

PREPREČEVANJE STEKLINE PRI LJUDEH (nacionalne smernice)

Marta Košir - Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), OE Novo mesto
Tatjana Frelih - Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ)

Namen dokumenta

Namen dokumenta je seznaniti strokovno javnost z navodili za ukrepanje na področju preprečevanja stekline pri ljudeh, ki jih v Sloveniji izvaja zdravstvena služba. V dokumentu so predstavljene smernice za oceno tveganja za stekline ter ustrezno preekspozicijsko in poekspozicijsko profilakso stekline.

Dokument je javno dostopen na spletni strani NIJZ:

<http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z-nalezljive-bolezni-po-skupinah>

9. izdaja

Ljubljana, november 2018

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	4
2	ALGORITEM.....	7
3	UKREPI ZA ZAŠČITO LJUDI PRED STEKLINO	7
	UKREPI, S KATERIMI ZMANJŠAMO MOŽNOSTI STIKA MED LJUDMI IN PRENAŠALCI STEKLINE	7
	UKREPI, S KATERIMI PREPREČIMO RAZVOJ BOLEZNI PRI LJUDEH	7
	UKREPI PRI OSEBI, KI JO JE POŠKODOVALA DOMAČA ALI DIVJA ŽIVAL	9
	Obravnavanje poškodovanca v splošni ali urgentni ambulanti.....	9
	Obravnavanje poškodovanca v antirabični ambulanti	10
	CEPIVA PROTI STEKLINI, KI SE UPORABLJAJO V SLOVENIJI.....	15
	IMUNOGLOBULINI PROTI STEKLINI, KI SE UPORABLJAJO V SLOVENIJI	15
	UKREPI PRI OSEBI, KI JE PRIŠLA V STIK Z VABO ZA CEPLJENJE LISIC PROTI STEKLINI	15
4	LITERATURA	17
5	PRILOGA - Antirabične ambulante	18

1 UVOD

Steklina je ena najstarejših poznanih zoonoz – bolezni, ki se prenašajo z živali na ljudi in obratno. Povzročajo jo virusi, ki spadajo v rod *Lyssavirus*, družina *Rhabdoviridae*. Rod *Lyssavirus* vsebuje vsaj 14 različnih genotipov. Genotip 1 (klasični rabies virus ali RABV) najpogosteje povzroča obolenje pri ljudeh, ostali pa so bili izolirani pri živalih, v glavnem pri netopirjih. V Evropi so endemični genotip 1 ter genotipa 5 in 6 pri netopirjih (European Bat Lyssavirus ali EBLV 1 in EBLV 2).

Steklina je bolezen tako domačih kot divjih sesalcev, predvsem psov in živali, kot so lisice, rakuni, mungi, dihurji in netopirji. V predelih, kjer programi za nadzor stekline pri živalih niso dobro razviti, so za ljudi glavni izvor okužbe psi in mačke. Drugje pa so glavni rezervoar divje živali (predvsem lisice).

Bolezen se prenaša preko okužene sline – predvsem z ugrizi steklih živali, lahko pa tudi brez ugriza preko poškodovane kože in sluznic (lizanje).

Možna je tudi okužba z aerosolom, nastalim v laboratoriju ali v jamah, naseljenih z netopirji, ter s transplantacijo organov.

Stekline ne moremo dobiti zaradi stika s krvjo, urinom ali blatom stekle živali.

Virus ostane na mestu poškodbe nekaj dni do nekaj tednov, nato vstopi v živce in po njih potuje do osrednjega živčevja, kjer povzroči poškodbo živčnih celic. Nato se razširi ter naseli v slinavkah ter v različnih drugih organih.

Bolezen pri človeku poteka v več obdobjih:

1. obdobje – inkubacija (čas od okužbe do znakov bolezni): je lahko kratka (nekaj dni) ali pa ekstremno dolga (tudi do več let), povprečno nekaj tednov ali mesecev. Odvisna je predvsem od mesta ugriza oziroma vstopa virusa v organizem. V času inkubacije bolniki nimajo težav.

2. obdobje – začetni znaki bolezni: začne se, ko virus potuje iz periferije proti hrbtenjači in osrednjemu živčevju, znaki trajajo 2 do 10 dni, bolniki imajo neznčilne simptome, kot so vročina, glavobol, slabost, bruhanje, utrujenost, bolečine ali nenormalni občutki (ščegetanje, zbadanje, mravljinčenje, otrplost) na mestu ugriza, vedenjske motnje, nemir, razdražljivost, preplašenost, depresija, neješčnost, nespečnost, strah, agresivnost.

3. obdobje – nevrološka prizadetost: traja 2 do 7 dni in lahko poteka kot:

- furiozna oblika: pretirana vzdražljivost, krči, hidrofobija (strah pred vodo, sprva pri pitju tekočine in pozneje pri poskusu požiranja) zaradi krčev v mišicah požiralnika, strah, zmedenost, delirij, halucinacije, hitro dihanje, pretirano slinjenje; bolnik umre v komi teden dni po pojavu simptomov zaradi generalizirane ohromitve in srčnožilne odpovedi;

- paralična oblika: ohlapne ohromitve mišic, visoka vročina, zaprtje in zastoj urina, redko hidrofobija; traja lahko mesec dni, smrt nastopi zaradi ohromitve mišic jezika, žrela, grla in dihalnih mišic.

Steklina se praktično vedno konča s smrtjo. V vsej zgodovini spremljanja bolezni je opisanih samo nekaj primerov oseb, ki so preživele po tem, ko se je steklina že klinično izrazila.

Preživetje jim je omogočila dolgotrajna intenzivna nega, vsi so ostali z zelo hudimi znaki prizadetosti živčevja, večina jih je umrla že v nekaj mesecih po delni ozdravitvi. Za zdravljenje stekline ni vzročnega zdravila, zato so vsa prizadevanja usmerjena v preprečevanje.

Bolezen je bila prvič omenjena že v pravadnini, 2300 let pr.n.š.

Louis Pasteur, francoski mikrobiolog, je leta 1885 prvič uporabil cepivo proti steklini. Cepil je 9-letnega dečka Josepha Meistra, ki ga je ugriznil stekel pes. Cepljenje je bilo uspešno, deček je preživel. To je bil mejnik v zgodovini zatiranja stekline.

Epidemiologija

Steklina se pojavlja v več kot 100 državah in ozemljih. Čeprav so številne zveri in vrste netopirjev naravni gostitelji virusa stekline, so za 99% okužb pri ljudeh vir okužbe stekli psi, ki potencialno ogrožajo več kot 3,3 milijarde ljudi.

Število smrti zaradi stekline je v številnih državah verjetno podcenjeno, še posebej pri najmlajših starostnih skupinah.

Velika večina smrtnih primerov zaradi stekline (po oceni 59 000), se vsako leto zgodi na podeželskih območjih Afrike in Azije. V Indiji zaradi stekline letno umre 20 000 oseb (kar v Indiji pomeni tveganje za steklino 2/100 000 prebivalcev in v Afriki 4/100 000 prebivalcev letno). Okrog 40 % poekspozicijskih cepljenj prejmejo otroci v starosti od 5-14 let, večinoma moškega spola.

V industrializiranih državah in v večini urbanih območij Latinske Amerike humane stekline skoraj ni več zaradi cepljenja domačih psov in izvajanja drugih ukrepov za nadzor.

Tudi v azijskih državah, kot je Tajska, je masovno cepljenje psov in cepljenje ljudi po izpostavljenosti znatno zmanjšalo število smrtnih primerov.

Po podatkih proizvajalcev cepiva letno prejme profilakso proti steklini okrog 15 milijonov ljudi, večinoma na Kitajskem in v Indiji.

V Sloveniji se je po izkoreninjenju urbane oblike stekline v 50. letih prejšnjega stoletja pojavila silvatična oblika stekline leta 1973, ko je bila v Prekmurju ugotovljena prva stekla lisica. V nadaljnjih letih se je steklina razširila po celotnem območju Prekmurja, vendar reke Mure, kot naravne prepreke, ni prestopila. V letu 1979 se je steklina pojavila na severu Slovenije, od koder se je razširila čez celotno ozemlje. Od takrat je bila v različnih obsegih prisotna do leta 2013. Večina primerov stekline je bila ugotovljena pri lisicah, posamezni primeri pa so se pojavljali tudi pri drugih divjih in domačih živalih (jazbec, pes, konj, govedo, idr.). Primeri pri domačih živalih so bili ugotovljeni po tem, ko je stekla lisica ugriznila oz. se je stepla z necepljeno živaljo.

Zadnji primer stekline pri ljudeh je bil ugotovljen leta 1950.

Slovenija se je v letu 2016 proglasila za državo, prosto stekline. Veterina še naprej izvaja ukrepe na svojem področju. Antirabične obravnave in cepljenja ljudi proti steklini, ki jih poškodujejo živali, potekajo na osnovi individualne ocene tveganja, saj zaradi migracije ljudi in živali še vedno obstaja stalna nevarnost vnosa stekline iz območij, kjer se ta bolezen redno pojavlja. Od naših sosednjih držav sta prosti stekline Avstrija in Italija.

Steklina pri ljudeh se po izpostavljenosti lahko prepreči, če je ocena tveganja za okužbo pravočasna in pravilna, ter če so pravočasno izvedeni vsi preventivni ukrepi (oskrba rane, aktivna in pasivna poekspozicijska zaščita).

V Sloveniji antirabične obravnave in cepljenja proti steklini izvajajo antirabične ambulante na območnih enotah Nacionalnega inštituta za javno zdravje (OE NIJZ – seznam v prilogi), s poškodovanci pa se najprej srečajo zdravniki v ambulantah, dežurnih službah, urgencah in kirurških ambulantah.

2 ALGORITEM

Zdravstveno varstvo za zaščito ljudi pred okužbo s steklino izvajajo specializirane antirabične ambulante na vseh območnih enotah Nacionalnega inštituta za javno zdravje. Aktivnosti se izvajajo na podlagi **Zakona o nalezljivih boleznih** in **Pravilnika o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje, Pravilnika o ukrepih za ugotavljanje, preprečevanje širjenja in zatiranje stekline ter Programa cepljenja in zaščite z zdravili**.

V nadaljevanju so predstavljene smernice za oceno tveganja za steklino ter ustrezno preekspozicijsko in poekspozicijsko profilakso stekline.

3 UKREPI ZA ZAŠČITO LJUDI PRED STEKLINO

Ukrepe, s katerimi želimo zmanjšati tveganje za pojav stekline pri ljudeh, razdelimo v dve skupini. V prvi skupini so ukrepi, kjer z izobraževanjem in ozaveščanjem ljudi **zmanjšamo možnost stika** med ljudmi in prenašalci stekline, v drugi skupini pa so ukrepi, s katerimi **preprečimo razvoj bolezni** z dostopnostjo in izvajanjem preekspozicijske in poekspozicijske profilakse (PEP).

UKREPI, S KATERIMI ZMANJŠAMO MOŽNOSTI STIKA MED LJUDMI IN PRENAŠALCI STEKLIN

- Izogibamo se stikov (božanje, dotikanje) z divjimi in potepuškiimi živalmi.
- Domače živali naj se ne gibljejo nenadzorovano.
- Psi na javnih mestih morajo biti na vrvici.
- Nastavljenih vab za lisice se ne dotikamo! O tem je treba poučiti tudi otroke!
- Če najdemo vabo na svojem dvorišču ali vrtu, jo primemo z vrečko in odvržemo v najbližji grm ali odnesemo na najbližjo veterinarsko postajo.
- Ne dotikamo se trupel živali, pač pa obvestimo veterinarsko organizacijo.
- Otroke poučimo o nevarnosti stekline, privzgojimo jim pravilen in varen odnos do živali.

UKREPI, S KATERIMI PREPREČIMO RAZVOJ BOLEZNI PRI LJUDEH

Preekspozicijsko cepljenje

Preekspozicijsko cepljenje proti steklino:

- je obvezno za dijake in študente, ki se pri praktičnem pouku lahko okužijo z virusom stekline;
- opravi se tudi pri osebah, ki so pri opravljanju dela na podlagi izjave o varnosti z oceno tveganja delovnega mesta izpostavljene okužbi z virusom stekline;
- je priporočljivo za osebe, ki se dlje časa zadržujejo ali potujejo (> 1 mesec) po državah, kjer obstaja tveganje za okužbo s steklino, zlasti če je zaradi načina potovanja (kolesarjenje) tveganje za ugriz ali poškodbo stekle živali večje.

S preekspozicijskim cepljenjem oseb z visokim tveganjem za steklino dosežemo troje:

- Osebe, ki so že bile preekspozicijsko cepljene, v primeru stika s steklo živaljo za poekspozicijsko zaščito ne potrebujejo imunoglobulinov, potrebno je manjše število odmerkov cepiva.
- V primeru stika s steklo živaljo na območjih, kjer cepiva ni na voljo, so preekspozicijsko cepljene osebe že delno zaščitene, zato daljši odlog poekspozicijskega cepljenja ni tako pomemben.
- S preekspozicijskim cepljenjem zaščitimo osebe, ki imajo visoko tveganje za steklino tudi v primerih, ko pride do inaparentnih (nezaznavnih) stikov z virusom stekline.

PREEKSPOZICIJSKA PROFILAKSA PROTI STEKLINI – SHEMA

Vrsta cepljenja	Način aplikacije	Shema
bazično cepljenje	i.m*	0, 7, 28 (21)**

* odrasle in starejše otroke cepimo v deltoidno mišico, mlajše otroke v anterolateralni predel stegna.
Cepiva nikoli ne apliciramo glutealno!
** 0 = dan prvega odmerka

Pri osebah, ki so izpostavljene tveganju za steklino, se po bazičnem cepljenju kontrolira raven protiteles. Pri tistih, ki delajo v laboratoriju za steklino vsakih 6 mesecev, pri ostalih (veterinarji, pregledniki...) vsaki 2 leti.

Kontrolo protiteles izvajajo:

- v laboratoriju za diagnostiko zoonoz na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (http://www.imi.si/diagnosticna-dejavnost/preiskave/preiskava_11066?podrocje=VIROLOGIJA)
- v virološkem laboratoriju Nacionalnega veterinarskega inštituta na Veterinarski fakulteti v Ljubljani (<http://www.vf.uni-lj.si/si/viroloski-laboratorij/>)

Navodila za odvzem vzorcev se nahajajo na spletnih straneh omenjenih inštitucij. Odvzem vzorca krvi posameznik opravi preko ustrezne zdravstvene ambulante – medicine dela.

Če raven protiteles pade pod 0.5 IU/ml, se opravi revakcinacija z enim odmerkom cepiva.

Viri:
Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018; WER No. 16, 2018, 93, 201-220.
PHE Guidelines on requesting rabies pre-exposure prophylaxis (June 2018)
CDC; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2008; 57(No. RR-3).

Cepljenje se opravi s cepivom proti steklini, izdelanim iz kulture celic z najmanjšo zaščito 2,5 I.E. na odmerek.

UKREPI PRI OSEBI, KI JO JE POŠKODOVALA DOMAČA ALI DIVJA ŽIVAL

Obravnavo poškodovanca v splošni ali urgentni ambulanti

Ugriznine, ki so posledica ugriza psov, mačk in drugih živali, zaradi velikega števila kužnih klic v ustni votlini (zobovje, slina) obravnavamo kot močno okužene, čeprav še ne kažejo znakov vnetja. Ugrizi največkrat povzročajo vbodne, raztrganine in zmečkanine. Rane so navadno globlje kot izgleda na površini. Ugriznine moramo najprej temeljito vsaj 15 minut izpirati z vodo in milom ali samo z vodo, nato pa razkužimo še z virucidnim razkužilom (jodovi preparati). Rano nato ustrezno oskrbimo in če je potrebno, predpišemo ustrezen antibiotik. Pri obravnavi poškodovanca v splošni ali urgentni ambulanti je potrebno preveriti cepilni status za tetanus in po potrebi opraviti cepljenje proti tetanusu. Opravljeno cepljenje se zabeleži v pacientovo zdravstveno dokumentacijo in cepilno knjižico.

Zelo pomembno je, da zdravnik v pacientov karton natančno opiše poškodbo oziroma rano (vrsta rane, velikost, krvavitev, lokacija), lahko jo tudi fotografira. Ti podatki so pogosto potrebni pri sodnih sporih ter pri nadaljnjih veterinarskih postopkih povezanih z usodo živali, ki je poškodbo povzročila. Zaradi izvedbe postopkov v skladu z Zakonom o zaščiti živali mora zdravnik v primeru smrti človeka ali posebno hude telesne poškodbe pisno obvestiti območni urad Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (UVHVVR) v roku sedmih dni od obravnave smrti oziroma posebno hude telesne poškodbe in mu posredovati osebno ime ter naslov poškodovane oziroma umrle osebe. Na podlagi Pravilnika o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje spada steklina v I. skupino nalezljiv bolezni. Zdravnik mora ob sumu ali postavitvi diagnoze nalezljive bolezni oziroma smrti človeka zaradi nalezljive bolezni iz I. skupine to v treh do šestih urah prijaviti OE NIJZ (območni enoti Nacionalnega inštituta za javno zdravje; bivši ZZV - Zavod za zdravstveno varstvo), ki o tem takoj obvesti Center za nalezljive bolezni Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ CNB).

Zdravnik, ki obravnava poškodbo človeka zaradi ugriza živali, mora osebo napotiti v antirabično ambulanto skladno s predpisi, ki urejajo nalezljive bolezni. Zdravnik mora vsako osebo, ki jo je poškodovala stekla ali na steklino sumljiva žival, napotiti, da se v 24 urah zgloši v antirabični ambulanti na pristojni OE NIJZ, in antirabični ambulanti na pristojni OE NIJZ v treh do šestih urah po ugotovitvi sporočiti ugriz ali stik s steklo živaljo ali na steklino sumljivo živaljo.

Napotitev v antirabično ambulanto je potrebna, če je bila poškodovana oseba v tveganem stiku za steklino (ugriz v povezavi z državami, kjer se steklina pojavlja, stik z netopirjem, stik z vsebino-tekočino vabe za cepljenje lisic, ugriz domače živali brez razloga).

Na obravnavo v antirabično ambulanto pa ni potrebno napotiti oseb, ki so jih v Sloveniji poškodovale domače ali divje živali, ki so sesalci, v primeru:

- izzvanega ugriza domače živali znanega lastnika (ugriz ob tem, ko človek stopi živali na rep, ji jemlje hrano, jo nadleguje, se z njo preneha igrati, stopi na njen teritorij, jo draži ipd.)
- ugriza katerekoli neznane živali v mestu, na vasi, v gozdu, na polju v okoliščinah, ko je ugriz izzval človek (beg preganjane živali, ugriz neznanega psa, s katerim smo se prenehali igrati ali ga božati, ugriz miši, voluharja, podgane, jazbeca).

Če se zdravnik prvega stika ne more odločiti glede napotitve, se lahko posvetuje z epidemiologom (v rednem delovnem času preko antirabičnih ambulant – kontaktni podatki so v prilogi, izven rednega delovnega časa pa preko telefonskih števil epidemiologa v pripravljenosti, ki jih imajo izvajalci zdravstvene dejavnosti).

Obravnavanje poškodovanca v antirabični ambulanti

Zdravnik v antirabični ambulanti pridobi podatke o poškodovani osebi, o podrobnostih poškodbe in o živali, ki je poškodbo povzročila. Na podlagi vseh zbranih podatkov zdravnik naredi oceno tveganja za steklino in postavi indikacijo za poekspozicijsko profilakso (PEP).

V primeru, da je žival, ki je povzročila poškodbo in je sumljiva na steklino, znana, moramo iz antirabične ambulante lastnika pozvati, da se z živaljo zaradi preveritve suma na steklino zgledi v pristojni veterinarski organizaciji, in o ugrizu obvestiti pristojni območni urad UVHVVR.

V skladu z Zakonom o zaščiti živali mora antirabična ambulanta v primeru ugriza, ki ga je povzročil pes znanega lastnika, vnesti podatke o ugrizu psa v centralni register psov, pozvati skrbnika psa, da se s psom zgledi v pristojni veterinarski organizaciji zaradi preveritve suma na steklino in o ugrizu psa obvestiti pristojni območni urad upravnega organa, pristojnega za veterinarstvo. Če antirabična ambulanta ne prejme podatka o opravljenih pregledih na steklino v roku petnajstih dni od ugriza psa, mora o tem obvestiti območni urad upravnega organa, pristojnega za veterinarstvo.

PRI OCENI TVEGANJA ZA STEKLINO UPOŠTEVAMO SLEDEČE OKOLIŠČINE (*prirejeno po WHO, angleških in avstrijskih priporočilih*):

- GEOGRAFSKO OBMOČJE, kjer je prišlo do poškodbe, in epizootiološko situacijo stekline na tem območju:
 - spletna stran UVHVVR:
http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravje_zivali/bolezni/steklina/
 - spletna stran Svetovne zdravstvene organizacije:
<http://www.who.int/rabies/en/>),
 - spletna stran Rabies - Bulletin – Europe, Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research: <http://www.who-rabies-bulletin.org/>)
 - spletna stran *Public Health England*:
<https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country>
- tveganje za steklino po ugrizu stekle živali je ocenjeno na 5 do 80%, tveganje po praskah je dosti manjše (0.1 do 1%), tveganje po stiku preko sluznice pa je nizko;
- vrsta poškodbe (- ugriz, - ne ugriz);
- na območjih z nizko incidenco stekline lahko pri oceni tveganja upoštevamo, ali je bil ugriz izzvan ali neizzvan;
- vrsta živali, ki je poškodbo povzročila. Če je poškodbo povzročila divja žival, je potrebno glede na lokalno situacijo presoditi, kakšno je tveganje za steklino;
- če je ugriz povzročila proti steklini cepljena žival, je tveganje za prenos stekline manjše, vendar je kljub temu potrebno narediti oceno tveganja;
- če je žival, ki je povzročila poškodbo in je sumljiva na steklino, možno opazovati, se cepljenje odloži. Če se v obdobju opazovanja živali pojavijo znaki stekline, takoj pričnemo s poekspozicijsko profilakso pri poškodovancu;

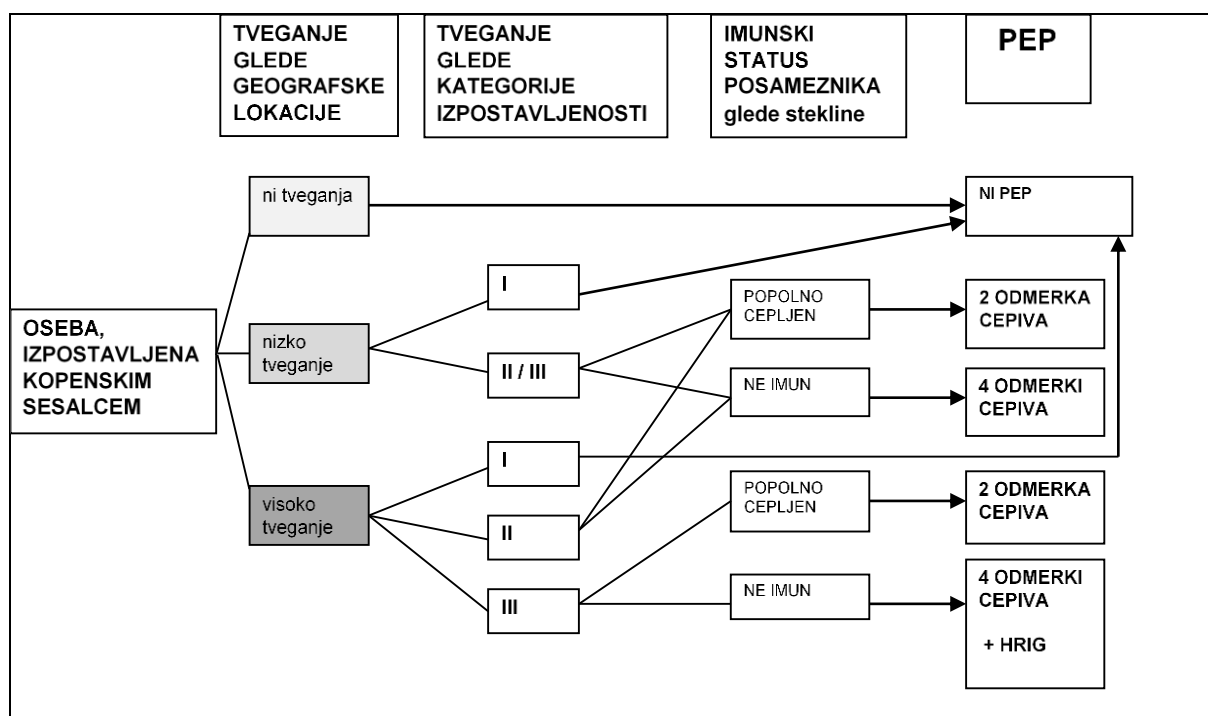
- možnost evtanazije živali, ki je povzročila poškodbo in je sumljiva na steklino, in testiranja na steklino;
- ugrizi glodavcev in primatov predstavljajo ekstremno nizko tveganje za prenos stekline, v primeru tovrstnih ugrizov v državah z nizkim ali visokim tveganjem izvedemo PEP samo s cepljenjem, le v primeru neizzvanih ugrizov primatov v glavo ali vrat v državah z visokim tveganjem apliciramo tudi HRIG;
- stik z netopirji v katerikoli državi predstavlja tveganje za steklino;
- v primeru kontakta s humanim primerom stekline se uporabi enake kriterije za cepljenje, cepi se tiste, ki so bili ugriznjeni ali opraskani, ki so oživiljali, ali so bili v stiku s slino ali živčnim tkivom okuženega.

KATEGORIJE IZPOSTAVLJENOSTI ČLOVEKA

Kategorija	Izpostavljenost človeka
I	- dotik ali krmljenje živali - lizanje nepoškodovane kože
II	- rahel ugriz nepokrite kože - manjše praske ali odrgnine, ki ne krvavijo - ugrizi, praske glodavcev in primatov (razen *)
III	- ugrizi ali praske skozi kožo - kontakt sluznice ali poškodovane kože s slino (npr. lizanje) - neizzvani ugrizi primatov v glavo ali vrat v državah z visokim tveganjem - praske ali ugrizi netopirjev

* razen neizzvanih ugrizov primatov v glavo ali vrat v državah z visokim tveganjem, ki spadajo v III. kategorijo

POVZETEK OCENE TVEGANJA IN PEP PO IZPOSTAVLJENOSTI KOPENSKIM SESALCEM (natančen opis poekspozicijske profilakse proti steklini (PEP) je na naslednji strani)



POEKSPOZIJSKA PROFILAKSA PROTI STEKLINI (PEP) – SHEMA

CEPILNI STATUS STEKLINE	UKREPI	POSTOPEK
nikoli cepljen (ne imun)	oskrba rane	spiranje rane z vodo ali milnico, spiranje z virucidnim razkužilom, kirurška oskrba rane, antibiotična profilaksa, po potrebi napotitev h kirurgu
	preveri cepilni status za tetanus	če je indikacija, cepi (samo cepivo ali cepivo in imunoglobulini)
	pasivna imunizacija - humani rabies imunoglobulini (HRIG)	20 IU/kg telesne teže. Kolikor je možno, infiltriramo v rano in okolico rane (pazimo, da ne povzročimo utesnitvenega sindroma). Preostanek apliciramo i.m. na drugo mesto, ki je oddaljeno od mesta aplikacije cepiva proti steklini (najbolje v anterolateralni predel stegna). Če je možno, rano infiltriramo s HRIG še pred šivanjem rane in infiltracijo lokalnega anestetika. Vedno upoštevamo priporočeno količino HRIG, nikoli ne apliciramo več! Če je potrebno uporabiti več kot 5 ml HRIG pri odraslih oz. 2 ml pri otrocih, razdelimo v več odmerkov in apliciramo na različnih mestih. Če je ran veliko in je HRIG premalo, da bi infiltrirali vsa mesta, ga lahko razredčimo s fiziološko raztopino (2-3x), da lahko infiltriramo vse rane.
	aktivna imunizacija - cepivo proti steklini	Potrebni so 4 odmerki: 0*, 3, 7 in 4. odmerek med 14. in 28. dnevom Cepivo apliciramo i.m. v deltoidno mišico (odrasli, starejši otroci) ali v anterolateralni predel stegna (majhni otroci). Cepiva nikoli ne apliciramo glutealno!
popolno cepljen (imun) z najmanj 3 odmerki cepiva (dokumentirano pre- ali poekspozicijsko kadarkoli v preteklosti) ali dokumentirana raven protiteles > 0.5 IU/ml	oskrba rane	spiranje rane z vodo ali milnico, spiranje z virucidnim razkužilom, kirurška oskrba rane, antibiotična profilaksa, po potrebi napotitev h kirurgu
	preveri cepilni status za tetanus	če je indikacija, cepi (samo cepivo ali cepivo in imunoglobulini)
	pasivna imunizacija - humani rabies imunoglobulini (HRIG)	NE - imunoglobulini pri že cepljenih proti steklini niso indicirani.
	aktivna imunizacija - cepivo proti steklini	Potrebna sta 2 odmerka: 0*,3. cepivo apliciramo i.m. v deltoidno mišico (odrasli, starejši otroci) ali v anterolateralni predel stegna (majhni otroci).
Oseba s hudo imunsko pomanjkljivostjo ** (II. in III. kategorija izpostavljenosti na območju z nizkim ali visokim tveganjem):		HRIG in 5 odmerkov cepiva po shemi 0*, 3, 7, 14, 28

Postopki so enaki za odrasle in otroke.

* 0 = dan prvega odmerka

Cepljenje se opravi s cepivom proti steklini, izdelanim iz kulture celic z najmanjšo zaščito 2,5 I.E. na odmerek.

**** Osebe s hudo imunsko pomanjkljivostjo:**

- osebe po presaditvi čvrstih organov (posebno pri/po zavrnitveni reakciji) in po presaditvi krvotvornih matičnih celic – PKMC (posebno še, če imajo bolezen presadka proti gostitelju)
- bolniki z rakavimi boleznimi (posebno akutna levkemija in limfom ali nenadzorovan metastatski karcinom), ki prejemajo citostatike in/ali biološka zdravila ter glukokortikoide
- bolniki z imunskimi in vnetnimi kroničnimi boleznimi, ki se zdravijo z različnimi imunosupresivnimi zdravili (npr. glukokortikoidi, imunomodulatorji, biološkimi zdravili)
- bolniki po odstranitvi vranice
- bolniki s hudimi okvarami komplementa
- bolniki s HIV/aidsom
- bolniki s primarnimi (kongenitalnimi) imunskimi pomanjkljivostmi.

Podrobna opredelitev teh stanj je opisana v GUIDELINES ON MANAGING RABIES POST-EXPOSURE, Annex 1 - Immunosuppression definitions na spletni strani

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/720075/PHE_guidelines_on_rabies_post-exposure_treatment.pdf

Kadar je poekspozicijsko cepljenje indicirano, s cepljenjem pričnemo ne glede na to, koliko časa je od poškodbe že minilo.

Če je ponovna izpostavljenost znotraj 3 mesecev po zaključeni PEP, se ponovna PEP ne priporoča.

V primeru poškodbe glave ali vratu je potrebno s PEP pričeti čimprej.

Pri človeku, pri katerem so se že pojavili znaki stekline, s cepljenjem ni več smiselno pričeti, ker je neučinkovito.

V primeru, ko smo s cepljenjem pričeli, pa kasneje dobili potrdilo veterinarja, da je žival zdrava po 10-dnevnem opazovanju oz. laboratorijski izvid, ki potrjuje, da žival ni bila stekla, cepljenje prekinemo.

HRIG vedno apliciramo samo enkrat, s prvo dozo cepiva. Če HIRG ne apliciramo hkrati s prvim odmerkom cepiva, ga lahko apliciramo še vključno sedmi dan od dneva aplikacije prvega odmerka cepiva (ali prvi dan po aplikaciji drugega odmerka cepiva), kasneje pa ne več. Sedem dni po aplikaciji cepiva se že začnejo ustvarjati protitelesa po aktivnem cepljenju in bi imunoglobulini zavrli nastajanje protiteles.

Poškodovanca, pri katerem je bila postavljena indikacija za cepljenje proti steklini, pa cepljenje zavrne, prijavimo zdravstveni inšpekciji.

Poekspozicijska profilaksa proti steklini je obvezna:

- za osebo, ki jo je ugriznila ali kako drugače ranila stekla divja ali domača žival (potrjena izpostavitve virusu stekline);
- za osebo, ki jo je poškodovala žival, ki je bila sumljiva na steklino, in je ni mogoče imeti pod veterinarsko kontrolo (npr. poškodba se je zgodila v endemski državi, žival, ki je povzročila poškodbo, je nelegalno uvožena iz endemske države ali je bila nedavno v endemski državi, ...);

- za osebo, ki jo je ugriznil pes ali mačka, sumljiv na steklino, in ki v 10 dneh po ugrizu pokaže znake stekline, pogine, je ubita ali se izgubi, ter za osebo, ki jo je poškodovala druga žival, sumljiva na steklino, ki v 20 dneh po ugrizu pokaže znake stekline, pogine, je ubita ali se izgubi;
- za osebo, ki je bila v negotovem stiku z netopirji / direktnem stiku z netopirjevo slino ali živčnim tkivom;
- za osebo, ki je bila v stiku z vsebino (tekočino) vabe za cepljenje lisic;
- in v primeru drugih indikacij po presoji zdravnika v antirabični ambulanti.

ODMIKI OD PRIPOROČENIH SHEM POEKSPOZIČIJSKEGA CEPLJENJA PROTI STEKLINI

- Presledke med posameznimi odmerki čim bolj upoštevamo, pri prvih treh odmerkih je možen odmik +/- 1 dan.
Čeprav ni jasnih dokazov, je v primeru, ko je bil odmerek dan predčasno, priporočljivo, da tega odmerka ne upoštevamo in apliciramo naslednjega v ustreznem presledku. V primeru zamujanja se priporoča zamujeni odmerek dati čimprej, naslednje odmerke pa prilagoditi, upoštevajoč ustrezne presledke. Primer: če pacient zamudi cepljenje na sedmi dan in pride na deseti dan, pacienta cepimo po shemi 0, 3, 10, 17-31 (namesto 0, 3, 7, 14-28).
- Če so poškodovano osebo začeli cepiti drugje s kompatibilnimi cepivi: HDCV - *human diploid cell vaccine* (Rabivac), PCECV - *purified chick embryo cell vaccine* (Rabipur), PVRV - *purified vero cell vaccine* (Verorab), nadaljujemo s PEP, če je le mogoče z istim cepivom oz. s cepivom, ki je na voljo.
- V primeru, da je bila uporabljena »zagrebška« shema (WHO priznana shema), se nadaljuje s to shemo. V primeru, da je bila uporabljena shema, ki ni WHO priznana, se termin za naslednji odmerek in za vse naslednje odmerke čim bolj prilagodi naši shemi cepljenja.
- Če so pri osebi začeli/dokončali cepljenje s cepivom, ki ni kompatibilno z našimi cepivi (NTV– *nerve tissue vaccine*):
 - je, če je oseba že dobila vse odmerke, smiselno preveriti raven protiteles, preden začnemo znova z našo shemo
 - če je oseba dobila le nekaj odmerkov, lahko:
 - začnemo znova – 4 odmerki i.m. (brez HRIG)
 - dokončamo po naši shemi.
- Če so osebo začeli cepiti drugje intradermalno in je treba zaključiti PEP, lahko:
 - začnemo znova – 4 odmerki i.m. (brez HRIG)
 - dokončamo po naši shemi.
- Če je oseba v tujini dokončala ID (intradermalno) cepljenje po veljavni shemi WHO, nadaljnji ukrepi niso potrebni.

Če je izvedljivo, v primeru cepljenja imunsko oslabljenih oseb ali ko je prišlo do večjih odmikov v shemi cepljenj, po 2-4 tednih opravimo kontrolo ravni protiteles, da ocenimo potrebo po dodatnem odmerku cepiva.

WHO sheme za i.m. PEP pri neimunih:

4 odmerki: 0, 3, 7, 14 - 28. dan

4 odmerki: 0, 0, 7, 21. dan (»zagrebška« shema)

CEPIVA PROTI STEKLINI, KI SE UPORABLJAJO V SLOVENIJI

VERORAB - Sanofi Pasteur (inaktivirano cepivo, Pitman-Moorov sev virusa stekline, proizvedeno na Vero celicah - PVRV)

Celice vero so v bistvu ledvična celična linija afriške zelene opice, ki je že prečiščena in se uporablja kot gojišče za virus stekline. Klinične študije so pokazale, da je bil odgovor imunskega sistema (virus nevtralizacijska protitelesa - VNA) po primarnem cepljenju in pozitivnem odmerku ekvivalenten tistemu pri HDCV. Poekspozicijska zaščita je bila po resni izpostavljenosti steklini dokazana na Tajskem in Kitajskem in brez nepričakovanih stranskih učinkov. Cepivo izdeluje Sanofi Pasteur (Francija) in se uporablja v Evropi in številnih državah v razvoju.

IMUNOGLOBULINI PROTI STEKLINI, KI SE UPORABLJAJO V SLOVENIJI

IMOGAM RABIES - Sanofi Pasteur, BerirabP - CSL Behring: humani antirabični imunoglobulin

Namen pasivne imunizacije je takojšna zaščita z antirabičnimi protitelesi, še preden se razvije aktivni odgovor na cepivo. Razpolovna doba imunoglobulina je 21 dni.

Aplikacija humanega antirabičnega imunoglobulina (HRIG) običajno ni povezana z drugimi neželenimi učinki, razen z lokalno bolečino in blago povišano telesno temperaturo.

UKREPI PRI OSEBI, KI JE PRIŠLA V STIK Z VABO ZA CEPLJENJE LISIC PROTI STEKLINI

Vaba za cepljenje lisic je sestavljena iz:

- zunanega ovoja (vabe), ki je namenjena privabljanju lisic; vsebuje ribjo moko, kokosovo maslo, vosek, biomarker – tetraciklin;
- kapsule s cepivom, ki vsebuje oslabljen virus stekline (SAD B19).

Ko v ambulanto pride oseba, ki je prišla v stik z vabo, je zelo pomembna anamneza. Povprašamo, kje in kdaj je bila vaba najdena. Predvsem poskušamo izvedeti, ali je bila kapsula s cepivom predrta in je cepivo lahko iztekalo. Če je kapsula nepoškodovana, tveganja za steklino ni. Če je vaba ostala na mestu, kjer je bila najdena, osebo zaprosimo, da jo prinese v ambulanto ali veterinarsko organizacijo, kjer ocenijo, ali je poškodovana, in jo varno odstranijo. Osebo opozorimo, da vabe ne sme prijemat z golimi rokami.

Zelo pomembno je, koliko časa je minilo od zadnje akcije cepljenja lisic (preživetje virusa). V projektu FAIR project CT 97 – 3515, ki so ga opravili v letih 1999 in 2000, so testirali stabilnost cepiva v vabah glede na zunanjo temperaturo, izpostavljenost soncu in padavinam. Pri zunanji temperaturi do 30 °C se je titer virusa le nekoliko zmanjšal, medtem ko je temperatura 30 °C ali več povzročila velik padec titra. Če je bila vaba izpostavljena še dežju, je bil padec titra še večji. V preskušanjih, kjer najvišja povprečna temperatura v bližini vabe ni preseгла 30 °C, je v štirih od devetih primerov virus SAD B19 v vabi ostal stabilen 21 dni.

Če pride vsebina vabe (kapsula mora biti predrta, iz nje izteka cepivo) v stik s sluznico ali svežo rano, tak stik obravnavamo kot ugriz stekle živali. Mesto najprej 15 minut spiramo z milnico ali samo z vodo. Osebo napotimo v antirabično ambulanto. Na podlagi ocene tveganja se bo zdravnik odločil za poekspozicijsko profilakso.

Stopnje izpostavljenosti in ukrepi po stiku z vabo s cepivom proti steklini

Kategorija	IZPOSTAVLJENOST		Poekspozicijska profilaksa (PEP)
	Neposredna	Posredna	
I	Človek se dotakne vabe s cepivom z roko, na kateri je koža nepoškodovana	Človek se dotakne živali* ali žival polži človeka, po nepoškodovani koži	Brez cepljenja
II	Človek se dotakne tekočine cepiva v poškodovani vabi z roko, na kateri je koža poškodovana	Žival* polži človeka po poškodovani koži	Cepljenje s 4 odmerki po shemi 0, 3, 7, 14-28.
III	Človek si kontaminira sluznico ali sveže poškodbe na koži s tekočino cepiva iz poškodovane vabe	Človek si kontaminira sluznico ali svežo poškodbo na koži s slino živali*	Cepljenje s 4 odmerki po shemi 0, 3, 7, 14-28 in humani rabies imunoglobulini (HRIG)

* Živali, ki je pojedla vabo s cepivom ali ampulo s cepivom.

Cepljenje se opravi s cepivom proti steklini, izdelanim iz kulture celic z najmanjšo zaščito 2,5 I.E. na odmerek.

VABA ZA CEPLJENJE LISIC (ZUNANJI OVOJ IN KAPSULA S CEPIVOM)

http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravje_zivali/bolezni/steklina/cepljenje_lisic_proti_steklini/



4 LITERATURA

1. Zakon o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo)
2. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (Ur. l. RS, št. 16/99 in 58/17)
3. Pravilnik o ukrepih za ugotavljanje, preprečevanje širjenja in zatiranje stekline (Uradni list RS, št. 98/13 in 81/16)
4. Program cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto, Navodila za izvajanje programa cepljenja in zaščite z zdravili za tekoče leto; dosegljivo na spletni strani NIJZ
<http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepljenje-za-strokovno-javnost>
5. Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Steklina / poročila o pojavih stekline. Dostopno na http://www.uvhvvr.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravje_zivali/bolezni/steklina/
6. WHO Expert Consultation on Rabies, Third Report, 2018. Dostopno 30.10.2018 na <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf>
7. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018; WER No. 16, 2018, 93, 201-220. Dostopno 30.10.2018 na <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf>
8. AGES. Tollwutbroschüre. Dostopno 12.10.2018 na https://www.ages.at/download/0/0/7a4779b0da5da6c674806b8606d5a5f67f8b8d83/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Tollwut/Tollwutbroschuere-2014_DinA5_ebook.pdf
9. Rabies risks in terrestrial animals by country (PHE Guidance). Dostopno 2.11.2018 na <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country>
10. PHE Guidelines on requesting rabies pre-exposure prophylaxis (June 2018). Dostopno 2.11.2018 na https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/718289/PHE_guidelines_rabies_pre-exposure_prophylaxis.pdf
11. PHE Guidelines on managing rabies post-exposure (June 2018). Dostopno 2.11.2018 na https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/720075/PHE_guidelines_on_rabies_post-exposure_treatment.pdf
12. Canadian Immunization Guide. Part 4, Active Vaccines, Rabies Vaccine. Dostopno 12.10.2018 na <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-18-rabies-vaccine.html>
13. CDC. Human rabies prevention—United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2008; 57(No. RR-3). Dostopno 12.10.2018 na <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5703a1.htm>
14. CDC. Use of a Reduced (4-Dose) Vaccine Schedule for Postexposure Prophylaxis to Prevent Human Rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2010; 59(No. RR-2). Dostopno 12.10.2018 na <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5902a1.htm>
15. EC, Health & Consumer Protection Directorate-General. The oral vaccination of foxes against rabies. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare Adopted on 23 October 2002. Dostopno 12.10.2018 na https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scah_out80_en.pdf
16. Marek G. Tollwutübertragung durch Fledermäuse – kein Konflikt zwischen Artenschutz und Infektionsprophylaxe! ImpfDialog 2003;(3): 147-150.
17. Zakon o zaščiti živali (Uradni list RS, št. 38/13 – uradno prečiščeno besedilo in 21/18 – ZNOrg)

5 PRILOGA - Antirabične ambulante

ANTIRABIČNE AMBULANTE na OBMOČNIH ENOTAH (OE) NACIONALNEGA INŠTITUTA ZA JAVNO ZDRAVJE

DELOVNI ČAS AMBULANT JE OBJAVLJEN NA SPLETNI STRANI NIJZ <http://www.nijz.si/>

OE CELJE	Ipavčeva 18 3000 Celje	Tel. št: 03 425 11 21 03 425 11 22
OE LJUBLJANA	Zaloška 29 1000 Ljubljana	Tel. št: 01 586 39 18 01 586 39 00
OE KRANJ	Gospodsvetska ulica 12 4000 Kranj	Tel. št: 04 201 71 61
OE KOPER	Vojkovo nabrežje 4a 6000 Koper	Tel. št: 05 663 08 40 05 663 08 34 05 663 08 21
OE MURSKA SOBOTA	Arhitekta Novaka 2b 9000 Murska Sobota	Tel. št: 02 530 21 43 02 530 21 42
OE MARIBOR	Prvomajska ulica 1 2000 Maribor	Tel. št: 02 450 01 36
OE NOVO MESTO	Muzejska ulica 5 8000 Novo mesto	Tel. št: 07 393 41 40 07 393 41 43
OE NOVA GORICA	Vipavska cesta 13, Rožna Dolina 5000 Nova Gorica	Tel. št: 05 330 86 10 05 330 86 44 05 330 86 03
OE RAVNE NA KOROŠKEM	Ob Suhi 5b 2390 Ravne na Koroškem	Tel. št: 02 870 56 08 02 870 56 24 02 870 56 18