednarodnim zdravstvenim pravilnikom (angl. *International Health Regulation, IHR*).

Okužbe z ZIKV je na seznamu prijavljivih nalezljivih bolezni, ki je bil izdan v okviru Odločbe Evropske komisije. NIJZ je junija 2016 podal predlog Ministrstvu za zdravje (MZ), da bi se okužbo z ZIKV uvrstilo na seznam obvezno prijavljivih bolezni.

ECDC pozorno spremlja pojavljanje ZIKV in redno objavlja podatke o razširjenosti ZIKV, ocenjuje epidemiološko situacijo in tveganje za zdravje prebivalstva EU, kar je podpora državam pri določanju oziroma izbiri ukrepov.

ECDC tedensko posodablja zemljevide razširjenosti ZIKV, dnevno obvešča nacionalne kontaktne točke preko in pripravlja ocene tveganja.

Informacije o razširjenosti ZIKV so dostopne na spletni strani ECDC: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx).

Za oceno in kvantifikacijo tveganja prenosa ZIKV preko transfuzije krvi med izbruhom za prejemnike krvi v prizadeti regiji ali pa za oceno tveganja, ki ga predstavlja darovalec, ki se je vrnil s prizadetega območja, lahko uporabimo posebno EU orodje za oceno tveganja (angl. *European Up-Front Risk Assessment – EUFRAT*). EUFRAT orodja ne moremo uporabiti za oceno tveganja, povezanega s prenosom preko ostalih SoHO, kot so tkiva, celice in organi. Orodje je na voljo na spletni povezavi: <http://euftratool.ecdc.europa.eu/>

V okviru ECDC delujejo mreže strokovnjakov s področja epidemiološkega in mikrobiološkega spremljanja nalezljivih bolezni, ki jih prenašajo členonožci in medicinski entomologi, ki nudijo podporo pri izdelavi ocene tveganja.

3.2 EPIDEMIOLOŠKO SPREMLJANJE

3.2.1 Spremljanje okužb z virusom Zika

Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni poteka preko zakonsko predpisane prijave posameznega primera (angl. *case based*), z rednim, periodičnim zbiranjem agregiranih sindromskih podatkov na vzorcu populacije (angl. *sentinel surveillance*) ali preko sprotnih poročil laboratorijev, ki potrdijo okužbo ali nosilstvo z mikrobiološkim preskušanjem kužnin (angl. *laboratory based surveillance*).

Osnova za prijavo nalezljivih bolezni je Zakon o nalezljivih boleznih (ZNB). ZNB predpisuje seznam povzročiteljev nalezljivih bolezni in nekatere sindrome (npr. akutni gastroenteritis, akutni meningitis, akutni meningoencefalitis), ki se obvezno prijavijo v predpisanem časovnem okviru. Časovni okvir prijave predpisuje Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje. Večina nalezljivih bolezni se prijavi najkasneje tri dni po postavitvi diagnoze. Za nalezljive bolezni, ki resno ogrožajo javno zdravje (npr. davica, hemoragične mrzlice, meningokokni meningitis in še nekatere) je predpisana takojšnja prijava z namenom, da se kar najhitreje uvedejo sorazmerni ukrepi in ublažijo posledice.

ZNB ne predpisuje prijave posameznega (sporadičnega) primera okužbe z ZIKV (z izjemo prijave meningitisa ali meningoencefalitisa, ki ga je povzročil ZIKV). Z ZNB je predpisana prijava epidemije (izbruha) katerekoli nalezljive bolezni, tudi tistih, ki niso eksplicitno navedene na seznamu obvezno prijavljivih nalezljivih bolezni. Številčna meja izbruha oziroma koliko primerov v določenem časovnem obdobju pomeni izbruh nalezljive bolezni ni jasno določena.

S stališča javnega zdravja je izjemno pomembno, da okužbo z ZIKV čim prej prepoznamo, ocenimo tveganje, ki jo predstavlja za javno zdravje in sprejmemo odločitev, kakšni ukrepi so v dani situaciji najbolj smiselni. Pomembno je, da seznanjamo splošno javnost (**Priloga 1**).

Učinkovito epidemiološko spremljanje okužb z ZIKV temelji na:

- prepoznavi primera okužbe z ZIKV (angl. *ascertainment*);
- prijavi primera okužbe z ZIKV in/ali laboratorijskem spremljanju okužb z ZIKV (angl. *reporting* ali *notification*).

Prvi in ključen korak epidemiološkega spremljanja je **informiranje zdravstvenih delavcev** (predvsem zdravnikov/-ic osnovnega zdravstvenega varstva) o pojavu okužbe z ZIKV, kliničnem poteku, diagnostičnih dilemah in ne nazadnje o pomenu prepoznavne ter čimprejšnje **prostovoljne prijave primera (Priloga 2) v skladu z definicijo**. Sporočilo o ZIKV za strokovno javnost je objavljeno na spletni strani NIJZ in se sproti posodablja .

Pri bolniku z vročino in/ali izpuščajem, sklepnimi bolečinami, vnetjem očesnih veznic, ki se je nedavno zadrževal, bival ali potoval na območjih z ZIKV, obstaja možnost okužbe z ZIKV. Z mikrobiološkim preskušanjem je potrebno sum potrditi ali ovreči. Zdravnik osnovnega zdravstvenega varstva bo na osnovi epidemioloških podatkov in klinične slike presodil o napotitvi k specialistu infektologu, nevrologu ali ginekologu. Specialist bo po presoji opravil testiranje na ZIKV (**Priloga 3**) in druge povzročitelje izpuščajnih bolezni oziroma vročinskih bolezni po vrnitvi iz endemičnih območij v skladu z algoritmom (**Priloga 4**).

Laboratorij za diagnostiko zoonoz in laboratorij WHO (WHO) Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) je v Sloveniji edini laboratorij, ki je usposobljen za mikrobiološko diagnostiko okužbe z ZIKV. V izogib zamudi v prijavi primera okužbe z ZIKV je najbolj smiselno, da **Laboratorij za diagnostiko zoonoz in laboratorij WHO, vsak potrjen primer čim prej (po telefonu) prijavi epidemiologu NIJZ CNB, ki je v 24/7 v pripravljenosti**.

Tabela 2. Prepoznavna, diagnostika in ukrepanje ob okužbi z ZIKV.

	Bolnik		Ukrep
	Klinični podatek	Epidemiološki podatek (znotraj 14 dni pred boleznijo)	
Osnovno zdravstveno varstvo	Bolnik z vročino in/ali izpuščajem in artralgijo ali mialgijo ali konjunktivitisom	Bivanje na območju z ZIKV ali Spolni odnos z moškim, ki je imel simptome ZIKV in/ali bival na območju ZIKV ali Prejemnik krvi, krvnih pripravkov, tkiv ali organov	Napotitev k infektologu

Infektolog			Na osnovi epidemioloških in kliničnih podatkov odločitev glede mikrobiol. testiranja Izpolnitev vprašalnika, ki spremlja vzorce v laboratorij Telefonska prijava verjetnega primera*
Mikrobiolog			Izvedba testiranja Takojšnja (telefonska) prijava potrjenega primera NIJZ
Epidemiolog			Epidemiološko anketiranje Svetovanje bolniku Predlog JZ ukrepov Obveščanje javnosti (splošne, strokovne, mednarodne)

Epidemiolog CNB NIJZ, ki bo prejel prijavo o potrjenem primeru, bo pridobil dodatne podatke (**Priloga 5**) :

- bolnika seznanil z ukrepi za zmanjšanje prenosa ZIKV v viremični fazi in fazi okrevanja (zaščita ob spolnem prenosu) ;
- ocenil tveganje za javno zdravje in obvestil v skladu z algoritmom obveščanja;
- izdelal predlog javno zdravstvenih ukrepov glede na fazo (glej poglavje Faze);

3.2.2 Spremljanje nosečnic, okuženih z virusom Zika

Spremljanje nosečnic, okuženih z ZIKV, poteka v skladu z dobro klinično prakso (**Tabela 3**).

Tabela 3: Algoritem obravnave zdrave nosečnice, pri kateri obstaja možnost okužbe z ZIKV.

Zdravstvo	Nosečnica	Ukrep
Zdravnik osnovnega zdravstvenega varstva	Podatek o predhodnem potovanju na območja z ZIKV v prvem ali drugem tromesečju nosečnosti Podatek o nezaščitenem spolnem odnosu s	Napotitev k ginekologu

Ginekolog	potrjenim primerom okužbe z ZIKV - z moškim, ki je bival ali potoval na območjih z ZIKV	<p>Testiranje na ZIKV</p> <p>Izpolnitev vprašalnika, ki spremlja vzorce v laboratorij</p> <p>Takojšnja prijava verjetnega ali potrjenega primera okužbe NIJZ</p> <p>Spremljanje in obravnava nosečnosti in po porodu novorojenčka v skladu z dobro klinično prakso</p>
-----------	---	--

3.2.3 Spremljanje novorojenčkov z mikrocefalijo in drugimi nevrološki okvarami

Novorojenčke z mikrocefalijo in drugimi nevrološki okvarami spremljajo neonatologi in pediatri v skladu z dobro klinično prakso.

3.2.4 Spremljanje nevroloških zapletov okužbe z virusom Zika

Spremljanje nevroloških zapletov poteka v skladu z dobro klinično prakso (**Tabela 4**).

Tabela 4: Algoritem obravnave bolnika s sindromom Guillain-Barré, pri katerem obstaja možnost okužbe z ZIKV.

Zdravstvo	Bolnik z GBS	Ukrep
Zdravnik osnovnega zdravstvenega varstva	Podatek o predhodnem potovanju na območja z ZIKV Podatek o nezaščitenem spolnem odnosu s - potrjenim primerom okužbe z ZIKV - z moškim, ki je bival ali potoval na območjih z ZIKV	Napotitev k nevrologu
Nevrolog		<p>Testiranje na ZIKV in Izpolnitev vprašalnika, ki spremlja vzorce v laboratorij</p> <p>Takojšnja prijava verjetnega ali potrjenega primera okužbe NIJZ</p> <p>Spremljanje in obravnava bolnika v skladu z dobro klinično prakso</p>

Skupine prebivalstva, pri katerih je smiselno testirati na okužbo z ZIKV:

- bolniki, ki so bivali na endemskem območju in imajo bolezenske znake kompatibilne z okužbo z ZIKV (vključuje tudi bolnike s SGB) (indikacijo za testiranje postavijo infektologi, nevrologi);
- bolniki (moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, MSM) in bolnice, ki imajo simptome oziroma znake kompatibilne z okužbo z ZIKV in NISO bivali na endemskih območjih, pač pa je njihov partner potoval oziroma bival na območjih z ZIKV (indikacijo postavijo specialisti kot zgoraj);
- zdrave nosečnice, ki so bivale na endemskem območju kadarkoli tekom nosečnosti (indikacijo postavijo ginekologi);
- zdrave nosečnice, katerih partnerji so bivali na endemskih področjih (ne glede na podatek o bolezni partnerja, velja tudi v primeru, da je partner po vrnitvi in med bivanjem v endemskem področju asimptomatski) - na testiranje napotijo ginekologi;
- darovalce tkiv in organov - o smiselnosti in potrebnosti se presoja ob posameznem primeru - indikacijo postavijo specialisti različnih strok;
- novorojenčke z mikrocefalijo ali drugimi motnjami v razvoju, katerih vzrok bi lahko bil ZIKV in njihove matere po presoji ginekologa, neonatologa, pediatra;
- testiranje bolnikov, ki bi lahko bili avtohtoni primer - v trenutni epidemiološki situaciji izjemoma - po posvetu z epidemiologom.

3.2.5 Mikrobiološka diagnostika okužb z virusom Zika

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete v Ljubljani izvaja diagnostiko okužb z ZIKV. V Laboratoriju za diagnostiko zoonoz in laboratoriju WHO določajo (laboratorij vodi prof. Tatjana Avšič-Županc).

- genom ZIKV v krvi, plazmi, serumu, možganski tekočini in tkivih z metodo RT-PCR;
- osamitev virusa na celični kulturi iz krvi, plazme, seruma, možganske tekočine ali tkiv;
- določanje specifičnih protiteles IgM in IgG v krvi, plazmi, serumu in možganski tekočini z metodama ELISA;
- določanje nevtralizacijskih protiteles z metodo NT.

Natančnejša navodila za odvzem in transport vzorcev se nahajajo na spletni strani Inštituta: <http://www.imi.si/diagnosticna-dejavnost/preiskave/?podrocje=VIROLOGIJA> in na spletni strani NIJZ: <http://www.nijz.si/sl/zika-virus-navodila-za-zdravstvene-delavce>

3.2.6 Monitoring tujerodnih komarjev v Sloveniji

(Duh D., Kalan K., Trilar T.)

ECDC je v letu 2014 pripravil Smernice za spremljanje avtohtonih vrst komarjev, ki so vektorji naslednjih povzročiteljev bolezni: virusa Zahodnega Nila, virusa Vzhodnega konjskega encefalitisa, virusa Venezuelskega konjskega encefalitisa, virusa Japonskega encefalitisa, virusa Saint-Louis encefalitisa, Sindbis virusa, Usutu virusa, virusa mrzlice doline Rift, *Dirofilaria* sp. in praživali, ki povzročajo malarijo pri ljudeh. Smernice vsebujejo navodila in tehnično podporo za ciljno zbiranje podatkov na terenu, s predlogi ukrepov glede na prepoznano grožnjo (ali so zabeleženi primeri okužb v državi ali ne) ter pri tem upoštevajo tudi ceno entomološkega spremljanja. Smernice prispevajo k usklajevanju metod in poenotenju podatkovne zbirke avtohtonih vrst komarjev na nivoju EU, tako da bodo lahko podatki iz različnih držav primerljivi v času in med državami. Ponujajo podporo organom odločanja, zainteresiranim strokovnjakom iz javnega zdravstva in strokovnjakom, ki sodelujejo pri izvajanju spremljanja ali nadzora avtohtonih vrst komarjev, kakor tudi laikom na področju nadzora komarjev.

Smernice za monitoring tujerodnih komarjev v Evropi (angl. *Guidelines for the surveillance of invasive mosquitoes in Europe*) za spremljanje avtohtonih vrst komarjev so dostopne na spletni povezavi ECDC. Z entomološkim spremljanjem komarjev se trenutno v Sloveniji ukvarja samo raziskovalka na Univerzi na Primorskem. Njeno delo temelji na preučevanju razširjenosti invazivnih vrst komarjev v državi, zato tega vsekakor ne moremo poistovetiti s spremljanjem komarjev na nacionalnem nivoju, ki bi moralo biti vzpostavljeno za nadzor vseh vrst komarjev in njihove potencialne okuženosti s povzročitelji bolezni.

Na državni ravni potrebujemo organiziran sistem monitoringa, financiran s strani države, ki bi redno ocenjeval entomološko situacijo in bil v pripravljenosti ob morebitnih izbruhih bolezni. Tak monitoring, vsaj za leto 2016, ni predviden. Vzpostavitev monitoringa tujerodnih vrst komarjev na nacionalni ravni v Sloveniji je nujna. Finančna struktura uvedbe monitoringa tujerodnih vrst komarjev je prikazana v **Prilogi 6**.

3.3 JAVNO ZDRAVSTVENI UKREPI

Javno zdravstveni ukrepi za zmanjšanje tveganja za okužbo z ZIKV so:

1. Obveščanje ciljnih skupin (potnikov v območja z ZIKV, nosečnic, ki so bile na območju ZIKV, nosečnic, katerih partnerji so potovali na območja z ZIKV, zdravstvenih delavcev in splošne javnosti);
2. Skrb za varnost krvi, krvnih komponent, tkiv in organov;
3. Ukrepi za zmanjšanje populacij komarjev v naseljih – odstranjevanje mest, kjer se komarji razmnožujejo in uporaba biocidnih sredstev za zatiranje komarjev v posebnih okoliščinah.

3.3.1 Obveščanje in komunikacija z javnostmi

Obveščanje poteka v skladu s fazami načrta pripravljenosti. V fazi, ko v Sloveniji ni zaznati širjenja ZIKV, je obveščanje o povzročitelju, bolezni, načinu prenosa in možnostih, da se prepreči okužba usmerjeno predvsem na:

1. Obveščanje zdravstvenih delavcev o okužbi z ZIKV, načinu prenosa, klinični sliki, diagnostiki in prijavi;
2. Potnike, ki potujejo na območja z ZIKV – na spletni strani NIJZ ;
3. Svetovanje potnikom po vrnitvi iz območji z ZIKV – predvsem moškim, ki bi lahko okužbo z ZIKV prenesli na nosečo partnerico;
4. Svetovanje nosečnicam, ki so bile na območjih z ZIKV;
5. Seznanjanje prebivalstva o ukrepih za zmanjšanje števila komarjev v okolici bivališč (**Priloga 7**) na krajevno običajen način;
6. V primeru uporabe biocidov v zunanjem okolju, priprava ustreznih obvestil za prebivalstvo. Obvestilo bo pripravljeno v okviru akcijskega načrta za uporabo biocidov v zunanjem okolju in bo vsebovalo informacijo o lokacijah uporabe biocida in nasvete glede zadrževanja v času zameglevanja, možne vplive na zdravje in okolico.

Seznam obvestil in priporočil ni dokončen, sprti bo vsebino in način obveščanja narekovala situacija. Prve informacije o ZIKV so bile objavljene na spletni strani NIJZ v drugi polovici 2015. Informacije se sprti posodablajo.

V **Prilogi 8 in 9** sta še komunikacija in kontaktne osebe za posamezna področja oz. PR službe.

3.3.2 Skrb za varnost krvi, komponent krvi, tkiv in organov

(Avsec D., Čebulc G., Čufar A., Mali P., Levičnik-Stežinar S., Radoha Bergoč M.)

Standarde kakovosti in varnosti ob darovanju, pridobivanju, testiranju, predelavi, konzerviranju, shranjevanju in razdeljevanju tkiv in celic ter varnost tkiv in celic predpisuje Direktiva 2004/23/ES z dne 31. marca 2004 (*Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004*), Direktiva Komisije 2006/17/ES z dne 8. Februarja 2006 o izvajanju Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta o nekaterih tehničnih zahtevah za darovanje, pridobivanje in testiranje človeških tkiv in celic (*Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells*) in Direktiva Komisije 2006/86/ES z dne 24. oktobra 2006 o izvajanju Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta o zahtevah po sledljivosti, obveščanju o hudih in neželenih reakcijah in pojavih ter nekaterih tehničnih

zahtevah za kodiranje, predelavo, konzerviranje, shranjevanje in razdeljevanje človeških tkiv in celic (*Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells*), ki so bile v celoti prenesene v Zakon o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje (Uradni list RS, št. 61/2007) (ZKVČTC).

Standarde kakovosti in varnosti organov po darovanju predpisuje Direktiva 2010/45/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 7. julija 2010 o standardih kakovosti in varnosti človeških organov, namenjenih za presaditev (*Directive 2010/45/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation*) in izvedbena Direktiva Komisije 2012/25/EU z dne 9. oktobra 2012 o postopkih za pošiljanje informacij pri izmenjavi človeških organov za presaditev med državami članicami (*Commission implementing Directive 2012/25/EU of 9 October 2012 laying down information procedures for the exchange, between Member States, of human organs intended for transplantation*). Deloma se standardi kakovosti in varnosti že uporabljajo z Zakonom o odvzemu in uporabi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja (Uradni list RS, št. 12/2000), v celoti pa se bodo vsi standardi upoštevali s sprejetim novim zakonom v letu 2015.

Standarde kakovosti krvi in krvnih komponent ter varnost krvi po darovanju, testiranju, obdelavi, shranjevanju in distribuciji predpisuje prvotno Direktiva 2002/98/EC Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. januarja 2003 (*Directive 2002/98/EC of the European Parliament and the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC*).

Glede varnosti krvi se upošteva Direktiva Komisije 2004/33/EC (*Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components*), ter Zakon o preskrbi s krvjo (Uradni list RS, št. 104/06) in Pravilnik o strokovno medicinskih pogojih za odvzem krvi (Uradni list RS, št. 9/07 s spremembami in dopolnitvami).

Direktive vsebujejo kriterije za odklon krvodajalcev – vsakogar, ki je prebolel nalezljivo bolezen, se odkloni za 2 tedna po tem, ko je ozdravel. Odločba predpisuje daljše obdobje za določene nalezljive bolezni, med drugim tudi za izpostavljenost možnosti okužbe z ZIKV. Darovalca krvi se odkloni za 28 dni po bivanju na območjih, kjer je bila dokazana okužba z ZIKV. Enako kot pri krvi in krvnih komponentah veljajo kriteriji za odklonitev živih darovalcev celic in tkiv. Pri mrtvih darovalcih celic, tkiv in organov pa je potrebno izvesti natančen pregled darovalca, njegovih preteklih potovanj na območja s pojavom okužb z ZIKV in pridobiti podatke

o socialnem vedenju. Posebno pozornost je potrebno nameniti nepojasnenim kliničnim znakom, vedenjskim ali bolezenskim vzorcem, ki lahko nakazujejo na redko ali celo endemično okužbo značilno za omejeno geografsko področje ali specifično populacijo. Na tej osnovi se poda ocena tveganja, izvede se testiranje in se v primeru previsokega tveganja darovalca odkloni (*Council of Europe. Guide to the Safety and Quality Assurance for the Transplantation of Organs, Tissues and Cells, 2010*).

Pristop k zagotavljanju varnosti krvi (in komponent krvi) ter celic, tkiv in organov je občutljivo področje, saj je na eni strani tveganje za prenos povzročitelja nalezljive bolezni preko okužene krvi, celic, tkiv in organov, na drugi pa zagotavljanje potrebne količine krvi (in komponent krvi) ter zagotavljanja optimalnega števila celic, tkiv in organov. ECDC priporoča, da odločitev glede omejitve darovanja krvi oziroma darovanja organov, tkiv in celic na nacionalni ravni sprejme široka paleta strokovnjakov transfuzijske medicine, strokovnjakov za pridobivanje in presajanja organov, tkiv in celic, javnega zdravja, mikrobiologije, klinične medicine, veterine in nevladnih organizacij, ki združujejo bolnike.

Z namenom hitre izmenjave informacij je nujna povezanost sistemov hemovigilance, histovigilance in organovigilance.

Pred implementacijo nacionalnih priporočil za zagotavljanje varnosti krvi, celic, tkiv in organov ob pojavu ZIKV je potrebno oceniti:

- Kako veliko bo število odklonjenih darovalcev krvi, celic, tkiv in organov (vključno z odkloni potnikov);
- Potencialno število okuženih enot krvi ob izbruhu ZIKV in posledično vpliv na preskrbo s krvjo, presaditev celic, tkiv in organov;
- Oceniti stroške testiranja enot krvi, izobraževanja zaposlenih v laboratorijih in strošek uvoza krvi/krvnih komponent, celic, tkiv in organov;
- Opredeliti območja, kjer obstaja tveganje;
- Pripraviti komunikacijsko strategijo obveščanja splošne populacije, darovalcev in prejemnikov krvi, celic, tkiv in organov;
- Preučiti možnost, da bolniki, ki so posebno tvegani, prejmejo komponente krvi, celic, tkiv in organov, ki so manj tvegane (npr. virusno inaktivirana plazma);
- Zagotoviti pretok informacij o primerih, ki so vezani na darovano kri, celice, tkiva in organe.

Osnova za izdelavo ocene tveganja je epidemiološka situacija v državi, državah EU in sosednjih državah. V skladu s priporočilom ECDC se za oceno tveganja upošteva: podatke o geografski

razširjenosti prenašalca in ugotovi, kakšno tveganje predstavlja darovanje kri, celic, tkiv in organov brezsimptomnih darovalcev.

Podatki za oceno tveganja izhajajo iz zdravstvenega in entomološkega področja in obsegajo:

1. **Primeri okužb z ZIKV:** število potrjenih in verjetnih primerov, njihova geografska razporeditev in čas trajanja izbruha - ocenjujemo tveganje za splošno populacijo.
2. **Epidemiološki podatki darovalcev krvi:** delež (z NAT PCR na ZIKV, če bo uvedeno) pozitivnih darovalcev krvi, podatek o številu testiranih, rezultati seroprevalenčnih študij.
3. **Entomološki podatki:** razširjenost in vrste komarjev ter prekuženost komarjev z ZIKV.

Načeloma varnost krvi, celic, tkiv in organov zagotavljamo z različnimi ukrepi, ki so odvisni od ocene tveganja v dani situaciji:

1. Skrbno anamnezo o znakih in simptomih nalezljive bolezni pred darovanjem krvi;
2. Odklanjanjem potencialno okuženih darovalcev in prerazporeditev odvzema krvi (krvodajalskih akcij) na neprizadeta območja v sodelovanju z OZRK RKS;
3. Uvedbo presejanja darovane krvi z NAT in uničenjem okuženih enot krvi;
4. Uporabo postopkov, ki uničijo ZIKV v darovani krvi oziroma komponentah krvi;
5. Izvajanjem odpoklica krvnih komponent in obveščanje v sistemu hemovigilance po prejemu krvi oziroma krvnih komponent;
6. Izvajanje odpoklica celic in tkiv in obveščanje v sistemu histovigilance po potrjeni okužbi;
7. Izvajanjem monitoringa prejemnikov organov in organovigilance.

3.3.2.1 Odklanjanje potencialno okuženih darovalcev in uničenje enot krvi, celic, tkiv in organov

- Za darovanje odklonimo darovalce, ki so bivali (t.j. prenočili vsaj enkrat) na prizadetih območjih za obdobje 28 dni od zadnjega dne bivanja. Prizadeta območja tedensko objavlja ECDC na spletni strani.
- Prebivalci prizadetih območji niso primerni darovalci, razen v primeru, da se uvede presejanje krvi in krvnih komponent z NAT.

- Na podlagi pozitivnih presejalnih testov se okužena kri, celice, tkiva in organe izloči - uniči, ter tako prepreči klinična uporaba in možnost okužbe bolnikov. Krvodajalca in žive darovalce celic in tkiv se začasno odkloni za obdobje 120 dni.

3.3.2.2 Uvedba presejanja darovane krvi, komponent krvi, celic, tkiv in organov

Testiranje krvi, komponent krvi, tkiv in organov na ZIKV še ni uvedla nobena od držav (razen Martinique in Francoski Antili), kjer se ZIKV pojavlja, zato ni na voljo kriterijev za presejanje niti metode, ki je relevantna. Trigger point oziroma točka, ko se s presejanjem krvi začne, ni določena.

Pooblaščen nacionalni laboratorij na ZTM za NAT presejalno testiranje krvodajalcev razpolaga z opremo in usposobljenim kadrom za hiter odziv in uvedbo presejalnega testiranja.

3.3.2.3 Varna preskrba s krvjo in krvnimi komponentami

Ukrepi za zagotavljanje varne preskrbe s krvjo vsebujejo ukrepe za območja, ki ne poročajo o ZIKV in ukrepe za območja, ki poročajo o ZIKV.

Ukrepi za območja, ki ne poročajo o ZIKV:

a) Informativno gradivo za krvodajalce:

Transfuzijska služba je dolžna posodabljati informativno gradivo v povezavi z varnostjo krvi ter tako dodati pomembne informacije o ZIKV, kliničnih znakih bolezni, tveganju za okužbo in prenosom povzročitelja s krvjo;

b) *Medicinski vprašalnik za krvodajalce (Priloga 10)*: medicinski vprašalnik za krvodajalce mora že vsebovati vprašanje o potovanjih in s tem povezanim tveganjem za okužbe z boleznimi, ki se prenašajo s krvjo. Pri navedbi potovanja oziroma obiska območja s prisotnostjo ZIKV mora usposobljeno medicinsko osebje ali zdravnik z dodatnimi vprašanji oceniti tveganje za okužbo, pojav kliničnih znakov bolezni in možnost ogrožanja varnosti krvi (glede na npr. regijo, klinične znake, spolni odnos z moškim, ki je okužen z ZIKV). Enako mora biti v medicinskem vprašalniku navedno vprašanje, ki odkriva možnost prebolevanja okužbe z ZIKV;

c) *Uvedba začasnega odklona krvodajalcev* (tj. preložitve darovanja krvi) za obdobje **28 dni** za: osebe z dokazano o okužbo z ZIKV po prebolevanju; osebe po vrnitvi iz krajev, kjer poročajo o prisotnosti ZIKV; osebe, ki so imele spolni odnos z moškim, ki je imel dokazano okužbo z ZIKV, je potoval oziroma živel v krajih, kjer poročajo o prisotnosti virusa 3 mesece pred spolnim kontaktom; za osebe po vrnitvi iz krajev, kjer so prisotni povzročitelji drugih tropskih boleznih (npr. malarija), velja odklon za priporočeno obdobje, ki je daljše od 28 dni; d) *Sistem hemovigilance*: vzpostavljeno mora biti obveščanje krvodajalca o možnosti obveščanja transfuzijske službe o pojavu obolenja po darovanju; vzpostavljen mora biti sistem prijavljanja in zaščite prejemnikov (odpoklic krvnih komponent).

Ukrepi za območja, ki poročajo o ZIKV:

Transfuzijska služba se na podlagi potreb in ocene tveganja ogroženosti preskrbe s krvjo odloči za nadaljevanje zbiranja krvi ali za začasno ali popolno prenehanje zbiranja krvi na prizadeti regiji. Ob tem je pomembno, da upoštevamo naslednje:

a) možnost laboratorijske potrditve okužbe z ZIKV (predvsem tudi možnost validiranega NAT testiranja na odvzeti krvi);

b) možnost patogene inaktivacije krvnih komponent:

- možnost uporabe pripravkov sveže zmrznjene plazme pred pojavom okužb;
- možnost odvzema krvi oziroma uvoza krvnih komponent iz regij brez pojava ZIKV.

V Sloveniji preskrbo s krvjo in komponentami krvi izvaja Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino (ZTM) skupaj s Centri za transfuzijsko dejavnost Izola, Novo Mesto, Slovenj Gradec, Trbovlje in Nova Gorica ter Centroma za transfuzijsko medicino v Celju in UKC Maribor, ki ima še dve enoti (v Murski Soboti in na Ptuj).

V okviru ZTM deluje Posvetovalna skupina za obvladovanje nalezljivih bolezni pri krvodajalcih in dajalcih KMC (krvotvornih matičnih celic) (kratica SONB). Posvetovalna skupina obravnava nalezljive bolezni v povezavi z darovano krvjo (sume prenosa, opredelitve indikacij za poseg v arhiv), obravnava epidemiološke kazalnike in je zadolžena za izmenjavo podatkov ter predlaga merila in kriterije za zagotavljanje varne krvi. Sestava skupine in natančen opis območja delovanja sta navedeni v poslovniku.

V sistemu hemovigilance so na nacionalnem nivoju poleg ZTM in JAZMP vključeni vsi transfuzijski zavodi ali transfuzijski centri, bolnišnice, zdravniki in drugi zdravstveni delavci ter prejemniki krvi in komponent krvi.

Organizacijska enota ZTM - Služba za hemovigilanco zbira in ocenjuje poročila o hudih neželenih dogodkih in reakcijah ali sumu nanje, ki so ali bi lahko bili povezani s preskrbo s krvjo in krvnimi pripravki. V skladu s Pravilnikom o hemovigilanci (Uradni list RS, št. 9/2007) Služba za hemovigilanco o teh poročila Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), ki, če je potrebno, izvede ustrezne nadaljnje ukrepe. Hude neželene dogodke in hude neželene reakcije ali sum nanje se poročata na obrazcih, predpisanih v Pravilniku o hemovigilanci.

JAZMP je vključen tudi v mednarodni sistem hitrega obveščanja RAB (angl. *rapid alert system for blood*), ki je namenjen izmenjavi nujnih informacij na področju hemovigilance med državami članicami EU.

Dodatna priporočila za povečanje varnosti krvi

1. Po preboleli okužbi je dovoljeno darovanje krvi šele po preteku 120 dni od postavitve diagnoze;

2. Darovalci krvi morajo obvestiti transfuzijsko službo, če so v obdobju 15 dni po darovanju krvi zboleli z vročinsko boleznijo;
3. Transfuzijske službe morajo imeti izdelane protokole postopkov »pogleda nazaj« (angl. *look-back*) za obdobje 120 dni pred darovanjem krvi, ki se je izkazala za ID NAT pozitivno. Vse še razpoložljive enote krvi namenjene klinični uporabi, ki so bile zbrane v predhodnih 120 dneh, se dajo v karanteno. Plazma se testira retrogradno;
4. Uvedejo se postopki inaktivacije virusov za trombocitne pripravke in plazmo;
5. V primeru, da je bila enota (retrogradno dokazana prisotnost genoma ZIKV v analiziranem vzorcu odvzete krvi) že transfundirana bolniku, se v skladu s postopki hemovigilance uvede nadzor bolnika.

3.3.2.4 Varnost celic, tkiv in organov

Skladno z razvojem donorskega in transplantacijskega programa, ki vključuje celice, tkiva in organe, se je razvijala tudi potreba po zagotavljanju varne uporabe delov človeškega telesa. Od leta 2007 je postavljen sistem za hitro obveščanje za področje tkiv in celic, t. i. sistem histovigilance, ki ga opredeljuje Zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja (Uradni list RS, št. 12/2000). Na nacionalnem nivoju je Slovenija-transplant zadolžen za zbiranje in vrednotenje vseh neželenih dogodkov ali reakcij in sumov nanje, ki so ali bi lahko bili povezani s preskrbo tkiv in celic. Poleg tega poroča JAZMP, ki v primerih večjega vpliva na javno zdravje tudi ustrezno ukrepa. Slovenija-transplant in JAZMP sta vključeni v mednarodni sistem hitrega obveščanja RATC (ang. *Rapid Alert Tissue Cells*), ki vključuje vse države članice EU in je namenjen hitri izmenjavi nujnih podatkov. Sistem organovigilance je vzpostavljen v obliki notranjega predpisa Slovenija-transplant.

Slovenija-transplant vodi in vzdržuje bazo podatkov na nacionalnem nivoju o darovalcih in prejemnikih delov človeškega telesa, s katero se zagotavlja sledljivost in varnost organov, tkiv in celic. V elektronskem sistemu je zagotovljena anonimizacija osebnih podatkov z unikatno kodo, ki je dodeljena vsakemu darovalcu in prejemniku, in hiter pretok potrebnih medicinskih in epidemioloških podatkov v posameznem primeru. Poleg tega sistem zagotavlja popolno sledljivost od darovalca do prejemnika in obratno. S tem je zagotovljen popoln nadzor nad vsakim pridobljenim, obdelanim in uporabljenim ali uničenim organom, tkivom ali celicami.

V sistem histovigilance so na nacionalnem nivoju vključeni poleg Slovenija-transplant, JAZMP in NIJZ vsi donorski centri, ustanove za tkiva in celice ter uporabniki, ki imajo dovoljenje JAZMP za preskrbo z določenimi vrstami tkiv ali celic ter postopkov, ki jih izvajajo pri svojem delu. Vsaka ustanova, ki ima dovoljenje JAZMP s območja preskrbe s tkivi in celicami, ima imenovano tudi odgovorno osebo, ki je poleg ostalih nalog zadolžena za odkrivanje, vrednotenje, poročanje in izvedbo nujnih ter korektivnih ukrepov, ki se nanašajo na vse odklone od vzpostavljenega sistema kakovosti.

NIJZ pošilja Slovenija–transplantu tedensko poročilo o epidemiološkem stanju v Sloveniji, Evropi in svetu, ki seznanja transplantacijske koordinatorje, da so pozorni na vsak sumljiv primer ob zaznavi možnih darovalcev. Slovenija-transplant ima vzpostavljeno 24/7 dežurno službo za zbiranje, vrednotenje, pripravo navodil tudi za odpoklic sumljivih tkiv in celic ter hitro odzivanje. To nalogo opravlja centralni transplantacijski koordinator, ki je dosegljiv na telefonu 031 321 150.

Pravilnik o histovigilanci vključuje tudi dva obrazca za poročanje. Eden je namenjen poročanju o hudem neželenem dogodku oziroma sumu nanj, drugi je namenjen poročanju hude neželene reakcije oziroma sumu nanjo. Oba obrazca sta sestavljena iz dela A, ki je namenjen prvemu obveščanju in delu B, ki je namenjen končnemu poročilu in zajema tudi korektivne ukrepe. Izpolnjuje jih odgovorna oseba donorskega centra, ustanove za tkiva ali uporabnik, ki je zaznal histovigilančni primer ali sum nanj. Oba obrazca sta v prilogi Pravilnika. Pri vrednotenju histovigilančnih primerov se upošteva vpliv na posameznika in ves zdravstveni sistem, možnost ponovitve, ocena možnih posledic. Ocenjevalno orodje je bilo razvito v evropskem projektu EUSTITE (angl. *European System for Inspections in Tissue Establishments*).

Za zagotavljanje varne uporabe organov zaradi zdravljenja skrbi sistem organovigilance. V celoti ga izvaja Slovenija-transplant, ki je na nacionalnem nivoju zadolžen za mrežo donorskih bolnišnic (UKC Ljubljana, UKC Maribor, SB Murska Sobota, SB Ptuj, SB Slovenj Gradec, SB Celje, SB Jesenice, SB Novo mesto, SB Izola in SB Šempeter) in transplantacijskega centra za posamezno vrsto organov (UKC Ljubljana). Slovenija-transplant predstavlja Republiko Slovenijo v mednarodni neprofitni mreži za izmenjavo organov Eurotransplant od leta 2000, v katero so vključene še Avstrija, Belgija, Hrvaška, Luksemburg, Nemčija, Nizozemska in Madžarska. Slovenija-transplant zbira, vrednoti, pripravlja ustrezna navodila za posamezni organovigilančni primer ter poroča drugim državam članicam Eurotransplanta na za to pripravljenih obrazcih. Prvi obrazec je namenjen hitremu obveščanju, da se prepreči morebitni negativni vpliv pri prejemnikih in vključuje osnovni nabor podatkov o primeru, oceno tveganja in korektivne ukrepe za zmanjšanje ali preprečitev nadaljnje škode ter zmanjšanja vpliva na javno zdravje. Drugi obrazec je namenjen končnemu poročilu, s katerim se organovigilančni primer zaključi in sprejme končno priporočilo za izboljšanje kakovosti in varne uporabe organov. Primer končnega poročila je objavljen tudi v 4. izdaji Smernic Sveta Evrope za zagotavljanje varnosti in kakovosti transplantacije organov, tkiv in celic. Primera obeh obrazcev sta v prilogi organovigilančnega Pravilnika. V primeru organovigilančnih primerov je poleg drugih nalog 24/7 na voljo za hitro ukrepanje centralni transplantacijski koordinator, ki je dosegljiv na telefonu 041 713 220.

Reproduktivna tkiva in celice

Ustanove za preskrbo s tkivi in celicami morajo začasno odložiti postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo za osebe, ki bi bile lahko potencialno okužene z ZIKV boleznijo. Pod

določenimi pogoji lahko nadaljujemo s postopki, npr. s postopki za ohranitev plodnosti ali v primeru, če bi odklon postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo bistveno zmanjšal verjetnost zanositve, vendar moramo pri vseh darovalcih opraviti presejanje s tehniko NAT.

Vedno več je dokazov, ki kažejo na to, da je ZIKV prisoten v semenski tekočini dalj časa kot v polni krvi, slini ali urinu. Zato je priporočljivo, da izvajamo validirano testiranje vzorcev semenske tekočine s tehniko NAT za ohranitev plodnosti. Pri uporabi tehnike NAT moramo negativne rezultate razlagati previdno, saj lahko odražajo začasno odsotnost virusa v semenski tekočini zaradi intermitentne odsotnosti virusa. Serološke preiskave kot so encimski imunski testi in imunofluorescentni testi za dokaz prisotnosti anti-ZIKV IgM protiteles v vzorcu krvi se lahko uporabljajo za izključitev lažno negativnega izvida testiranja semenske tekočine s tehniko NAT.

Darovanje semenske tekočine: Območja brez pojava okužb z ZIKV in območja TC 3 in 4

Nadaljujemo z darovanjem semenske tekočine, vendar morajo biti glede izbire darovalcev vpeljani naslednji ukrepi:

- Odklon darovalcev za šest mesecev:

Če je imel darovalec nezaščiten spolni odnos z moškim, ki mu je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z moškim, ki je potoval in bival na področjih TC 1 in 2 šest mesecev pred spolnim kontaktom ali po nezaščitem spolnem odnosu z žensko, ki ji je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z žensko, ki je potovala ali bivala na območjih TC 1 in 2 osem tednov pred spolnim kontaktom.

- Pri dajalcih, ki imajo tveganje za okužbo, opravimo presejanje s tehniko NAT, če darovanja ni mogoče odložiti; ne odklonimo darovalcev, ki so imeli negativen rezultat NAT testiranja semenske tekočine na ZIKV in pri katerih so bili negativni tudi serološki testi na ZIKV bolezen.

Darovanje semenske tekočine: Območja TC 1 in 2

Ustanove za preskrbo s tkivi na področjih TC 1 in 2 morajo začasno odložiti postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo za osebe, ki bi bile lahko potencialno okužene z ZIKV boleznijo in zavreči reproduktivna tkiva in donacije celic, razen pod posebnimi pogoji. Nadaljujemo lahko s postopki za ohranitev rodnosti ali če bi opustitev postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo bistveno poslabšala verjetnost zanositve. Opraviti moramo NAT testiranje semenske tekočine in serološko testiranje vzorcev krvi.

Pripraviti moramo ustrezne protokole za različne scenarije, tako za ohranitev plodnosti pri moških in ženskah, kot tudi za postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo pri ženskah, ki so blizu kritične starosti glede možnosti zanositve. V primeru specifične situacije moramo opraviti tudi dodatne teste.

Druga reproduktivna tkiva in celice: oociti, zarodki, tkiva jajčnikov in testisov

Razlikovati moramo med ohranitvijo plodnosti (tkiva jajčnikov in testisov) in oploditvijo z biomedicinsko pomočjo (oociti in embriji).

Območja TC 1 in 2

- Pri otrocih ne odložimo ohranitve plodnosti vendar bo uporabnost ohranjenih tkiv odvisna od rezultatov NAT testa in razpoložljive tehnologije. Pri odraslih je potrebno postopke za ohranitev plodnosti odložiti, če je to mogoče. Če to ni mogoče, se moramo posvetovati glede rezultatov NAT testa (urina, krvi in semenske tekočine) in postopek odložiti, če je to mogoče. Če to ni mogoče, moramo pred odločitvijo glede izvedbe postopkov za ohranitev plodnosti upoštevati rezultate NAT testa (urina, krvi in semenske tekočine).

Območja brez pojava okužb z ZIKV in območja TC 3 in 4

- Za postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo veljajo enaki ukrepi kot za darovanje semenske tekočine:
 - Donacije žensk (ohranitev plodnosti in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo): odklon darovanja **28 dni** za asimptomatske osebe po vrnitvi s prizadetih območij;
 - Donacije moških (ohranitev plodnosti): vsi darovalci, ki so se vrnil s prizadetega območja šest ali manj mesecev pred darovanjem, morajo biti NAT testirani.

V skladu z začasnim navodilom SZO glede laboratorijskega testiranja na okužbo z ZIKV, lahko pri izbirnem postopku darovalcev na področjih s pojavom okužb z ZIKV uporabimo NAT testiranje vzorcev krvi ali urina.

Nereproduktivna tkiva in celice

Popkovnična kri in tkiva placente

- Nosečnice z diagnozo okužbe z ZIKV niso primerne za darovanje popkovnične krvi ali tkiv placente;
- Nosečnice po vrnitvi s področij TC 1 in 2 lahko darujejo popkovnično kri in tkiva placente, če imajo negativen rezultat NAT testa na ZIKV;
- Darovanje popkovnične krvi in tkiv placente mora biti odložena na področjih TC 1 in 2 in ter ponovno uvedena devet mesecev po razglasitvi konca izbruha. To lahko prepreči darovanje okužene popkovnične krvi pri ženskah, ki so bile izpostavljene ZIKV v zgodnji nosečnosti ob koncu izbruha.

Kostni mozeg in periferne krvne hematopoetične matične celice

Tveganje za prenos ZIKV preko kostnega mozga (angl. *bone marrow* - BM) ali transplantacije perifernih krvnih hematopoetskih matičnih celic (angl. *peripheral blood haematopoietic stem cells* - PBHSC) je enako tveganju za prenos ZIKV preko transfuzije krvi. Vendar pa je lahko življenje prejemnika alogenske BM/PBHSC transplantacije odvisno od pravočasne izbire ustreznega darovalca, ki se ujema glede humanega levkocitnega antigena (HLA). Na voljo je le omejeno število HLA–ujemajočih ustreznih darovalcev. Zaradi tega lahko zdravnik, ki vodi presaditev, sprejme večje tveganje za prenos povzročitelja bolezni preko BM/PBHSC ali izvede laboratorijsko testiranje darovalca, ki ne spada med standardne teste za darovalce krvi.

Nep prizadeta območja in območja TC 3 in 4

Za naslednje skupine darovalcev moramo darovanje BM/PBHSC preložiti za **28 dni**:

- Po diagnozi okužbe z ZIKV;
- Po vrnitvi s področij, kjer je prisoten ZIKV;
- Če je imel darovalec nezaščiten spolni odnos z moškim, ki mu je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z moškim, ki je potoval ali živel na območjih TC 1 in 2 šest mesecev pred spolnim kontaktom ali po nezaščitem spolnem odnosu z žensko, ki ji je bila diagnosticirana okužba z ZIKV ali z žensko, ki je potovala ali bivala na območjih TC1 in 2 osem tednov pred spolnim kontaktom.

Če darovanja ni mogoče odložiti, moramo pri darovalcih, pri katerih obstaja tveganje za okužbo z ZIKV, opraviti NAT presejanje (krvi in/ali urina) in jih sprejeti v program darovanja, če je rezultat testiranja negativen.

Območja TC 1 in 2

Zaradi visokega deleža asimptomatskih primerov okužbe z ZIKV lahko ukrepi odklona darovalcev na področjih TC 1 in 2 niso učinkoviti. Tako se mora presaditev opraviti na podlagi predhodnega negativnega rezultata NAT RNA testiranja BM/PBHSC darovalcev.

Darovanje po smrti

Območja brez pojava okužb z ZIKV in območja TC 3 in 4

Prisotnost dejavnikov tveganja za okužbo z ZIKV moramo identificirati na podlagi ocene zdravstvene, vedenjske in potovalne anamneze, kot tudi s pregledom darovalca po smrti. Umrli darovalci, ki jim je bila diagnosticirana ZIKV bolezen v zadnjih 28 dneh, ali so se vrnil s področij, kjer je prisoten ZIKV, ne smejo darovati tkiv ali celic.

Območja TC 1 in 2

Uporaba izključno podatkov glede zdravstvene in vedenjske anamneze darovalca pri izbiri umrlih darovalcev lahko zaradi visokega deleža asimptomatskih okužb na področjih TC 1 in 2 ni zadostna. Glede na stopnjo tveganja, ki jo določimo na podlagi ocene tveganja ogroženosti glede varnosti tkiv, lahko ustanove za preskrbo s tkivi začasno prekinejo ali ponovno uvedejo darovanje tkiv na področjih TC 1 in 2 pod posebnimi pogoji.

Če je bilo darovanje tkiv na področjih TC 1 in 2 začasno prekinjeno, moramo potrebne tkivne produkte pridobiti iz delov države, kjer ni pojava okužb z ZIKV. Če se darovanje tkiv na takem področju nadaljuje, moramo vse darovalce tkiv laboratorijsko presejati in če je možno, morajo biti tkivni produkti inaktivirani z uporabo ustrezne tehnologije patogene inaktivacije.

Varnostni ukrepi glede organov

Tveganje prenosa ZIKV preko presaditve trdnih organov še ni znano. Virus lahko okuži umrle darovalce organov pred ali med njihovo terminalno boleznijo. Prav tako lahko virus okuži žive darovalce organa pred samim postopkom presaditve. Asimptomatska viremija pri okuženih posameznikih lahko povzroči okužbo organov. ZIKV RNA so dokazali v vzorcih možganov, jeter, vranice, ledvic, pljuč in srca pri umrlem odraslem primeru s spremljajočo kronično boleznijo. Vendar ni znano, ali se lahko bolezen prenaša preko organov, ki so okuženi z ZIKV. Zdi se, da je prenos ZIKV preko transplantacije organov možen, vendar do sedaj ni bilo poročil o teh primerih.

Informacije o resnosti okužbe z ZIKV pri imunokompromitiranih bolnikih so omejene na majhno število primerov, kar ne zadostuje, da bi lahko sklepali o učinku imunosupresije na klinični potek okužbe z ZIKV pri bolnikih po presaditvi solidnega organa in o vplivu ZIKV na funkcijo alografta.

Območja s pojavom okužb z ZIKV in brez pojava okužb z ZIKV

Transplantacija trdnih organov je postopek, ki rešuje življenje, ter je odvisen od preskrbe z organi. Razpoložljivost organov je glavni omejujoči dejavnik, ki vpliva na število postopkov presaditev, ki se lahko opravijo. Zato je ključnega pomena, da se nadaljuje s presaditvijo oziroma transplantacijo organov, tako na področjih, kjer ni pojava okužb z ZIKV, kot tudi na področjih s pojavom okužb z ZIKV. Natančna in pravočasna ocena tveganja ogroženosti za okužbo, tako za darovalce kot za prejemnike trdnega organa, ki temelji na epidemiološki izpostavljenosti in zdravniškem pregledu, lahko zmanjša tveganje za prenos bolezni. Nevarnost okužbe z ZIKV mora biti v ravnotežju s koristmi presaditve.

Donacije živih in umrlih darovalcev

Donacije živih darovalcev

Tveganje za prenos ZIKV preko živega darovalca se mora oceniti med evalvacijo pred darovanjem in mora biti za vsakega potencialnega prejemnika uravnoteženo s koristmi presaditve. Če je potrebno, se lahko donacije od živih darovalcev, pri katerih obstaja tveganje za okužbo z ZIKV odloži za 28 dni po verjetni izpostavitvi ali prenehanju simptomov ZIKV bolezni. Če so darovalci simptomatski, za identifikacijo patogenov lahko uporabimo ciljno testiranje z metodo NAT. Donacij viremičnih darovalcev ne smemo uporabiti brez predhodnjega posvetovanja s specialistom za infekcijske bolezni pri transplantacijah.

Donacije umrlih darovalcev

Rutinskega laboratorijskega presejanja umrlih darovalcev organov, pri katerih obstaja tveganje za prisotnost okužbe z ZIKV ne svetujemo, ker ni dovolj časa za obširno preiskavo, z izjemo testov, pri katerih so rezultati zelo verjetno na voljo v nekaj urah. Testiranje z metodo NAT lahko izvedemo, če je bil umrli darovalec izpostavljen ZIKV. Rezultati testiranja moramo sporočiti kliniku, ki je opravil presaditev, tako, da se lahko organizira ponovna kontrola v primeru pozitivnih rezultatov.

Informacije glede biovigilance in po darovanju organov, tkiv in celic

Darovalci

Žive darovalce organov, tkiv in celic moramo spodbuditi, da v primeru pojava simptomov, ki so značilni za okužbo z ZIKV in se pojavijo v 28 dneh po donaciji, o tem obvestijo ustanove za tkiva ali tkivne banke. Po prejemu te informacije mora center začeti preiskavo primera. Če so darovalcu (živemu ali umrlemu) diagnosticirali okužbo z ZIKV po transplantaciji doniranega materiala, morajo ustanove za tkiva ali tkivne banke poročati o incidentu pristojnemu organu kot o resnem neželenem učinku in priskrbeti informacijo o posledicah zdravljenja. Istočasno mora ustanova za tkiva ali tkivna banka o tem incidentu obvestiti vse transplantacijske centre, ki so opravljali presaditve. Če so bila tkiva, celice ali organi dostavljeni preko meje, morajo biti o tem informirani vsi udeleženi v procesu transplantacije, tj. tako ustanove za tkiva ali tkivne banke kot tudi transplantacijski centri.

Prejemniki

Če so prejemniku organa diagnosticirali okužbo z ZIKV, mora transplantacijski center preiskati incident in o tem obvestiti ustanove za tkiva ali tkivno banko. Ugotovitve glede možnih, verjetnih ali potrjenih okužb preko darovalca moramo poročati ustreznemu organu kot resne neželene reakcije in tudi v nacionalni sistem biovigilance. Če lahko okužbo preko darovalca izključimo, moramo o okužbi z ZIKV drugega izvora pri prejemniku organa ravno tako poročati ustreznemu organu. Transplantacijski center mora tudi izvesti klinični in laboratorijski ponovni pregled vseh prejemnikov tkiv, celic ali organov s potrjeno okužbo z ZIKV. Prisotnost virusa v krvi in urinu moramo preveriti vsak teden dokler ne dobimo negativnih rezultatov.

Skrb za varnost celic, tkiv in organov zagotavljamo z naslednjimi ukrepi in postopki:

1. Pridobiti natančno anamnezo in podatek o morebitnih simptomih pri potencialnih darovalcih;
2. Pridobiti podatek o bivanju darovalca tkiv, celic ali organov na območjih, kjer so bili potrjeni primeri okužbe z ZIKV;
3. Testiranje vseh darovalcev za tkiva, celice ali organe na ZIKV, ki so bivali (t.j. prenočili najmanj enkrat) na območjih s potrjenimi primeri na ZIKV v zadnjih 28 dneh;
4. Vse pridobljene celice in tkiva, ki so pridobljeni od potencialno okuženih darovalcev, je potrebno zadržati v karanteni do končnih rezultatov preiskav;
5. Testirajo se vsi prejemniki organov darovalca, ki je bil pozitiven na ZIKV. V primeru, da so rezultati testiranja pozitivni, se okužene celice in tkiva uniči ter izvede ustrezne ukrepe skladno s histovigilanco;
6. V primeru presajenih organov potencialno okuženih darovalcev se spremlja njihovo zdravstveno stanje in sledi shemi poročanja organovigilance.

3.3.3 Dezinfekcija – uporaba adulticidov in larvicidov v zunanjem okolju

3.3.3.1 Zakonodaja

Sredstva, ki se uporabljajo za zaščito pred komarji, so biocidni proizvodi. Biocidni proizvodi so snovi ali zmesi, ki so sestavljene iz aktivnih snovi, pripravljene v obliki, v kakršni se dobavljajo uporabniku, in so namenjeni, da se z njimi kemično ali biološko uničuje, odvrča, naredi neškodljivo ali kako drugače prepreči delovanje škodljivega organizma.

Zakonsko je področje urejeno z Uredbo EU št. 528/2012/ o dostopnosti na trgu in uporabi biocidnih proizvodov in njeno izvedbeno Uredbo o izvajanju uredb (EU) o dostopnosti biocidnih proizvodov na trgu in njihovi uporabi Uradni list RS, št. 20/2014 določa pristojni organ, nadzor in kazenske določbe pogoje za dostopnost biocidnih proizvodov v Sloveniji v prehodnem obdobju ter pristojbine za storitve, ki jih pristojni organ opravlja.

Uredba EU št. 528/2012 (v nadaljnjem besedilu BPR) o dostopnosti na trgu in uporabi biocidnih proizvodov je začela veljati 1. septembra 2013. Posodablja in nadomešča predhodno Direktivo 98/8/ES o dajanju v promet in uporabo biocidnih proizvodov, ki je bila v pravni red posameznih držav članic EU prenesena z nacionalno zakonodajo, pri nas z Zakonom o biocidnih proizvodih. Namen BPR je izboljšanje delovanja enotnega trga z biocidnimi proizvodi s hkratnim zagotavljanjem visokega nivoja varovanja zdravja ljudi, živali in okolja. Njene določbe temeljijo na načelu previdnosti, katerega cilj je zaščititi zdravje ljudi, zdravje živali in okolje. Posebna pozornost je namenjena zaščiti ranljivih skupin. Uredba določa pravila za vzpostavitev

seznama biocidnih aktivnih snovi na ravni Unije. Samo tiste aktivne snovi, ki so na seznamu, se smejo uporabljati v biocidnih proizvodih. V ta namen določa pravila za ocenjevanje njihovega tveganja v povezavi z varno rabo za namene uvrstitve na Seznam obstoječih aktivnih snovi Unije. Nove določbe zmanjšujejo testiranje na živalih z obvezno izmenjavo podatkov. Uredba določa tudi pravila in različne postopke za odobritev biocidnih proizvodov. V kolikor imajo aktivne snovi v proizvodih nevarne lastnosti, se pripravi ocena tveganja za vsako uporabo biocidnega proizvoda. Stroške ocenjevanja aktivnih snovi in biocidnih proizvodov krije vlagatelj zahtevka.

Biocidne proizvode lahko odobrijo pristojni organi držav članic EU ali Komisija na podlagi strokovnega mnenja Evropske kemijske agencije - European Chemicals Agency (ECHA) v Helsinkih. Od tega, kdo je biocidni proizvod odobril, je tudi odvisno, kje se lahko prodaja. Če biocid odobri ECHA, se lahko proizvod prodaja znotraj celega enotnega trga. Postopki so zastavljeni racionalno, tako da se ocenjevanje med državami članicami EU ne podvaja. Po vzoru FFS se lahko dovoljenja med državami članicami medsebojno priznavajo. ECHA zagotavlja Komisiji močno strokovno in tehnično pomoč s 100 zaposlenimi. Pričakuje se, da bo ECHA pripravila približno 300 strokovnih mnenj do 2020. Za namene izmenjave in spremljanja podatkov med deležniki v postopkih, tudi javnostjo, vodi ECHA IT platformo – register biocidnih proizvodov. Uredba ureja tudi z biocidnimi proizvodi tretirane izdelke. Izdelki se lahko tretirajo le z odobrenimi aktivnimi snovmi, na izdelkih morajo biti primerne oznake, ki navajajo, s čim so bili izdelki tretirani in morebitna opozorila za uporabnike. V uredbo je vključena tudi definicija nanomaterialov. Vsaka nano oblika aktivne snovi mora biti posebej preverjena in ocenjena. Osebe, ki dajejo biocidne proizvode v promet, morajo imeti podatke o aktivnih snoveh, biocidnih proizvodih oziroma dostop do njih od 1. septembra 2015 dalje.

Poleg rednih postopkov odobravanja biocidnih proizvodov, kjer se posamezni proizvodi ocenijo, predvideva BPR še krajše postopke odobritve v primeru manj nevarnih biocidnih proizvodov, identičnih proizvodov, raziskav in uporabo nacionalnega postopka priglasitve, v kolikor aktivna snov, ki se ocenjuje, še ni bila uvrščena na Seznam odobrenih aktivnih snovi Unije.

V primeru nepredvidene nevarnosti lahko Urad RS za kemikalije dovoli za obdobje do 180 dni, dostopnost na trgu ali uporabo biocidnega proizvoda, ki ne izpolnjuje pogojev za dovoljenje iz uredbe, in sicer za omejeno in nadzorovano uporabo, če je takšen ukrep potreben zaradi nevarnosti za javno zdravje, zdravje živali ali okolje, ki je ni mogoče obvladati z drugimi sredstvi. Biocidni proizvodi, ki imajo dovoljenje za dostopnost na trgu in uporabo v Sloveniji, so vključeni v Register biocidnih proizvodov, ki je dostopen na spletni strani Urada RS za kemikalije (http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/biocidni_proizvodi/register_bio_cidnih_proizvodov/). Za zatiranje žuželk je odobrenih okrog 334 biocidnih proizvodov, ki vsebujejo

naslednje aktivne snovi: ikaridin, cipermetrin, alfa cipermetrin, praletrin, esbiotrin, cifenotrin, d-aletrin, deltametrin in transflutrin.

3.3.3.2 Insekticidna sredstva

Prisotnost in povečano število komarjev) ne upravičuje rabe biocidnih sredstev z namenom, da se njihovo število zmanjša. Kontrola populacije komarjev mora biti celostna in trajnostna. Preventivno je smiselno poskrbeti za znižanje števila habitatov, primernih za odlaganje komarjevih jajčec.

V javno-zdravstvene namene postane uporaba insekticidov upravičena, ko so izpolnjeni določeni kriteriji. Kontrolo števila komarjev lahko izvajamo s pomočjo bioloških, kemijskih ali fizikalnih sredstev. Sredstva za kontrolo komarjev se delijo na larvicide in adulticide glede na razvojno fazo komarjev, v kateri jih uporabljamo.

Po priporočilih je v prvi fazi predvidena uporaba larvicidov. Za učinkovito uporabo larvicidov je potrebno slediti številu komarjev, deležu okuženih komarjev, prisotnosti ličink v primernih habitatih in oceniti njihovo učinkovitost.

Ko se začnejo pojavljati okužbe z ZIKV pri ljudeh, je za uporabo larvicidov prepozno in je bolj primerno uporabiti adulticide, skupaj z larvicidi, ter tako preprečiti razvoj novih rodov prenašalcev.

3.3.3.3 Kemijska sredstva

Starejši insekticidi kot so nikotin, arzen, baker, petrolej in cianidi, so sistemsko toksični za ljudi. Novejši biocidi so precej bolj specifično toksični in delujejo na živčni sistem žuželk. To so:

- organoklorove spojine,
- organofosfati,
- karbamati,
- piretroidi,
- neonikotinoidi.

Organoklorove spojine: so DDT – diklorodifenildikloroetan, klordan, aldrin, dieldrin, toksafen, mireks in lindan (v medicini se je uporabljal proti ušem in garjam). Mehanizem strupenosti je vezava na natrijeve kanalčke živčne celice, zakasnen pretok natrijevega iona, pojav več impulzov namesto enega, nekontrolirano delovanje živčnega sistema, povečana občutljivost srčne mišice za aritmogene učinke kateholaminov. Večina organoklorovih insekticidov spada med obstojna organska onesnaževala, ki so strožje regulirana z mednarodnimi okoljskimi sporazumi in Uredbo EU št. 850/2004 o obstojnih organskih onesnaževalih in so zaradi škodljivih učinkov in zaradi obstojnosti prepovedana, vendar se v nekaterih državah še uporabljajo, npr. DDT za zatiranje malarije, ker je učinkovit in enostaven za uporabo.

Organofosfati: delimo jih na nizko toksične: bromofos in malation, srednje toksične: diklorovos, fenitrotion in visoko toksične: klormefos, izofenfos in terbufos. Nepovratno zavirajo encim acetilholin esterazo. Imajo učinke na periferne muskarinske receptorje (deluje kot parasimpatikomimetiki) in na nikotinske receptorje. Povzročajo fascikulacije, tremor, šibkost in paralizo dihanja. Centralni učinki povzročajo vzbujenje, krče in nezavest. Povzročajo intermediarni sindrom (trajanje 1-3 mesece) in kronično periferno nevropatijo.

Karbamati: so aldikarb, bendiokarb, metomil, pirimikarb in drugi, ki so povratni inhibitorji acetilholin esteraze, in fenoksikarb, ki deluje kot juvenilni hormon in moti razvoj žuželk. Tudi karbamati vplivajo na periferne muskarinske receptorje in na nikotinske receptorje, ter povzročajo enake učinke kot organofosfati, le da so ti bolj blagi in trajajo manj časa kot pri organofosfatih.

Piretroidi: delimo jih na piretrin in sintetične piretroide: permetrin, resmetrin, d-aletrin, praletrin, deltametrin, cipermetrin, sumitrin in druge. Mehanizem strupenosti je naslednji: motijo pretok ionov vzdolž živčnih vlaken in povzročajo paralizo živčevja. Dražijo kožo in dihala, povzročajo preobčutljivost kože, dihal, anafilakso, parastezije obraza in jezika. Pri prekomernih odmerkih povzročajo krče, komo in zastoj dihanja.

Neonikotinoidi: so se uveljavili v zadnjih 30. letih. Približno 10% vseh insekticidov v uporabi je trenutno iz te skupine. To so: tiametoksam, klotianidin, imidakloprid in tiakloprid. Delujejo selektivno na podlagi različne afinitete za podtipe n-acetilholinesteraze. Delujejo na nikotinske receptorje. Povzročajo slabost, bruhanje, potenje, tremor, fascikulacije, mišično šibkost, zmedenost. So rakotvorni za miške, vendar mehanizem rakotvornosti naj ne bi bil relevanten za človeka.

Diflubezuron: kot larvicid se uspešno uporablja tudi regulator rasti žuželk diflubezuron. Sodi v skupino fenil-sečninskih pesticidov. Diflubenzuron preprečuje nalaganje hitina v kutikolo in zato ličinka, tudi če dozori, ne more preživeti. Diflubenzuron lahko povzroči slabost, bruhanje in methemoglobinemijo.

Snovi, ki oponašajo delovanje juvenilnih hormonov (**piriproksifen, S-metopren**) prav tako preprečijo razvoj ličinke v odraslo žival in se lahko uporabljajo kot larvicidi.

3.3.3.4 Biološka sredstva

Izmed bioloških sredstev je za zatiranje navadnih komarjev (*Culex pipens*) najbolj učinkovita aktivna snov ***Bacillus thuringiensis subsps. israelensis*** (Bti) serotip H-14, sev AM65-52 (Bti), ki se uporablja kot larvicid. Po zaužitju se iz spor bakterije sprosti toksin, ki povzroči paralizo komarjevega črevesja. Ta aktivna snov je tudi uvrščena na seznam aktivnih snovi, ki so dovoljene v EU za zatiranje komarjev. Aktivna snov deluje specifično na komarje (družina

Culicidae), črne mušice (družina *Simuliidae*) in nekatere druge skupine muh, ob tem pa ne zmanjša populacije naravnih plenilcev ličink komarjev in ni škodljiv za celoten ekosistem. Bti je kot mikroorganizem potencialno alergen, saj lahko draži kožo in oči.

V postopku vključitve na seznam dovoljenih biocidnih aktivnih snovi je tudi ***Bacillus sphaericus*** - Serotype H5a5b Strain 2362, deluje podobno kot Bti.

3.3.3.5 Fizikalna sredstva

Znižanje števila habitatov, primernih za odlaganje jačec. Uporaba surfaktantov in monomolekularnih površinskih filmov, ki spremenijo fizikalno-kemijske lastnosti stika površine vode in zraka. Zaradi spremembe površinske napetosti se ličinke in bube ne morejo opreti na vodno gladino in ne dobijo kisika, surfaktant pa tudi povzroči zlepljenje trahej in tako dodatno onemogoči dihanje. Tako sredstvo je recimo liparol, ki je razen na komarje učinkoval še na nekatere druge členonožce, ki dihajo zrak na vodni površini ali na njej živijo.

3.3.3.6 Uporaba biocidnih sredstev v drugih državah, članicah EU

Na **Hrvaškem** imajo za nadzor nad številom komarjev na prostem registrirane larvicide z aktivno učinkovino *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* in diflubenzuronom. Adulticidi, ki jih uporabljajo na Hrvaškem so vsi na osnovi piretrina, z dodatkom sinergista piperonil butoksida. Piperonil butoksid inhibira citokrom P450 in poveča učinkovitost aktivne snovi.

V **Italiji** so za zatiranje komarjev registrirani larvicidi na osnovi Bti, *Bacillus sphaericus*, piriprosifena, S-metoprena in diflubenzurona. V nujnih primerih tudi biocid, ki vsebuje etofenproks. Adulticidi, ki so registrirani za tovrstno uporabo, vsebujejo ciflurtin in cipermetrin.

Francoska pristojna inštitucija ANSES (angl. *French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety*) je objavila raziskavo, v kateri so preučili primernost 129 insekticidov za nadzor nad številom komarjev, predvsem vrst *Aedes aegypti* in *Aedes albopictus*, ter rodov *Anopheles* in *Culex*. Raziskavo so izvedli zaradi pojavljanja odpornosti komarjev na najbolj uporabljana sredstva, kot so Bti, deltametrin in piretroidi. V izbiro najprimernejših insekticidov so vključili biocidne aktivne snovi, ki so vključene na seznam odobrenih biocidnih aktivnih snovi v EU vrste 18 (insekticidi, akaricidi in proizvodi za nadzor drugih členonožcev), aktivne snovi kmetijskih pesticidov, humana in veterinarska zdravila, ki se uporabljajo kot antiparazitiki in sredstva, ki jih uporablja vojska ZDA. Ločeno so obravnavali uporabo snovi kot larvicid ali adulticid. Primernost snovi so ocenili glede na toksikološke in ekotoksikološke lastnosti ter glede na izpostavljenost in obnašanje snovi v okolju.

Kot najbolj primerna sta se izkazala *Bacillus thuringiensis* subsp. *isrealensis* in *Bacillus sphaericus*. Kot zelo primerna sta bila ocenjena tudi regulatorja rasti žuželk diflubenzuron in piriprosifen. Kot adulticidi so še vedno izredno učinkovita kemijska skupina piretroidi, čeprav se na najbolj uporabljani deltametrin hitro pojavi rezistenca in njegove toksikološke in

ekotoksikološke lastnosti niso najbolj ugodne. Zaradi dobre učinkovitosti te skupine kemikalij, je vseeno predlagana uporaba piretroidov tipa I (npr. imiprotrin, aletrin) ali tipa II (cikloprotrin), v kombinaciji z insekticidom kakšne druge kemijske skupine. Organofosfati (klorpirifos metil, temefos, malation, fention) in karbamat bendiokarb bi se za kontrolo komarjev lahko uporabljali zaradi nizke izpostavljenosti in obnašanja v okolju, so pa toksikološko in ekotoksikološko manj primerni. Neonikotinoidi (imidaklopid, klotianindin, tiametoksam, tiaklopridin acetamiprid) so nizko toksični za sesalce in hitro razgradljivi v okolju, vendar so toksični za čebele. Po delovanju se razlikujejo od drugih sredstev, ki se uporabljajo za nadzor nad številom komarjev, kar je pomembno zaradi pojava rezistence. Nikotinoidi bi bili zelo primerni v kombinaciji z insekticidi iz kakšne druge skupine, saj bi tako delovali sinergistično in bili bolj učinkoviti.

Za kontrolo populacije komarjev v Sloveniji je potrebno izbrati biocidni proizvod z določeno aktivno snovjo, ki bo učinkovita in bo hkrati imela čim manjši vpliv na zdravje ljudi in okolje. V ta namen je potrebno oceniti učinkovitost sredstva in možnosti za pojav odpornosti komarjev, oceniti toksikološke in ekotoksikološke lastnosti, tveganje pri uporabi določenega biocida na zdravje ljudi in okolje.

Julija 2016 v Sloveniji ni registriranih biocidnih proizvodov za zatiranje komarjev na prostem, niti ni v reševanju nobena vloga za pridobitev dovoljenja za tovrstno uporabo. V kolikor bo identificirano tveganje za javno zdravje za okužbe z ZIKV s strani CNB NIJZ in bodo potrebni ukrepi za zmanjšanje populacij komarjev, bo Urad RS za kemikalije (URSK) izdal dovoljenje za dostopnost na trgu in uporabo biocidnega proizvoda Aqua K-Othrine največ za obdobje 180 dni in sicer za omejeno in nadzorovano uporabo pod nadzorom Urada. Urad bo o svojem ukrepu in razlogih zanj nemudoma obvestil pristojne organe drugih držav članic in Komisijo.

Po podatkih iz EU registra biocidnih proizvodov R4BP 3 biocidni proizvod Aqua K-Othrine ni dovoljen v nobeni državi članici EU po enotnih postopkih v skladu z Uredbo EU št. 528/2012, je pa vloga za pridobitev nacionalnega dovoljenja v reševanju v Grčiji in je proizvod v zaključni fazi ocenjevanja. Biocidni proizvod Aqua K-Othrine je bil prepoznan kot učinkovit insekticid proti odraslim komarjem in muham in kot eden izmed redkih proizvodov, ki so ga odobrile tudi nekatere druge države članice za zunanjo uporabo (Francija, Hrvaška, Nizozemska).

Biocidni proizvod Aqua K-Othrine je emulzija, olje v vodi (EW), ki vsebuje 2 ut. % aktivne snovi deltametrin. Namenjen je za obsežnejši nadzor vektorjev v mestih in na podeželju.

Preverjena je bila učinkovitost biocidnega proizvoda Aqua K-Othrine za predviden namen uporabe. Kot tarčne organizme so v študijah učinkovitosti testirali številne vrste odraslih komarjev: *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Ochlerotatus detritus*, *Anopheles sacharovi* idr. Študije učinkovitosti so obsegale laboratorijske teste, v katerih simulirajo dejanske pogoje in terenske teste, ki so jih izvedli v različnih evropskih državah. Z oceno učinkovitosti so potrdili, da je biocidni proizvod Aqua K-Othrine učinkovit proti

komarjem, ki so znani prenašalci ZIKV. Iz pregleda stanja odpornosti vektorjev na pesticide, ki ga je pripravila SZO, je razvidno, da pri komarjih v Evropi še niso zabeležili odpornosti na sintetične piretroide, natančneje za deltametrin, ki je aktivna snov biocidnega proizvoda Aqua K-Othrine.

S študijami učinkovitosti so dokazali vse uporabe, ki bodo v primeru nujne potrebe odobrene v Sloveniji: vroče ter hladno zamegljevanje na tleh v zunanem in v notranjem okolju. Priporočeno je, da se proizvod uporablja ob ustreznih vremenskih pogojih (upoštevati je potrebno hitrost vetra, doziranje ob večernih urah). Uporabljajo ga lahko samo poklicni uporabniki. DDD NLZOH, ki bi izvajal dezinfekcijo v tem primeru, ima po njihovih zagotovilih primerno usposobljene ljudi ter ustrezno opremo za pravilno uporabo tega biocidnega proizvoda.

Glede učinkov in tveganj na okolje pri uporabi biocidnega proizvoda Aqua K-Othrine je potrebno poudariti, da gre za uporabo v posebnih okoliščinah zaradi izvajanja nujnih ukrepov za javno zdravje. Ker je deltametrin insekticid širokega spektra, so pri uporabi biocidnega proizvoda Aqua K-Orthine pričakovani tudi učinki na druge neciljne organizme. Deltametrin je zelo strupen za čebele, zato so pred tretiranjem potrebna opozorila za čebelarje v neposredni bližini tretiranja, da zaprejo svoje panje pred uporabo proizvoda. Glede na omejeno obstojnost deltametrina v tleh in vodah se pričakuje, da so vplivi na neciljne organizme lokalni in obnovljivi. V **Tabeli 5** so povzete toksikološke lastnosti najbolj uporabljanih biocidnih aktivnih snovi za zatiranje komarjev za ljudi.

Tabela 5: Toksikološke lastnosti *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*, deltametrina in diflubenzurona.

1. *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti)

Akutna toksičnost, patogenost in infektivnost	Nizko oralno, dermalno in inhalacijsko toksičen. Pri nobeni poti vnosa ni infektiven ali patogen. Po intravenskem in intraperitonealnem injiciranju Bti niso opazili znakov toksičnosti ali patogenosti.
Preobčutljivost v stiku s kožo	Študije preobčutljivosti v stiku s kožo, ki se uporabljajo za kemikalije, za mikroorganizme niso primerne in tudi ne zahtevane. Za vse mikroorganizme pa velja, da so potencialni alergeni.
Genotoksičnost <i>in vitro</i> in <i>in vivo</i>	Študije genotoksičnosti <i>in vitro</i> , ki se uporabljajo za kemikalije, za mikroorganizme niso primerne in tudi ne zahtevane.
Študije s celičnimi kulturami	Niso relevantne za Bti, saj se ne razmnožuje v toplokrvnih organizmih.
Študije ponavljajoče toksičnosti in patogenosti	Niso opazili toksikoloških ali patogenih učinkov.
Specifična toksičnost, patogenost in infektivnost	V študijah na miših, podganah, kuncih in budrah, po različnih poteh vnosa, so ugotovili, da se virus v testnih živalih ne razmnožuje, se hitro izloči in ne povzroča škodljivih učinkov.

Referenčne vrednosti	Niso določene. Uporaba Bti naj ne bi predstavljala upoštevanja vrednega tveganja za zdravje ljudi.
----------------------	--

Opomba: Ob vključevanju Bti na seznam v EU dovoljenih aktivnih snovi je bil ocenjen biocidni proizvod Vecto BacDT. Preparat je razgradljiv v vodi, razgradijo ga vodni mikroorganizmi, razpada tudi pod vplivom svetlobe. Po specifičnem delovanju, po oblikah in načinu delovanja in uporabe, je popolnoma drugačen od klasičnih sredstev. Samo delovanje na ličinke ni takojšnje, deluje z zamikom, nekako po 12 do 18 urah in več.

2. Deltametrin

Akutna toksičnost	Oralno: strupen pri zaužitju (LD ₅₀ , podgana = 87 mg/kg tm/dan); Dermalno: nizko toksičen (LD ₅₀ , podgana > 2000 mg/kg tm/dan); Inhalatorno: strupen pri vdihavanju (LC ₅₀ , podgana = 0,6 mg/l/4 h).
Draženje	Kože: ne draži; Oči: ne draži.
Preobčutljivost v stiku s kožo	Ne povzroča preobčutljivosti v stiku s kožo.
Strupenost pri ponavljajoči izpostavljenosti-	Kritični učinki: nevrotoksični učinki.
Genotoksičnost	Ni genotoksičen.
Rakotvornost	Ni rakotvoren.
Strupenost za razmnoževanje	Ne vpliva na razmnoževanje in razvoj zarodkov.
Nevrotoksičnost:	Akutna: klinični znaki nevrotoksičnosti in spremenjeno obnašanje poskusnih živali; Subkronična: klinični znaki nevrotoksičnosti in spremenjeno obnašanje poskusnih živali; Razvojna: znižana teža mladičev, povečana vokalizacija samcev in zakasnitev balanoprepucijske ločitve.
Medicinski podatki	Medicinski podatki oseb, vključenih v proizvodnjo aktivne snovi, mešanje pripravkov in pakiranje deltametrina: prehodna kožna občutja (parestezije, srbečica, občutek vročine, trzanje, rdečina). Opisana sta dva primera smrti po zastrupitvi z deltametrinom zaradi konvulzij, en primer smrti zaradi pljučnega edema.
Referenčne vrednosti	ADI (sprejemljiv dnevi vnos pri dolgotrajni izpostavljenosti): ni določen/ni relevanten; AEL _{akutni} (sprejemljiva raven pri akutni izpostavljenosti, do 24 ur): 0,0075 mg/kg tm/dan; AEL _{srednjeročni} (sprejemljiva raven pri srednjeročni izpostavljenosti, do 3 mesece): 0,0075 mg/kg tm/dan; AEL _{kronični} (sprejemljiva raven pri dolgotrajni izpostavljenosti): 0,0075 mg/kg tm/dan; ARfD (akutni referenčni odmerek): ni določen/ni relevanten.

Opomba: Delovanje deltametrina je odvisno od več faktorjev, kot so npr.: klimatski pogoji, kemično fizikalne lastnosti vode, jakost toka vode, starost in gostota prisotnosti ličink.

Uporaba je dovoljena tudi v občutljivih okoljih, kot so odtočni jaški, naravni rezervati, pitni vodi za napajanje živine. Doziranje in aplikacija je enostavna, odvisna od površine ali mesta kjer se zadržujejo komarji. Priporočljiv je za uporabo v bivalnem okolju, na vrtovih in okolici hiš. V priporočenih dozah je tveganje za zdravje ljudi minimalno. Sredstvo je v obliki tablet, granulata in tekočine za raztapljanje v vodi.

3. Diflubenzuron

Akutna toksičnost	Oralno: nizko toksičen (LD ₅₀ , podgana >4 640 mg/kg tm/dan); Dermalno: nizko toksičen (LD ₅₀ , podgana > 2000 mg/kg tm/dan); Inhalatorno: nizko toksičen (LC ₅₀ , podgana > 2,5 mg/l/4h).
Draženje	Kože: ne draži; Oči: ne draži.
Preobčutljivost v stiku s kožo	Ne povzroča preobčutljivosti v stiku s kožo.
Strupenost pri ponavljajoči izpostavljenosti-	Kritični učinki: methemoglobinemija in sulfhemoglobinemija, povečana teža jeter in vranice, znaki anemije.
Genotoksičnost	Ni genotoksičen.
Rakotvornost	Ni rakotvoren.
Strupenost za razmnoževanje	Ne vpliva na razmnoževanje in razvoj zarodkov.
Nevrotoksičnost:	Študije nevrotoksičnosti niso zahtevane.
Referenčne vrednosti	ADI (sprejemljiv dnevi vnos pri dolgotrajni izpostavljenosti): 0,012 mg/kg tm/dan; AEL _{akutni} (sprejemljiva raven pri akutni izpostavljenosti, do 24 ur): 0,13 mg/kg tm/dan; AEL _{srednjeročni} (sprejemljiva raven pri srednjeročni izpostavljenosti, do 3 mesece): 0,004 mg/kg tm/dan; AEL _{kronični} (sprejemljiva raven pri dolgotrajni izpostavljenosti): 0,007 mg/kg tm/dan; ARfD (akutni referenčni odmerek): ni določen/ni relevanten.

3.3.3.7 Akcijski načrt uporabe insekticidnih sredstev v zunanjem okolju

Zatiranje komarjev oziroma zmanjševanje številčnosti njihove populacije se bo izvajalo izključno zaradi ogroženosti zdravja ljudi, torej zaradi epidemioloških potreb. Najučinkovitejše zatiranje komarjev je takrat, ko se kombinira uporaba larvicidov in adulticidov. Z adulticidnim tretiranjem zmanjšamo trenutno aktivno populacijo in preprečujemo ustvarjanje novih zaleg, z uspešno uporabo larvicida pa 50 do 80% populacije.

Dezinsekcijo z uporabo larvicidov in/ali adulticidov bodo izvajali ustrezno strokovno usposobljeni izvajalci za izvajanje DDD NLZOH, ki ima svoje oddelke razporejene v vseh regijah Slovenije, po naročilu epidemiološke službe.

Strokovne ekipe NLZOH so opremljene z napravami za pravičen nanos adulticidov in larvicidov.

Dezinsekcija se bo izvajala po opravljenem monitoringu (določitev vrst in razširjenosti komarjev), v skladu s priporočili Načrta pripravljenosti na pojav ZIKV s sredstvi (biocidi), ki bodo odobreni za tretiranje in v skladu s strokovnimi načeli uničevanja ličink in odraslih stopenj komarjev.

Dezinsekcija z larvicidi se bo izvajala na vseh javnih in zasebnih površinah. Tujerodni tigrasti komar (*Aedes albopictus*), potencialni in najbolj verjetni prenašalec ZIKV pri nas, se po načinu življenja zelo razlikuje od domorodnih (avtohtonih) vrst komarjev. Za razmnoževanje potrebuje le majhne količine stoječe vode, v katerih se naši komarji ne morejo razmnoževati in se s tem izogne njihovi konkurenci. Poleg tega so ta majhna vodna telesa premajhna za preživetje plenilcev komarjevih ličink, kot so npr. žabji paglavci in plenilske ličinke žuželk. Iz dosedanjih izkušenj vemo, da so največja gojišča tigrastih komarjev pri vulkanizerjih, ki na odprtem skladiščijo odpadne gume. V njih se nabirata deževnica in organski drobir, obenem pa so zaradi segrevanja na soncu temperature v gumah visoke. Sledijo pokopališča, kjer so vaze z vodo za rezano cvetje in dogorele sveče, ki jih zalije voda, idealna vodna telesa za razvoj tigrastih komarjev. Omeniti velja še vrtničkarje, ki v razne posode lovijo deževnico in natakajo vodo za zalivanje cvetja in povrtin, posode pa puščajo odprte in tako omogočijo dostop samicam, ki odlagajo jajčeca. Tretiranje z larvicidi je zelo težavno in zelo zamudno opravilo, saj je potrebno na terenu poiskati vsako majhno vodno telo posebej in ga individualno tretirati z larvicidom. Včasih so vodna telesa tako majhna (1 do 2 dl vode), da jih je enostavneje in ceneje izprazniti. Pogosto so to odpadki (zavržene odpadne gume, steklenice in druge posode), ki jih je bolj smiselno odstraniti s terena in ustrezno ukladiščiti na deponiji odpadkov.

Možnost nanosa larvicidov je v obliki emulzije in/ali suspenzije z ustreznimi aparaturami in/ali s tabletami larvicida za male in občasne vode (npr. vaze, gume). Za večje vodne površine je primerna uporaba čolna.

Larvicidno tretiranje se izvaja periodično glede na razvojno stopnjo ličink ter v skladu s priporočili proizvajalca najmanj 1-krat mesečno od začetka tretiranja. Idealen začetek larvicidnega tretiranja je mesec april – takoj ko se pojavijo prve ličinke (monitoring).

Dezinsekcija z adulticidi se bo izvajala na javnih in zasebnih površinah v skladu z rezultati monitoringa, določitvijo ogroženega območja ter vrsto komarja. Običajno se tretirajo žariščna območja, območja, kjer so komarji nadležni za ljudi (npr. naselja, plaže, parki, sprehajališča).

Možnost nanosa adulticidov je s škropljenjem, obrizgavanjem in zamegljevanjem.

Adulticidno tretiranje na večjih javnih površinah naj bi se tako izvajalo (glede na vrsto komarja) **v zgodnjih jutranjih urah** (od 4. do 6. ure) **in/ali zgodnjih večernih urah** (od 19. do 22. ure). Idealen čas tretiranja je odvisen od vrste komarja oziroma je najuspešnejši v času njihove najintenzivnejše aktivnosti **v obdobju treh dni zaporedoma**. O izvajanju dezinsekcije je potrebno redno in pravočasno obveščati splošno in strokovno javnost.

Literatura

Assessment report. Deltamethrin. Product-type 18. European Commission, May 2012.

Assessment report *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* Serotype H-14 Strain AM65-52. Product-type 18. European Commission, May 2011.

Assessment report Diflubenzuron. Product Type 18. European Commission, September 2012.

Avšič-Županc T, Petrovec M, Jelovšek M in Strle F. Medicinsko pomembni arbovirusi v Sloveniji. Zdrav Vest 1995;64(3):15-9.

Becker N, Petrič D, Zgomba M, et al. (2010) Biological control, Chemical control, Physiological control. Mosquitoes and Their Control, 2nd ed. Springer Verlag (Berlin Heidelberg), pp. 345-410.

European centre for disease control (ECDC). West Nile fever maps (30.11.2012). Dostopno na: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/west-nile-fever-maps/Pages/index.aspx (23. 01. 2013).

Handbook of pest control. Chapter 15-mosquitos. Mosquito management, pp. 903-21.

Javno-zdravstveni ukrepi za preprečevanje širjenja virusa Chikungunya. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2009.

Kalan K. Razširjenost in sezonska aktivnost tigrastega komarja (*Aedes albopictus*) v priobalnem delu Slovenije [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2009.

Kalan K, Kostanjšek R, Merdić E, Trilar T. A survey of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) distribution in Slovenia in 2007 and 2010. *Natura Sloveniae* 2011;12(2):39–50.

Krajcar D. Dezinfekcija, dezinskcija, deratizacija. Zagreb, Suzbijanje komaraca 2001:154-6.

Krajcar D (2006). Cjelovito (integralno) suzbijanje komaraca. Zbornik predavanja, pp. 83-97.

Merdić E, Boca I, Sudarić Bogojević M, Landeka N. Mosquitoes of Istria, a contribution to the knowledge of Croatian mosquito fauna (Diptera, Culicidae). *Periodicum biologorum* 2008;110(4):351–60.

Posedi J, Vergles Rataj A, Merdić E, Kalan K, Gorišek Bajc M, Pačnik T, Germek M. Poročilo o opravljenem delu po pogodbi za vzpostavitev spremljanja populacijske dinamike vektorjev iz družine Culicidae (komarjev). Ljubljana: Ministrstvo za kmetijstvo in okolje Republike Slovenije; 2011.

Račnik J, Slavec B, Zadavec M, Zorman-Rojs O. West Nile virus monitoring in wild birds in Slovenia. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Medicinske znanosti, Medical sciences* 2013;39(517):89-93.

Tovornik D. Review of some bio-ecological research data on the Culicidae fauna in Slovenia (Yugoslavia). *Acta entomologica Yugoslavica* 1983;19:19-26.

Tovornik D. O ekologiji larvalnih komarjev (Diptera: Culicidae) v manjši mirujoči mlaki na Ljubljanskem barju. *Biol Vestn* 1990;4:47-68.

Trpiš M, Tovornik D. Faunistische, ökologische und zoogeographische bemerkungen zu den stechmücken (Jugoslawien). Bilogia Bratislava 1958;13:721-93.

4 FAZE NAČRTA PRIPRAVLJENOSTI NA POJAV VIRUSA ZIKA SLOVENIJI

(Sočan M.)

4.1 FAZE NAČRTA PRIPRAVLJENOSTI

Načrt pripravljenosti na pojav ZIKV je razdeljen v štiri faze. Razvrščanje v faze temelji na intenzivnosti pojavljanja primerov pri ljudeh in geografski razširjenosti. Kazalnik intenzivnosti je število potrjenih primerov v časovni enoti na opredeljenem geografskem območju.

Faze načrta pripravljenosti so okvirne, arbitrarne. Prehodi med fazami so običajno zvezni. Določitev faze zahteva celovito presojo situacije ob upoštevanju informacij, ki so v danem trenutku na voljo. Določitev faze je zgolj izhodišče za izbiro sorazmernih javno-zdravstvenih ukrepov v določeni epidemiološki situaciji. Faze načrta pripravljenosti so predstavljene v tabeli 7.

Tabela 7. Faze načrta pripravljenosti na pojav okužb z virusom Zika – področja dela, aktivnosti, odgovorne oziroma sodelujoče ustanove.

FAZA 0.

NI potrjenega primera okužbe z virusom Zika.

Zaradi prisotnosti *Aedes albopictus* so nekatera območja v Slovenija dovzetna za širjenje virusa Zika.

Področje	Aktivnosti	Odgovorna ustanova
1. Pripravljenost in odgovor	Priprava predloga načrta pripravljenosti na pojav ZIKV v Sloveniji z izdelano oceno tveganja za dovzetna in nedovzetna območja	NIJZ v sodelovanju z MZ, JAZPM, URSK, NLZOH, IMI, ZTM, , Slovenija transplant, UKC – infektologi, ginekologi, nevrologi, univerza na Primorskem
2. Epidemiološko spremljanje	Izdelava predloga Algoritma obravnave importiranega primera okužbe z ZIKV	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI
	Izdelava predloga algoritma obravnave avtohtonega primera (vključno nosečnice)	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI, ginekologi UKC LJ
	Izdelava predloga protokola spremljanja kongenitalnih anomalij v povezavi z ZIKV	Ginekologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Izdelava predloga protokola spremljanja GBS v povezavi z ZIKV	Nevrologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Spremljanje globalnega širjenja ZIKV Seznanjanje s priporočili, praksami, algoritmi držav, kjer kroži ZIKV	NIJZ (epidemiologi)
3. Mikrobiološka diagnostika	Vzdrževanje visoke ravni ekspertnosti mikrobiološke diagnostike Testiranje kliničnih vzorcev	Mikrobiologi IMI
4. Spremljanje komarjev	Raziskovalni projekti razširjenosti domačih in tujerodnih komarjev	Univerza na Primorskem, NLZOH
5. Zagotavljanje varnosti krvi	Odklanjanje darovalcev po bivanju na območjih z ZIKV v skladu s priporočili Izdelava »look-back« protokolov Priprava predloga protokola ukrepanja ob pojavu sporadičnega primera in izbruhu okužbe z ZIKV	ZTM RS, JAZMP
6. Zagotavljanje varnosti celic, tkiv in organov	Izdelava protokola identifikacije okuženih darovalcev celic, tkiv ali organov	Slovenija-transplant, JAZMP
7. Obvladovanje prenašalca	Sodelovanje pri pripravi načrta pripravljenosti z izdelavo akcijskega načrta obvladovanja prenašalca z biocidi v zunanjem okolju	NIJZ (eksperti s področja okoljskega zdravja), URSK, NLHOZ

8. Komunikacija	Obveščanje strokovne javnosti o epidemiološki situaciji v svetu, prepoznavi importiranega primera, avtohtonega primera, prijavi, obveščanju	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Obveščanje splošne javnosti o ZIKV	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Seznanjanje potnikov z ukrepi za zmanjšanje tveganja za okužbo na potovanju na endemična območja	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Komunikacija znotraj strokovne skupine za pripravo načrta	MZ, NIJZ
	Obveščanje medijev na zahtevo	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)

FAZA 1.**Potrjen importiran primer okužbe z virusom Zika.****ALI****Potrjen primer avtohtone okužbe, ki ni posledica prenosa ZIKV preko komarja (t.j. prenos iz nosečnice na plod, spolni prenos, prenos preko krvi, produktov krvi, tkiv ali organov)****IN****Obdobje brez aktivnosti komarjev (od novembra do marca).**

Področje	Aktivnosti	Odgovorna ustanova
1. Pripravljenost in odgovor	Preverjanje delovanja predloga načrta pripravljenosti na pojav ZIKV v Sloveniji ob importiranem primeru ali avtohtonem primeru s posebnim prenosom (ne preko komarja)	NIJZ v sodelovanju z MZ, JAZPM, URSK, NLZOH, IMI, ZTM, , Slovenija transplant, UKC – infektologi, ginekologi, nevrologi, UP
2. Epidemiološko spremljanje in odziv	Obravnavo importiranega primera okužbe z ZIKV v skladu s predlogom algoritma	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI
	Obravnavo avtohtonega primera s posebnim prenosom v skladu z algoritmom	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI, ginekologi UKC LJ
	Predlog protokola spremljanja kongenitalnih anomalij v povezavi z ZIKV dokončan in implementiran	Ginekologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi) mikrobiologi IMI
	Predlog protokola spremljanja GBS v povezavi z ZIKV dokočan	Nevrologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Spremljanje globalnega širjenja ZIKV Seznanjanje s priporočili, praksami, algoritmi držav, kjer kroži ZIKV	NIJZ (epidemiologi)
3. Mikrobiološka diagnostika	Vzdrževanje visoke ravni ekspertnosti mikrobiološke diagnostike Testiranje kliničnih vzorcev	Mikrobiologi IMI
4. Spremljanje komarjev	Raziskovalni projekti razširjenosti domačih in tujerodnih komarjev – se nadaljuje	Univerza na Primorskem, NLZOH
5. Zagotavljanje varnosti krvi	Odklanjanje darovalcev po bivanju na območjih z ZIKV v skladu s priporočili Izdelan »look-back« protokol Predlog protokola ukrepanja ob pojavu sporadičnega primera in izbruhu okužbe z ZIKV dokočan	ZTM RS
6. Zagotavljanje varnosti celic, tkiv in organov	Protokol identifikacije okuženih darovalcev celic, tkiv ali organov dokončan	Slovenija-transplant

7. Obvladovanje prenašalca	Sodelovanje pri preverjanju delovanja načrta pripravljenosti z izdelanim akcijskim načrtom obvladovanja prenašalca z biocidi v zunanjem okolju	NIJZ (eksperti s področja okoljskega zdravja), URSK, NLHOZ, SV
8. Komunikacija	Obveščanje strokovne javnosti o epidemiološki situaciji v svetu, prepoznavi importiranega primera, avtohtonega primera, prijavi, obveščanju - se nadaljuje	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Obveščanje splošne javnosti o ZIKV	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Seznanjanje potnikov z ukrepi za zmanjšanje tveganja za okužbo na potovanju na endemična območja in po potovanju	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Komunikacija znotraj strokovne skupine za pripravo načrta	MZ, NIJZ
	Proaktivno obveščanje medijev o importiranem primeru in avtohtonem primeru	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)

FAZA 2.**Potrjen importiran primer okužbe z virusom Zika.****ALI****Potrjen primer avtohtone okužbe, ki je posledica prenosa ZIKV preko komarja ali posebnega prenosa (t.j. prenos iz nosečnice na plod, spolni prenos, prenos preko krvi, produktov krvi, tkiv ali organov)****IN****Obdobje z aktivnostjo komarjev (od aprila do novembra).**

Področje	Aktivnosti	Odgovorna ustanova
1. Pripravljenost in odgovor	Preverjanje delovanja predloga načrta pripravljenosti na pojav ZIKV v Sloveniji ob importiranem primeru ali avtohtonem primeru ne glede na način prenosa	NIJZ v sodelovanju z MZ, JAZMP, URSK, NLZOH, IMI, ZTM, , Slovenija transplant, UKC – infektologi, ginekologi, nevrologi, UP
2. Epidemiološko spremljanje in odziv	Obravnavanje importiranega primera okužbe z ZIKV v skladu s predlogom algoritma	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI
	Obravnavanje izbruha v skladu z algoritmom	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI, ginekologi UKC LJ
	Predlog protokola spremljanja kongenitalnih anomalij v povezavi z ZIKV dokončan in implementiran	Ginekologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Predlog protokola spremljanja GBS v povezavi z ZIKV dokončan in implementiran	Nevrologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Spremljanje globalnega širjenja ZIKV Seznanjanje s priporočili, praksami, algoritmi držav, kjer kroži ZIKV	NIJZ (epidemiologi)
3. Mikrobiološka diagnostika	Vzdrževanje visoke ravni ekspertnosti mikrobiološke diagnostike Testiranje kliničnih vzorcev	Mikrobiologi IMI
4. Spremljanje komarjev	Raziskovalni projekti razširjenosti domačih in tujerodnih komarjev – se nadaljuje	Univerza na Primorskem, NLZOH
5. Zagotavljanje varnosti krvi	Odklanjanje darovalcev po bivanju na območjih z ZIKV v skladu s priporočili Izdelan »look-back« protokol Predlog protokola ukrepanja ob pojavu sporadičnega primera in izbruhu okužbe z ZIKV dokončan in implementiran	ZTM RS
6. Zagotavljanje varnosti celic, tkiv in organov	Protokol identifikacije okuženih darovalcev celic, tkiv ali organov dokončan in implementiran	Slovenija-transplant

7. Obvladovanje prenašalca	Implementacija akcijskega načrta za obvladovanja prenašalca z biocidi v zunanjem okolju ob izbruhu Izdelava poročil z vključenimi kazalniki uspešnosti	NIJZ (eksperti s področja okoljskega zdravja), URSK, NLHOZ, SV
8. Komunikacija	Obveščanje strokovne javnosti o epidemiološki situaciji v svetu in v Sloveniji, prepoznavi importiranega primera, avtohtonega primera, prijavi, obveščanju - se nadaljuje	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Obveščanje splošne javnosti o ZIKV – se nadaljuje Intenzifikacija priporočil za zmanjševanje tveganja v okolju (ukrepi za zmanjševanje okolij, kjer se komarji razmnožujejo, osebna zaščita) Informacija za nosečnice	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Seznanjanje potnikov z ukrepi za zmanjšanje tveganja za okužbo na potovanju na endemična območja in po potovanju	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Komunikacija znotraj strokovne skupine za pripravo načrta	MZ, NIJZ
	Proaktivno obveščanje medijev	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)

FAZA 3.**Izbruh okužb z virusom Zika. Naraščanje števila avtohtonih primerov.****IN****Obdobje z aktivnostjo komarjev (od aprila do novembra).**

Področje	Aktivnosti	Odgovorna ustanova
1. Pripravljenost in odgovor	Preverjanje delovanja predloga načrta pripravljenosti ob izbruhu ZIKV v Sloveniji.	NIJZ v sodelovanju z MZ, JAZMP, URSK, NLZOH, IMI, ZTM, , Slovenija transplant, UKC – infektologi, ginekologi, nevrologi, UP
2. Epidemiološko spremljanje in odziv	Obravnavo izbruha ZIKV v skladu z algoritmom	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI, ginekologi UKC LJ
	Obravnavo importiranega primera okužbe z ZIKV v skladu s predlogom algoritma – se nadaljuje	NIJZ (epidemiologi), infektologi UKC LJ, mikrobiologi IMI
	Predlog protokola spremljanja kongenitalnih anomalij v povezavi z ZIKV dokončan in implementiran	Ginekologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Predlog protokola spremljanja GBS v povezavi z ZIKV dokončan in implementiran	Nevrologi UKC LJ in NIJZ (epidemiologi), mikrobiologi IMI
	Spremljanje globalnega širjenja ZIKV Seznanjanje s priporočili, praksami, algoritmi držav, kjer kroži ZIKV	NIJZ (epidemiologi)
3. Mikrobiološka diagnostika	Vzdrževanje visoke ravni ekspertnosti mikrobiološke diagnostike Testiranje kliničnih vzorcev v izbruhu Testiranje kliničnih vzorcev importiranega primera	Mikrobiologi IMI
4. Spremljanje komarjev	Raziskovalni projekti razširjenosti domačih in tujerodnih komarjev – se nadaljuje – nujna uvedba monitoringa	Univerza na Primorskem, NLZOH
5. Zagotavljanje varnosti krvi	Odklanjanje darovalcev po bivanju na območjih z ZIKV v skladu s priporočili Izdelan »look-back« protokol Predlog protokola ukrepanja ob pojavu sporadičnega primera in izbruhu okužbe z ZIKV dokončan in implementiran	ZTM RS
6. Zagotavljanje varnosti celic, tkiv in organov	Protokol identifikacije okuženih darovalcev celic, tkiv ali organov dokončan in implementiran	Slovenija-transplant

7. Obvladovanje prenašalca	Implementacija akcijskega načrta za obvladovanja prenašalca z biocidi v zunanjem okolju ob izbruhu Izdelava poročil z vključenimi kazalniki uspešnosti	NIJZ (eksperti s področja okoljskega zdravja), URSK, NLHOZ, SV
8. Komunikacija	Obveščanje strokovne javnosti o epidemiološki situaciji v svetu in v Sloveniji, prepoznavi naraščanja avtohtonih primerov, prijavi, obveščanju - se nadaljuje	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Obveščanje splošne javnosti o ZIKV – se nadaljuje Intenzifikacija priporočil za zmanjševanje tveganja v okolju (ukrepi za zmanjševanje okolij, kjer se komarji razmnožujejo, osebna zaščita) Informacija za nosečnice	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Seznanjanje potnikov z ukrepi za zmanjšanje tveganja za okužbo na potovanju na endemična območja in po potovanju	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)
	Komunikacija znotraj strokovne skupine za pripravo načrta	MZ, NIJZ
	Proaktivno obveščanje medijev o izbruhu	NIJZ (epidemiologi in komunikologi)

5 PRILOGE

PRILOGA 1. OBVESTILO ZA SPLOŠNO JAVNOST

OKUŽBE Z VIRUSOM ZIKA

Virus Zika (ZIKV) je flavivirus, ki se prenaša preko vboda komarja iz rodu *Aedes*. Komarji iz tega rodu prenašajo tudi druge nalezljive bolezni kot so denga in čikungunja.

Kaj je virus Zika?

Virus Zika je flavivirus, ki se prenaša preko vboda komarja iz rodu *Aedes*. Komarji iz tega rodu prenašajo tudi druge nalezljive bolezni, kot so denga in čikungunja.

Ali obstaja tveganje, da se okužimo z virusom Zika?

Vsakdo, ki potuje (ali je bival) na območjih, kjer so komarji okuženi z virusom Zika, se lahko okuži. Ta območja so v Afriki, Jugovzhodni Aziji in na otokih, ki so v Pacifiku (npr. Francoska Polinezija). V letu 2015 se je virus Zika pričel širiti po srednje in južnoameriških državah.

Zemljevid, ki prikazuje razširjenost virusa Zike, je na spletni strani Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/epi_demio_logical-situation.aspx), kjer so označene države Srednje in Južne Amerike z intenzivnim širjenjem od maja 2015 dalje. Na spletnih straneh Centra za nadzor bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*, Atlanta, ZDA) pa je označena globalna razširjenost virusa Zika oziroma države, kjer so dokazali okužbe s tem virusom (Vir: <https://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>).

V Evropi so okužbe z virusom Zika dokazali pri potnikih in v rednih primerih pri partnericah potnikov iz območji z Ziko. Opisani so bili le v države vnešeni primeri (t. i. importirani primeri) in primeri, ko se je preko spolnega odnosa ZIKV z vnešenega primera razširil na spolno partnerko ali partnerja.

Za Slovenijo velja enako kot za ostalo Evropo - avtohtonih primerov (to je bolnikov, ki so se okužili v Sloveniji preko pika komarja) okužbe z virusom Zika NI.

Kako poteka okužba z virusom Zika?

Okužba pogosto poteka povsem brez simptomov - z virusom se sicer okužimo, bolezenski znaki (kot so vročina, slabo počutje) pa se ne pojavijo. Pri osebi, ki je okužbo z virusom Zika prebolela brezsimptomatsko, ostanejo prisotna specifična protitelesa v krvi, ki jih lahko potrdimo z mikrobiološkimi testi.

Določen delež (približno 20%) razvije simptome in znake okužbe z virusom Zika. Potek bolezni je pri večini lahek, težave z zdravjem običajno izvenijo v nekaj dneh ali največ po enem tednu. O smrtih zaradi okužbe z virusom Zika ni poročil.

Bolezni znaki se pojavijo 3–14 dni po vbodu okuženega komarja. Bolnik ima:

- vročino in se slabo počuti;
- glavobol in bolečine v mišicah in sklepih;
- redkeje se pojavi izpuščaj;
- boli ga za očmi, očne veznice so pordele.

Kako vemo, da smo se okužili z virusom Zika?

Potek okužbe z virusom Zika je neznačilen, podoben številnim nalezljivim boleznim, zato je za potrditev potrebno mikrobiološko testiranje seruma in/ali drugih kužnin.

Zdravnik ob utemeljenem sumu (pri bolniku z vročino in ostalimi simptomi ob podatku o nedavnem bivanju na območjih, kjer je ta virus razširjen) napoti bolnikove vzorce v mikrobiološki laboratorij.

Diagnostiko okužbe z virusom Zika v Sloveniji opravlja zgolj en laboratorij: Laboratorij za diagnostiko zoonoz in laboratorij WHO na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete v Ljubljani.

Kako poteka zdravljenje?

Zdravil, ki bi preprečili ali ozdravili okužbo z virusom Zika, ni.

Bolniku se priporoči počitek, uživanje tekočin, da ne nastopi dehidracija ob vročini, in jemanje zdravil za zniževanje močno povišane telesne temperature, lajšanje glavobola in mišičnih bolečin (npr. paracetamol). Jemanja acetilsalicilne kisline (aspirina) ali nesteroidnih antirevmatikov (npr. ibuprofena, ketoprofena, naproksena, diklofenaka itd.) se zaradi povečane možnosti krvavitev izogibamo.

Kako se izognemo okužbi z virusom Zika?

Trenutno ni na voljo cepiva ali specifičnega protivirusnega zdravila proti okužbi z virusom Zika. Potekajo preskusi prve stopnje dveh ZIKV DNA kandidatnih cepiv, v katerih se ocenjuje varnost, toleranca oziroma prenosljivost in imunogenost teh preskušanih cepiv v populaciji zdravih odraslih prostovoljcev v ZDA in Kanadi.

Vsem, ki potujejo na območja oziroma v države, kjer se virus Zika širi s komarjev na ljudi, svetujemo zaščito pred vbodi komarjev (zlasti od sončnega vzhoda do sončnega zahoda, ko so piki komarjev najbolj pogosti). Možnosti zaščite so naslednje:

Uporaba repelentov. Pred uporabo si preberemo navodila, kako repelent uporabljati. Posebej pozorni moramo biti na priporočila glede hkratnega nanosa krem za sončenje in repelentov. Repelenti na osnovi DEET niso priporočljivi za otroke, mlajše od treh mesecev, nosečnice pa ga lahko uporabljajo.

Oblečemo se v srajce z dolgimi rokavi in dolge hlače, zlasti v času, ko je vrsta komarja, ki prenaša virus Zika (rod *Aedes*), najbolj aktivna.

Spimo v sobah, ki imajo na oknih mreže (komarnike) ali sobah s klimatsko napravo (zaprta okna).

Nosečnice in potniki, ki imajo imunske motnje ali resne kronične bolezni in tisti, ki nameravajo potovati z majhnimi otroki, naj se pred potovanjem posvetujejo s svojim zdravnikom ali se obrnejo na ambulanto za potnike (ambulatne so na vseh območnih enotah Nacionalnega inštituta za javno zdravje), da se seznanijo s priporočili o uporabi repelentov in drugih preventivnih ukrepih.

Priporočamo, da nosečnice in tiste, ki želijo zanositi, ne potujejo na območja z ZIKV. Obstaja namreč možnost, da okužba z virusom Zika neugodno vpliva na potek nosečnosti. Okužba z virusom Zika lahko povzroči okvaro ploda (mikroencefalijo in druge razvojne motnje).

Kako ravnati po potovanju po območjih z virusom Zika?

Vročinska bolezen po potovanju:

Potnikom, ki v treh tednih po vrnitvi s potovanja, kažejo simptome, značilne z okužbo z virusom Zika, svetujemo, da se posvetujejo s svojim zdravnikom, ki jih bo, če bo smiselno, napotil k infektologu.

Nosečnice:

Nosečnice, ki so potovale na območja, kjer se prenaša virus Zika, naj o potovanju obvestijo svojega ginekologa, da bo ob rednem pregledu opravil še morebitne dodatne preiskave in pozorno spremljal nosečnost.

Preprečevanje spolnega prenosa virusa Zike:

Opisanih so primeri spolnega prenosa virusa Zika večinoma z obolelega moškega na partnerico ali partnerja. Opisan je tudi primer prenosa z obolele ženske na njenega spolnega partnerja.

Trajanje izločanja virusa Zika v semenski tekočini ni poznano, najdlje so virus Zika našli 188 dni po akutni okužbi.

Raziskave kažejo, da tudi moški, ki so potovali po območjih, kjer se pojavlja virus Zika in niso kazali znakov okužbe (okužba je potekala brezsimptomno), so virus ob spolnem odnosu po vrnitvi domov prenesli na svojo partnerico. Priporoča se, da moški in ženske po vrnitvi iz območji, kjer se pojavlja virus Zika, uporabljajo kondom ali so vzdržni še 6 mesecev po vrnitvi. V primeru noseče partnerice pa je potrebna vzdržnost ali pravilna in dosledna uporaba kondoma celotno nosečnost.

Ženskam se 6 mesecev po vrnitvi z območja, kjer je Zika, odsvetuje nosečnost z uporabo zanesljive kontracepcije.

Priporočila se nanašajo na vse vrste spolnega odnosa (vaginalni, analni in oralni) ter ne glede na to, ali je spolni odnos med moškim in žensko ali med moškim in njegovim moškim partnerjem.

PRILOGA 2. DEFINICIJA ZA NAMENE PRIJAVE

OKUŽBA Z VIRUSOM ZIKA (A92.8)

Možen primer okužbe z virusom Zika

Vsaka oseba z izpuščajem in/ali s povišano telesno temperaturo
IN

vsaj enim izmed naslednjih znakov:

- artralgija,
- artritis,
- konjuktivitis (negnojni/hiperemični).

Verjeten primer okužbe z virusom Zika

Klinična slika kot je opisana pri možnem primeru

IN

prisotnost specifičnih serumskih IgM protiteles (brez mikrobiološke potrditve drugih flavivirusov)

IN

epidemiološka povezanost s potrjenim primerom okužbe z virusom Zika na način, ki omogoča prenos virusa Zika ali podatek o bivanju/potovanju na območja, kjer se pojavljajo okužbe z virusom Zika znotraj 2 tednov pred pojavom simptomov in znakov bolezni.

Potrjen primer okužbe z virusom Zika

- prisotnost virusne RNA ali antigena virusa Zika v serumu ali drugi kužnini (slini, urinu, semenski tekočini, krvi)

ALI

- prisotna specifična serumska IgM protitelesa **in** titer PRNT90 protiteles za virus Zika ≥ 20 **in** razmerje PRNT90 protiteles za virus Zika ≥ 4 v primerjavi z drugimi flavivirusi **in** izključitev okužbe z drugimi flavivirusi

Prijava: prijavi se verjeten ali potrjen primer. Epidemiološko anketiranje.

Predlog ECDC definicije primera okužbe z virusom Zika (popravljen glede na najdaljši možni čas prenosa okužbe z moškega na partnerico in možnost prenosa z ženske na moškega)

DEFINICIJA	
Klinična merila	Oseba z izpuščajem z ali brez vročine in vsaj en izmed naslednjih znakov in simptomov: artralgija ali bolečine v mišicah ali negojni konjunktivitis/hiperemija
Laboratorijska merila	<u>Laboratorijska merila za verjeten primer:</u> - odkrivanje IgM protiteles proti virusu Zika v serumu <u>Laboratorijska merila za potrjen primer:</u> vsaj eno od naslednjega: - odkrivanje nukleinske kisline virusa Zika v kliničnem vzorcu - odkrivanje antigena virusa Zika v kliničnem vzorcu - izolacija virusa Zika iz kliničnega vzorca - odkrivanje IgM protiteles proti virusu Zika v serumskem vzorcu in potrditev s testom nevtralizacije - serokonverzija ali štirikratno povečanje titra za virus Zika specifičnih protiteles v parnih vzorcih seruma
Epidemiološka merila	Podatek o izpostavljenosti na območju s prenosom virusa Zika v dveh tednih pred pojavom simptomov ali Spolni stik s potrjenim primerom okužbe z virusom Zika ali spolni stik z osebo, ki je bila na območju s prenosom virusa Zika v zadnjih dveh mesecih*
Razvrstitev	
Verjeten primer	Oseba, ki izpolnjuje klinična merila in epidemiološka merila. Oseba, ki izpolnjuje laboratorijska merila za verjeten primer
Potrjen primer	Oseba, ki izpolnjuje laboratorijska merila za potrjen primer

*nadaljši čas, ki je minil med okužbo in prenosom na partnerko

Vir: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/patient-case-management/Pages/case-definition.aspx#sthash.lpxo4op.dpuf

PRILOGA 3. NAVODILA ZA ODVZEM KUŽNIN IN IZBIRA TESTA

Navodila za odvzem vzorcev:

1. kri EDTA (hemogramska epruveta – 2 ali 5 ml) – do transporta hraniti na +4°C
2. likvor (1-2ml) – do transporta hraniti na -20°C, če ni mogoče na +4°C
3. urin - do transporta hraniti na +4°C

Napotnica:

Običajna napotnica za mikrobiološke preiskave

Pošiljanje:

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Obveščanje:

Uraden izvid bo poslan pošiljatelju. Če bo na napotnici naveden zdravnik in kontaktni telefon, bomo obvestili po telefonu!

Kontaktni laboratorij:

Laboratorij za diagnostiko zoonoz, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, Ljubljana

Tel: 01/543 7466 ali 01/543 7432

Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc (01/543 7450 ali 041 709 792); e-mail: tatjana.avsic@mf.uni-lj.si

Izbira mikrobiološkega testa

INFEKTOLOG

2.1. Bolnik/bolnica sumljiva za okužbo z ZIKV: do 7 dni po pojavu simptomov

Mikrobiološki test: RT-PCR za ZIKV

Kužnina: kri z EDTA + urin

2.2. Bolnik/bolnica sumljiva za okužbo z ZIKV: od 8 do 28 dni po pojavu simptomov

Mikrobiološki test: RT-PCR za ZIKV

Kužnina: urin

IN

Mikrobiološki test: ugotavljanje protiteles IgM in IgG proti ZIKV

Kužnina: serum

2.3. Bolnik/bolnica sumljiva za okužbo z ZIKV: več kot 28 dni po pojavu simptomov

Mikrobiološki test: ugotavljanje protiteles IgM in IgG proti ZIKV

Kužnina: serum

NEVROLOG

2.4. Bolnik/bolnica sumljiva za okužbo z ZIKV in nevrološko simptomatiko:

Enako kot točka 2.1.; 2.2. in 2.3. in:

Dodatna kužnina: cerebrospinalna tekočina (likvor)

GINEKOLOG

2.5. Nosečnica izpostavljena ZIKV z znaki okužbe:

Enako kot točka 2.1.; 2.2. in 2.3. in dodatni vzorci po dogovoru z mikrobiologom!

2.6. Nosečnica izpostavljena ZIKV brez znakov okužbe:

Mikrobiološki test: ugotavljanje protiteles IgM in IgG proti ZIKV

Kužnina: serum

NEONATOLOG

2.7. Možnost izpostavljenosti ZIKV intrauterino (kongenitalne malformacije)

Vzorci in testiranje po dogovoru z mikrobiologom!

PRILOGA 4. NAVODILA ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

Virus Zika (ZIKV) je enovijačen RNA virus iz družine *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*. Virus se najpogosteje prenese z vbodom okuženega komarja iz rodu *Aedes*.

Način prenosa

ZIKV je enovijačen RNA virus iz družine *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*. Virus se najpogosteje prenese z vbodom okuženega komarja iz rodu *Aedes*. Komar se razmnožuje v stoječih vodah (npr. zbiralniki vode, okrasni vodometi, zalivalke, podstavki cvetličnih korit, odpadne gume) in je aktiven preko dneva. Pika od sončnega vzhoda do mraka, tako zunaj kot znotraj bivališč.

Poglaviten rezervoar virusa so najverjetneje primati, vključno s človekom. Med ljudmi se ZIKV večinoma ne prenaša neposredno, pač pa preko vektorja, to je komarja. Vse več je poročil o vertikalnem prenosu (iz okužene nosečnice na plod), tudi o spolnem prenosu (večina poročil poroča o spolnem prenosu ZIKV z moškega na žensko ter po eno poročilo o spolnem prenosu z moškega na moškega spolnega partnerja oziroma z ženske na moškega in le izjemoma preko darovane krvi in krvnih produktov. Virusno RNA so našli v krvi, urinu, slini, materinem mleku in semenski tekočini. Poročil o prenosu preko sline, urina ali materinega mleka za zdaj ni.

Simptomi in znaki bolezni

Zboli eden od petih okuženih z ZIKV, večinoma je potek okužbe brezsimptomen. Po inkubaciji (običajno 3–14 dni) se bolezen začne z vročino, makulopapuloznim izpuščajem, bolečinami v sklepih ali konjunktivitisom. Drugi simptomi, o katerih so pogosto poročali, so: bolečine v mišicah, glavobol, retroorbitalna bolečina in bruhanje.

Večinoma je bolezen lahkega poteka in brez zapletov. Bolnik ozdravi v nekaj dneh ali najkasneje v enem tednu. Bolnišnično zdravljenje je potrebno v redkih primerih. Smrtnost je najverjetneje nizka.

ZIKV do nedavnega niso povezovali z intrauterinimi okužbami, ki vodijo do resnih razvojnih motenj centralnega živčnega sistema. Dokazano je, da okužba z virusom Zika posebno v prvih mesecih nosečnosti lahko povzroči okvare ploda.

Okužbo z ZIKV so prvič povezali s pojavom Guillain-Barrejevega (GBS) sindroma v letu 2014.

Diagnoza

Glede na neznačilne simptome in znake ob okužbi z ZIKV je nabor diferencialnih diagnoz obsežen. Poleg denge moramo pomisliti na leptospirozo, malarijo, rikeciozo, rdečke, ošpice, okužbo s streptokokom skupine A, parvovirusom, enterovirusom, adenovirusom in okužbo z alfavirusi (Chikungunya, Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong in Sindibis).

Diagnoza se postavi na osnovi bolnikovih kliničnih znakov, časa in kraja potovanja, njegovih takratnih aktivnosti ter rezultatov mikrobioloških preiskav.

Mikrobiološka laboratorijska diagnostika poteka s testiranjem seruma ali krvi. V krvi z dodanim antikoagulansom (EDTA) dokazujemo virusno nukleinsko kislino, za virus specifična IgM, IgG protitelesa in nevtralizirajoča protitelesa pa ugotavljamo v serumu.

V prvem tednu po pojavu simptomov lahko ugotovimo okužbo z ZIKV z dokazom virusne RNA z metodo polimerazne verižne reakcije z reverzno transkriptazo (RT-PCR) iz vzorca krvi (z EDTA). Specifična virusna protitelesa razreda IgM se značilno pojavijo proti koncu prvega tedna bolezni, nato pa še protitelesa razreda IgG. Slednja pogosto navzkrižno reagirajo z drugimi flavivirusi (virusom denga in Zahodnega Nila ter virusom klopnega meningoencefalitisa), zato je potrebno opraviti tudi nevtralizacijski test redukcije plakov.

Navodila za odvzem in pošiljanje kužnin

Kužnina za dokaz RNA ZIKV je 2–4 ml krvi z EDTA; takojšen transport v laboratorij ali hraniti pri +4 °C;

Kužnina za dokaz specifičnih protiteles je 1–2 ml seruma; takojšen transport v laboratorij ali hraniti pri +4 °C.

Za dodatne informacije glede mikrobiološke diagnostike:

Laboratorij za diagnostiko zoonoz, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana (tel: 01/5437466 ali 01/5437432) ali vodja: prof. dr. Tatjana Avšič-Županc (tel: 01/5437450).

Zdravljenje

Specifičnega zdravljenja okužbe z ZIKV ni, prav tako tudi ni cepiva.

Bolniku priporočamo počitek, pitje tekočin (da ne nastopi dehidracija ob vročini) in jemanje zdravil za zniževanje močno povišane telesne temperature, lajšanje glavobola in mišičnih bolečin (npr. paracetamol). Jemanja acetilsalicilne kisline (aspirina) ali nesteroidnih antirevmatikov (npr. ibuprofena, ketoprofena, naproksena, diklofenaka itd.) se zaradi povečane možnosti krvavitev izogibamo.

Nosečnice in potovanje/bivanje v endemičnih področjih

Nosečnicam, ki so potovale na območja, kjer se prenaša virus Zika, se svetuje, da o potovanju obvestijo svojega ginekologa, ki bo ob rednem pregledu opravil še morebitne dodatne preiskave in bolj pozorno spremljal nosečnost.

Preprečevanje spolnega prenosa virusa Zike

Opisani so primeri spolnega prenosa ZIKV. Trajanje izločanja virusa Zika v semenski tekočini ni poznano, najdlje so virus Zika našli 188 dni po akutni okužbi.

Za zdaj še ni podatkov, koliko časa so kužni moški, ki so okužbo z virusom Zika preboleli brezsimptomno. Zato se preventivno priporoča, da moški po povratku iz območij, kjer je prisoten ZIKV, z namenom zaščite noseče partnerice in razvijajočega ploda dosledno uporabljajo kondom do konca nosečnosti.

Prav tako se priporoča, da se moški po vrnitvi iz območij, kjer je prisoten virus Zika, izogibajo spolnim odnosom brez kondoma tudi v primeru, če partnerica ni noseča.

Po priporočilu SZO moški in ženske, ki so potovali po endemskih območjih z ZIKV, uporabljajo kondome ob spolnem odnosu (vaginalnem, analnem, oralnem) n vsaj 6 mesecev po vrnitvi v Slovenijo.

Poročanje in prijavljanje bolnikov

Čeprav okužbe z ZIKV po Zakonu o nalezljivih boleznih (ZNB) ni potrebno prijaviti, svetujemo prijavo potrjene bolezni, povzročene z ZIKV, območnemu epidemiologu, ki bo ugotavljal poti širjenja in svetoval ukrepe za zmanjšanje prenosa okužbe v lokalnem okolju.

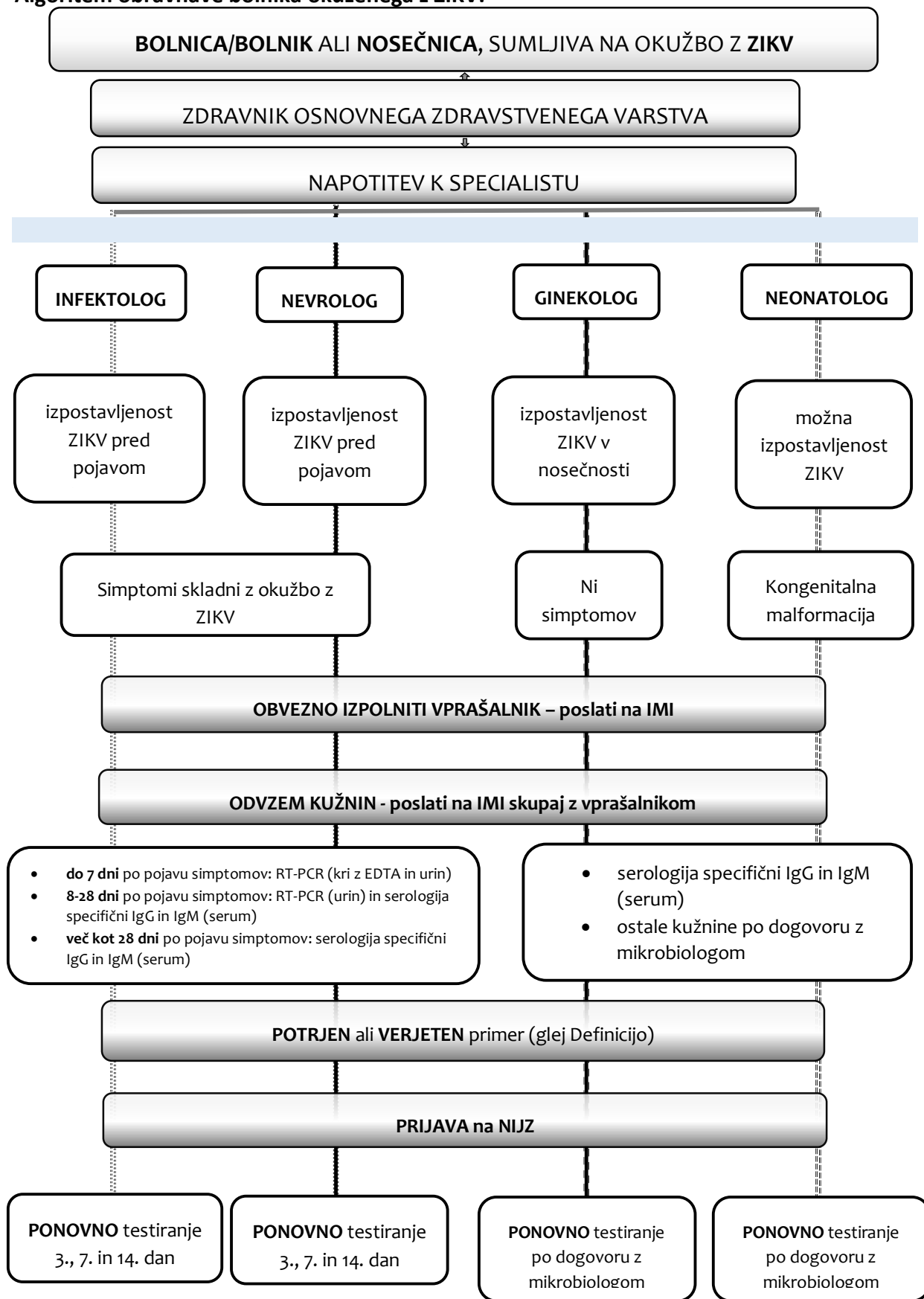
Preprečevanje prenosa ZIKV po bivanju na endemskih območjih :**a. Preprečevanje prenosa preko spolnih odnosov:**

- **Spolna vzdržnost ali uporaba kondoma 6 mesecev (moški, ženske ob vseh načinih spolnega odnosa – vaginalni, analni, oralni);**
- **Moški, katerih partnerica je že noseča: uporaba kondoma ali spolna vzdržnost celotno nosečnost.**

b. Preprečevanje prenosa preko krvi, celic, tkiv in organov:

- **Asimptomatska oseba 28 dni po vrnitvi ni primeren darovalec/darovalka krvi;**
- **Simptomatska oseba z dokazano okužbo z ZIKV ni primeren darovalec/darovalka krvi 28 dni po preboleli bolezni;**
- **Primernost darovanja tkiv in organov se presoja glede na situacijo pri prejemniku.**

Algoritem obravnave bolnika okuženega z ZIKV.



PRILOGA 5. VPRAŠALNIK ZA BOLNIKE, OKUŽENE Z VIRUSOM ZIKA

Ime:	Priimek:
Datum rojstva __ / __ / ____	Spol: <input type="radio"/> moški <input type="radio"/> ženska
Naslov:	

OSNOVNE BOLEZNI IN ZDRAVSTVENO STANJE

- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> srčno žilna bolezen | <input type="radio"/> kronična bolezen pljuč |
| <input type="radio"/> kronična ledvična bolezen | <input type="radio"/> kronična jetrna bolezen |
| <input type="radio"/> metabolna bolezen (diabetes mellitus) | <input type="radio"/> malignom (navedite diagnozo) |
| <input type="radio"/> nosečnost | <input type="radio"/> drugo _____ |

KLINIČNI PODATKI

DATUM ZAČETKA OBOLENJA __ / __ / ____

- | | | |
|---------------------------------------|--|--|
| <input type="radio"/> vročina | <input type="radio"/> izpuščaj | <input type="radio"/> bolečine v sklepih |
| <input type="radio"/> otekli sklepi | <input type="radio"/> rdečina nad sklepi | <input type="radio"/> bolečine v mišicah |
| <input type="radio"/> vnetje veznic | <input type="radio"/> povečane bezgavke | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> hematurija | <input type="radio"/> hematospermija | <input type="radio"/> dizurija |
| <input type="radio"/> ohromitve mišic | <input type="radio"/> motnje požiranja | <input type="radio"/> motnje dihanja |

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Bivanje IZVEN SLOVENIJE v obdobju 14 pred pojavom bolezenskih znakov - navedite državo (po možnosti natančneje opredelite kraj oziroma območje bivanja) in trajanje bivanja v tujini

Bivanje V SLOVENIJI v obdobju 14 dni pred pojavom bolezni - kje in koliko časa:

Ali ste v zadnjih 14 dneh pred boleznijo opazili vbod (vbode) komarjev ali drugih insektov?

NE DA Kje (geografsko)?

Ali ste v zadnjem mesecu pred boleznijo PREJELI transfuzijo, presajen organ ali tkiva?

NE DA

Ali ste v zadnjem mesecu pred boleznijo DAROVALI kri, organ ali tkiva (vključno s semensko tekočino)?

NE DA

Ali ste bili kadarkoli cepljeni s cepivom proti:

1. KME: NE DA Koliko odmerkov? _____ Kdaj nazadnje? _____
 2. rumeni mrzlici NE DA Koliko odmerkov? _____ Kdaj nazadnje? _____
 3. Japonskemu enc NE DA Koliko odmerkov? _____ Kdaj nazadnje?

-

Ali ste bili kadarkoli zdravljeni v bolnišnici zaradi meningitisa? Kdaj? Ali morda veste, kakšne vrste meningitis ste imeli?

–

Ali je kdorkoli v vaši neposredni okolici imel podobne težave?

NE DA

Če ste odgovorili z DA, navedite kdo in opišite, kakšne bolezenske simptome/znake je imel:

DATUM __/__/__	ZDRAVNIK/ZDRAVNICA
-------------------	--------------------

Kontaktni epidemiolog za dodatna vprašanja

Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Doc. dr. Maja Sočan, dr. med., spec. internistka in spec. javnega zdravja

tel.: 01 2441 522

PRILOGA 6. PREDLOG FINANČNE STRUKTURE MONITORINGA (V EVRIH)

OCENA STROŠKOV LETNEGA MONITORINGA AVTOHTONIH VRST KOMARJEV - po aktivnostih		
AKTIVNOST	Št. delovnih	STROŠKI (V eur)
PRISOTNOST IN RAZŠIRJENOST KOMARJEV	212	10.630,00
ABUNDANCA ODRASLIH OSEBKOV	127	8.358,00
SEZONSKA AKTIVNOST KOMARJEV	212	10.630,00
POČIVANJE ODRASLIH KOMARJEV (ADULT RESTING BEHAVIOUR)	191	6.530,00
STOPNJA PIKANJA LJUDI IN ŽIVALI	332	5.380,00
LOKALIZACIJA HABITATOV LIČINK	1070	3.950,00
KVALITETA IN EFEKTIVNOST METOD NADZORA (ob uporabi zatiranja komarjev)	34	2.240,00
PREGLED PATOGENOV	19	3.730,00
NABAVA TERENSKE OPREME IN MATERIAL		20.000,00
NADZOR INVAZIVNIH VRST KOMARJEV NA VSTOPNIH MESTIH	301	27.200,00
NADZOR INVAZIVNIH VRST KOMARJEV NA ŽE KOLONIZIRANIH MESTIH	169	11.380,00
NADZOR INVAZIVNIH VRST KOMARJEV V OKOLICI KOLONIZIRANIH MEST	142	7.250,00
		117.278,00
OCENA STROŠKOV LETNEGA MONITORINGA AVTOHTONIH VRST KOMARJEV - po stroških		
LETNA BRUTO PLAČA DVEH ZAPOSLENIH ASISTENTOV Z DOKTORATOM (vključen regres)		49.416,00
Dodatni stroški (potni stroški, malica ipd.)		36.662,00
ŠTUDENSKO DELO (2 študenta za pomoč v sezoni vzorčenja, računano 200 dni in 7 eur/h bruto plače)		11.200,00
NABAVA TERENSKE OPREME IN MATERIAL		20.000,00
		117.278,00

PRILOGA 7. UKREPI ZA ZMANJŠANJE ŠTEVILA KOMARJEV

- Ukrepi v zunanjem okolju: **odstranjevanje mest, kjer se razmnožujejo komarji** – vode v vrtnih, posodicah, loncih in lončkih za rože, odprtih sodih za zalivanje vrta, okrasnih bazenčkih, zamašenih žlebovih, na odpadnih predmetih.

- **Zmanjšanje možnosti pika komarjev znotraj bivalnih prostorov:** zapiranje oken in uporaba klimatskih naprav, zastiranje oken s komarniki.

PRILOGA 8. KOMUNIKACIJA

Pri spremljanju in obvladovanju dogodkov v povezavi z virusom Zika (ZIKV) ima komuniciranje pomembno vlogo, zato je treba k temu pristopiti načrtno in strateško, saj je od uspešnosti in učinkovitosti komuniciranja odvisno, kako se bodo na določene dogodke odzvali različni deležniki ter kako uspešno bodo pristojne inštitucije obvladovale svoje delo in opravile svoje naloge.

Ključna pri komuniciranju je tako usklajenost med vsemi akterji, ki delujejo na tem področju, torej Nacionalnim inštitutom za javno zdravje (NIJZ), Ministrstvom za zdravje, Uradom za kemikalije, Nacionalnim laboratorijem za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), Zavodom za transfuzijsko medicino (ZTM), Slovenija-transplantom, Univerzitetnim kliničnim centrom Ljubljana (UKCLJ), Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani (MF), Veterinarsko fakulteto univerze v Ljubljani (VF), Upravo RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin, Univerzo na Primorskem, Znanstveno-raziskovalnim središčem Univerze na Primorskem in Prirodoslovnim muzejem Slovenije. Usklajeno komuniciranje po vnaprej določenih protokolih namreč omogoča večjo učinkovitost, tako v procesu samega komuniciranja, kot tudi pri doseganju komunikacijskih ciljev. Še posebej je to pomembno pri kriznem komuniciranju. Zato je treba komuniciranje načrtovati vnaprej in vnaprej pripraviti protokole komuniciranja, na ta način vzpostaviti sistem, ki ga morajo dodobra spoznati vsi ključni akterji, in se nanj privaditi. Šele dobro delujoč sistem bo lahko uspešno izvajal krizno komuniciranje.

Komuniciranje pri spremljanju in obvladovanju dogodkov v povezavi z ZIKV je usmerjeno v notranje in zunanje komuniciranje. Za uspešno in učinkovito komuniciranje (tako eksterno kot interno) je ključno dobro vzpostavljeno komuniciranje in obveščanje med vsemi vključenimi inštitucijami in strokovnjaki, ki jih predstavljajo:

- Notranje komuniciranje: vzpostavljeno mora biti redno kontinuirano medsebojno obveščanje vseh identificiranih strokovnjakov. Pri tem se uporabljajo različni komunikacijski kanali (pisma in elektronska sporočila, telefonske konference, sestanki,

srečanja, lahko se vzpostavi skupna platforma, kjer so objavljeni vsi ključni dokumenti, do katerih lahko dostopajo opredeljeni deležniki - npr. VIBE na NIJZ itd.).

- Zunanje komuniciranje je usmerjeno v informiranje splošne javnosti z namenom ozaveščanja, zmanjšanja nevarnosti in morebitne obolevnosti, pa tudi nepremišljenih dejanj, panike in zmedenosti. Vsakršno zunanje komuniciranje mora biti najprej usklajeno med vsemi udeleženi inštitucijami in dogovorjeno, kdo je nosilec komuniciranja in kakšne so pristojnosti posamezne inštitucije v procesu komuniciranja.

Osnovna vodila komunikacije naj bodo proaktivnost, transparentnost, jasnost sporočil, odkritost, ažurnost in zlasti poenotenost sporočil.

Osnovni koraki komuniciranja pri obvladovanju nalezljive bolezni

OSNOVNI KORAKI KOMUNICIRANJA	
<i>Preveriti situacijo</i>	Opravljenost: DA/NE
1. Imamo (po našem mnenju vsa potrebna) zbrana vsa dejstva?	
2. Imamo informacije iz različnih virov, da lahko oblikujemo realno sliko situacije?	
3. Smo potrdili/preverili vir(e) informacije?	
4. Ali so viri verodostojni?	
5. Je informacija konsistentna z informacijami iz drugih virov?	
6. Je razvoj situacije glede na nakazane informacije možen?	
<i>Obvestiti vse odgovorne</i>	
1. Smo obvestili/kontaktirali vse ključne osebe in deležnike?	
2. Smo ustrezno obvestili svojo ožjo (in širšo) ekipo?	
3. Smo obvestili nadrejene?	

4. Smo obvestili vse komunikatorje deležnikov oziroma komunikacijsko skupino, če se formira?	
5. Smo obvestili vse uradne osebe (ministrstva, vlado)?	
6. Smo obvestili vse relevantne državne institucije in druge organizacije?	
7. Smo obvestili vse ostale morebitne zainteresirane skupine?	
<i>Organizirati in razdeliti naloge</i>	
1. Smo določili pristojne osebe za informacije?	
2. Smo določili, kdo bo komuniciral (katera inštitucija, Vlada, ministrstvo ...?)	
3. Smo določili glavne govorce za vsako od področjih?	
4. Je določen način dela in urnik?	
5. So natančne zadolžitve dodeljene določenim osebam in ekipam?	
6. Ali vsi vpleteni poznajo svojo vlogo in naloge?	
<i>Pripraviti informacije in dobiti potrditve</i>	
1. Smo preverili resničnost vseh informacij?	
2. Smo upoštevali skrbi/potrebe posameznih javnosti?	
3. Smo oblikovali ustrezna sporočila, na jasn in razumljiv način?	
4. Smo pripravili nabor vprašanj in odgovorov nanje?	
5. Smo dobili potrditev odgovornih oseb za komuniciranje sporočil?	
6. Smo komunicirali pravočasno?	

7. Smo vsem ciljnim javnostmi istočasno sporočili iste informacije?	
8. Smo obvestili tudi druge ciljne skupine, kot smo načrtovali?	
KOMUNIKACIJSKI VODNIK ZA DELOVANJE OB NENADNIH DOGODKIH	
<i>Komunikacijska skupina in naloge (vodenje in zadolžitve)</i>	
1. Srečanje z odločevalci. Ugotovimo vse znane informacije, predvidimo razvoj situacije in določimo, kaj lahko povemo glede na trenutno znanje.	
2. Aktiviramo načrt na osnovi ocene situacije in zahtev po informacijah s strani javnosti, medijev in partnerjev.	
3. Aktiviramo potrebne vire - ljudi, tehnične potrebe ...	
4. Sestavimo in aktiviramo komunikacijsko ekipo. Obvestimo jih o situaciji, jim sporočimo kaj je treba komunicirati v tem trenutku, razdelimo naloge.	
5. Kontaktiramo vse ostale vladne organe, da uskladimo komuniciranje in sporočila.	
6. Aktiviramo govorce. Obvestimo jih, da morajo biti na voljo za medije ob določeni uri, jim posredujemo vse potrebne materiale in sporočila.	
7. Na voljo morajo biti osebe, ki potrjujejo sporočila pred objavo.	
8. Določimo ure/dneve delovanja komunikacijske skupine.	
9. Večkrat dnevno obveščamo celotno ekipo, odločevalce in druge vpletene osebe o razvoju situacije.	
<i>Vsebine in potrjevanje sporočil</i>	
1. Določimo ključna sporočila na podlagi znanih informacij. To je osnova za vsa komunikacijska gradiva.	
2. Pripravimo se na odgovarjanje na zahtevana vprašanja medijev (kdo je vodja/odgovoren za aktivnosti, je stvar pod nadzorom, kaj lahko	

pričakujemo, kaj naj naredimo, zakaj je do tega prišlo, ste vedeli za možnost tega, zakaj niste preprečili, kaj še lahko gre narobe, kdaj ste začeli delati na tem, kaj ti podatki pomenijo, kaj nam prikrivate).	
3. Oblikujemo informacijsko gradivo - lahko je to sporočilo za medije, izjava ali enostavno nabor dejstev o trenutnem stanju, kaj se dela itd.	
4. Osebe, ki potrjujejo sporočila, morajo biti o vsem informirane in na voljo, da v zelo kratkem času pregledajo in potrdijo sporočila.	
5. Oblikujemo prioriteto ključnih informacij, ki jih dobivamo. Določimo dve osebi, ki pregledujeta in selekcionirata informacije. Ko je le možno, tudi sami nadzorujemo vse prispele informacije.	
6. Nabor ključnih dejstev oziroma vprašanj in odgovorov na osnovi trenutno znanih informacij – nabor se sprti ažurira in dopolnjuje z novimi informacijami.	
7. Zagotovimo, da so ključne informacije javnostim dosegljive prek različnih komunikacijskih kanalov.	
<i>Nadzorovanje komuniciranja in analize</i>	
1. Izvajamo sistem spremljanja medijskih objav (kliping) in objav na družbenih omrežjih.	
2. Določimo najpomembnejše medije, za katere v prvih dneh dobimo poročila večkrat dnevno.	
3. Analiziramo vsebino sporočil in ugotovimo, katere informacije si želijo mediji, katere informacije so napačno interpretirali.	
4. Za odločevalce pripravljamo kratke analize sporočil v medijih in družbenih omrežjih.	
<i>Informiranje splošne javnosti</i>	
1. Spremljamo in nadzorujemo področja zmede in pomanjkanja informacij, in sicer s hitrim odgovarjanjem na govornice.	

2. Skupaj s strokovnjaki razvijemo gradiva, s katerimi rešimo pomanjkanje informacij v javnosti.	
3. Komuniciramo z javnostmi, ki so izpostavljene večjemu tveganju.	
4. Koordiniramo distribucijo informacij z lokalnimi oblastmi.	
<i>Komuniciranje z oblastmi</i>	
1. Določimo ključne relevantne vladne organe, ki jih sproti in prve obveščamo.	
2. Pošiljamo informacije in gradiva relevantnim organom.	
3. Ugotovimo, ali bodo določeni organi aktivno vključeni in jim ponudimo napotke.	
<i>Mediji</i>	
1. Ocenimo potrebe medijev in zagotovimo mehanizme, da zadovoljimo njihove potrebe (izvajamo dnevne briefinge, novinarske konference, izjave za medije, sproti ažuriramo spletno stran in družbene medije ...).	
2. Določimo skupino, ki je zadolžena za odgovarjanje na medijske zahteve in vprašanja.	
3. Pripravimo ustrezen in ažuriran seznam medijev s kontakti.	
4. Zapisujemo vse klice in vprašanja medijev.	
5. Pravočasno pripravljamo in pošiljamo gradiva za medije.	
7. Govorce ustrezno pripravimo za nastop (ustrezna sporočila, napotki za nastop)	
8. Določimo pristojne osebe za informacije.	
9. Dogovorimo se, kdo bo komuniciral (vlada, ministrstvo, kdo drug ...).	

<i>Splet</i>	
1. Oblikujemo vsebino sporočil za objavo na spletni strani. Objave na spletni strani morajo biti ažurne.	
2. Na spletni strani so povezave na strani drugih vladnih organizacij, ki vsebujejo koristne informacije.	
3. Če je potrebno, začnemo pripravljati posebno spletno stran, posvečenu samo temu dogodku.	

PRILOGA 9. SEZNAM OSEB, ZADOLŽENIH ZA KOMUNICIRANJE

Inštitucija	Področje	Ime oseb/osebe	Elektronski naslov	Telefonska številka
Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ)	Spremljanje, priporočila za prebivalstvo	Ana Šinkovec Nuša Kerč	Ana.sinkovec@nijz.si nusa.kerc@nijz.si pr@nijz.si	01 2441 572 051 628 136 01 2441 479
Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH)	Dezinsekcija	Jasna Zver Milan Lovrec	jasna.zver@nlzoh.si milan.lovrec@nlzoh.si	02 530 21 36 041 917 692 02 45 00 161 041 652 628
Univerzitetni Klinični center Ljubljana – Služba za odnose z javnostjo	Potek okužbe z virusom Zika in zdravljenje	Lucija Mak Uhan Blanka Šetinc	lucija.mak.uhan@kclj.si blanka.setinc@kclj.si soj@kclj.si	01 522 32 61 041 36 02 66 01 522 32 61 031 66 88 59 01 522 50 50
Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo MF Ljubljana (IMI)	Mikrobiološka diagnostika okužbe z virusom Zika	Tatjana Avšič-Zupanc Miroslav Petrovec	tatjana.avsic@mf.uni-lj.si mirc.petrovec@mf.uni-lj.si	01 543 74 50 01 543 74 02
Zavod RS za transfuzijsko medicino	Preskrba s krvjo	Natalija Lampreht	natalija.lampreht@ztm.si	01 5438 245
Slovenija transplant	Varnost presajenih organov	Danica Avsec Gorazd Čebulc	danica.avsec@slovenija-transplant.si gorazd.cebulc@slovenija-transplant.si	01 300 60 64 01 300 68 62
Univerza na Primorskem (UPR)	Monitoring tujerodnih komarjev	Katja Kalan	katja.kalan@upr.si	031 822 052
Prirodoslovni muzej Slovenije	Biologija tujerodnih komarjev	Tomi Trilar	ttrilar@pms-lj.si	01 241 09 49 041 381 229
Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)	Nadzor nad varnostjo zdravil	PR preko elektronske pošte	info@jazmp.si	08 2000 500 08 2000 500
Urad RS za kemikalije (URSK)	Uporaba biocidov v zunanjem okolju	Majda Hostnik Maja Kostanjšek	pr.mz@gov.si	01 478 6040 041 741 005 01 478 68 73 031 796 741 01 478 68 32 051 618 459
Ministrstvo za zdravje (MZ)	Pripravljenost na pojav	Majda Hostnik	pr.mz@gov.si	01 478 6040 041 741 005

	virusa Zika v Sloveniji	Maja Kostanjšek		01 478 68 73 031 796 741 01 478 68 32 051 618 459
--	-------------------------	-----------------	--	--

PRILOGA 10. VPRAŠALNIK ZA KRVODAJALCA

MMK, verzija 01.07.2016



Zavod Republike Slovenije
za transfuzijsko medicino
Blood Transfusion Centre of Slovenia

Izjava o poučenosti in pisna privolitev za odvzem krvi/afereze

Podpisani/a _____, rojen/a _____.

Izjavljam,

- da so mi vsa vprašanja razumljiva in da so moji odgovori resnični in dovoljujem, da se podatki uporabijo, shranijo in obdelujejo v skladu z Zakonom o varstvu osebnih podatkov;
- da sem prejel/a, prebral/a in razumel/a informacijsko gradivo o dajanju krvi, njenem testiranju, neželenih učinkih dajanja krvi in tveganju, povezanem s postopkom odvzema krvi, kakortudi o varnosti krvi in tveganju za prenos bolezni s krvjo;
- da sem bil/a seznanjen/a z možnostjo samozaključitve, kar pomeni, da lahko brez pojasnila odstopim od dajanja krvi;
- da sem v primenu za stavljanja vprašanj do bil/a zadovoljiv odgovor medicinskega osebja.

Soglašam,

- da se moja kri ali krvne komponente uporabijo za transfuzijo bolnikom v skladu z veljavno zakonodajo;
- da se z mojo krvjo opravijo potrebni predpisani testi in da se me o morebitnih pozitivnih izsledkih zaupno obvesti;
- da se moji osebni podatki zbirajo, vodijo in uporabljajo izključno za namene krvodajalstva skladno z zakonom.

S podpisom potrjujem, da prostovoljno dajem kri in soglašam z nadaljevanjem postopka odvzema krvi.

Kraj in datum: _____ Krvodajalec/ka: _____

V primeru, da se pri vas pojavijo kakršni koli znaki bolezni ali če podvomite o varnosti vaše krvi po darovanju krvi, vas prosimo, da nas o tem takoj obvestite (tel. (01) 543 8100, e-naslov: krvodajalec@ztm.si).

Vprašalnik pregledal/a: _____

OPOMBE _____

Spoštovana krvodajalka/ krvodajalec!

Prosimo vas, da preberete priloženo informacijsko gradivo in nato odgovorite na vprašanja. Zastavljamo vam jih zaradi varovanja vašega zdravja in hkrati zdravja prejemnikov vaše krvi. Zaupnost vaših odgovorov je zagotovljena.

Odgovarjate tako, da označite ustrezen odgovor in navedete podatek.

Prosimo navedite vašo: telesno višino _____ cm in telesno maso _____ kg

1. Ali se (danes) počutite zdravi? DA NE

2. Ali ste danes že zaužili obrok hrane? DA NE

3. Ali ste že kdaj darovali kri? Kdaj? _____
Kje? _____ DA NE

4. Ali ste kdaj imeli stranske učinke oz. težave zaradi odvzema krvi (npr. v laboratoriju)? DA NE

5. Ali so vas kdaj zavrnili kot krvodajalca? Zakaj? _____ DA NE

6. Ali opravljate nevaren poklic oz. imate nevarne konjičke (potapljač, poklicni voznik, pilot, delo na višini....)? _____ DA NE

7. Ali ste bili v zadnjih 7 dneh pri zdravniku ali zobozdravniku? DA NE

8. Ali ste imeli v zadnjem mesecu kdaj povišano telesno temperaturo, ste izgubili telesno maso in/ali bili nezmožni za delo (npr. bili v bolniškem staležu)? DA NE

9. Ali ste bili v zadnjih 4 tednih cepljeni? Vrsta cepljenja? _____ Kdaj? _____ DA NE

<p>10. Ali ste v zadnjih 6 mesecih:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opravili piercing, tetoviranje, ali bili na akupunkturi? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - se zbadli z rabljeno medicinsko iglo ali prišli v stik s tujo krvjo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - bili v stiku z osebo z nalezljivo boleznijo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - doživeli poškodbo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - bili operirani? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - opravili endoskopske ali druge medicinske preiskave? (gastro-, kolono-, rekto-, arthro-skopija, diagnostična slikanja) <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - dobili transfuzijo krvi? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE 	<p>13. Ali ste v zadnjih 5 dneh jemali aspirin oz. druga zdravila proti bolečinam? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p>
<p>11. Ali ste kadarkoli imeli, ali imate kakršno koli bolezen ali zdravstvene težave?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bolezni srca in ožilja (prirojene, angina pectoris, motnje ritma, revmatsko mrzlico...). <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Visok ali nizek krvni tlak. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Sladkorna bolezen, povišanje maščob v krvi, bolezni ščitnice. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Bolezni ledvic in sečil (prostata). <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Alergije: _____ <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Bolezni dihal, tuberkuloza, astma. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Bolezni prebavil, rano na želodcu ali dvanajstniku. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Epilepsija in druge bolezni (migrena)/poškodbe živčnega sistema. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Rakave bolezni. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Luskavica, druge kožne bolezni. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Virusna zlatenica, malarija, druge tropske bolezni. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Presaditev organov ali tkiv (očesna roženica, možganska ovojnica). <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Spolno prenosljive bolezni. <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - Drugo: _____ <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE 	<p>14. Ali je kdo v vaši družini imel oz. imate degenerativno možgansko bolezen? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>15. Ali ste bivali v Veliki Britaniji ali na Irskem od 1980 do 1996 skupno več kot 12 mesecev in bili tam operirani ali prejeli transfuzijo krvi? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>16. Ali ste v zadnjih 3 letih potovali v kraje zunaj Slovenije? Kam? _____ <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>17. Ali ste kdajkoli uporabljali oz. si vbrizgavali drogo, steroide, hormone? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>18. Ali ste kdajkoli za spolni odnos prejeli plačilo ali drogo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>19. Ali ste kdajkoli imeli spolne stike z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - osebo, ki si vbrizgava drogo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - osebo, ki za spolne odnose prejema plačilo ali drogo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - osebo, ki je HIV pozitivna ali ima virusno zlatenico ali kakršno koli spolno bolezen? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE - moškim, ki je imel spolne odnose z drugim moškim? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE
<p>12. Ali ste jemali oz. jemljete kakšna zdravila? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p>	<p>20. Ali ste v družini oziroma v službi izpostavljeni virusni zlatenici (hepatitisu)? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p style="text-align: center;">Odgovorijo samo ŽENSKE:</p> <p>21. Ali ste imeli, ali imate kakršno koli bolezen rodil oz. ginekološke težave? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>22. Ali ste noseči oz. v zadnjih 12 mesecih bili noseči, rodili, dojili oz. imeli splav? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p> <p>23. Ali imate danes menstruacijo? <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE</p>