

Zakażenia wirusem ospy wietrznej-półpaśca

Anne A. Gershon, MD

Dr Gershon oświadcza, że była konsultantką i wykładawcą dla firm Merck and Company, Inc. oraz GlaxoSmithKline.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać historię naturalną i patogenezę ospy wietrznej-półpaśca oraz podobieństwa tych chorób.
2. Wyjaśnić chorym i rodzicom złożoną rolę wirusa w wywoływaniu choroby oraz sposoby jego przenoszenia.
3. Opisać najlepszy sposób postępowania z chorymi zakażonymi tym wirusem.
4. Omówić działanie szczepionki przeciwko ospie wietrznej, jej skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu i wyjaśnić, dlaczego zaleca się zastosowanie 2 dawek szczepionki.

Drobnoustroj chorobotwórczy

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (varicella-zoster virus, VZV), blisko spokrewniony z 7 innymi ludzkimi wirusami Herpes, w tym z wirusem opryszczki pospolitej (herpes simplex virus, HSV) wywołuje 2 choroby. Ospa wietrzna jest uogólnioną chorobą spowodowaną przez pierwotne zakażenie, a półpasiec to zakażenie wtórne spowodowane uaktywnieniem VZV pozostającego w stanie latencji. Ospę wietrzną przechodzi w życiu niemal każdy człowiek. Po chorobie wirus pozostaje w stanie latencji. U ok. 20% ludzi dochodzi do reaktywacji VZV i rozwoju półpaśca, częściej u osób z upośledzoną odpornością oraz w podeszłym wieku.

Epidemiologia

Przed wprowadzeniem w 1995 roku szczepień w Stanach Zjednoczonych rocznie notowano ok. 4 milionów przypadków ospy wietrznej i ok. 1 miliona przypadków półpaśca. Ospa wietrzna występowała przede wszystkim u dzieci poniżej 10 roku życia, a półpasiec u dorosłych. W regionach o klimacie tropikalnym ospa wietrzna u dzieci jest rzadsza niż u dorosłych. Ospa wietrzna występuje u dzieci bez odporności humoralnej i komórkowej na VZV, określanych jako wrażliwe. Półpasiec występuje u osób, które w przeszłości chorowały na ospę wietrzną. Zwykle mają one wykrywalne przeciwciała, ale nie mają lub mają bardzo słabą odporność komórkową (cell-mediated immunity, CMI) na VZV.

VZV przenosi się z pęcherzyków na skórze chorych na ospę wietrzną lub półpasiec do układu oddechowego wrażliwych osób, które w ten sposób zostają zakażone. Badania w mikroskopie elektronowym wykazały duże stężenie cząstek wirusa ospy wietrznej-półpaśca w pęcherzykach na skórze.¹ Nie można całkowicie wykluczyć przenoszenia się wirusa drogą kropelkową, chociaż podczas choroby rzadko izoluje się go z wymazów z gardła, często natomiast z pęcherzyków na skórze. Cząstki (wiriony) VZV, obecne w pęcherzykach na skórze, są na tyle małe (ok. 200 nm średnicy), że tworzą aerozol.² Wirus rozprzestrzenia się przez powietrze i do zakażenia wymaga bezpośredniego kontaktu z osobą zakażoną.

Istnieją dowody na rozprzestrzenianie się wirusa ze zmian skórnych. Do zakażenia szczepionkowym szczepem VZV (Oka) doszło u 14% wrażliwego rodzeństwa narażonego na kontakt ze świeżo zaszczepionym dzieckiem chorym na białaczkę i mającym wykwity skórne wywołane przez szczepionkę. Jeśli nie wystąpiła wysypka, nie doszło do zakażenia. Nie izolowano VZV z wymazów z gardła osób zaszczepionych, niezależnie od tego, czy miały zmiany skórne wywołane szczepionką, czy nie. Częstość przeniesienia wirusa była wprost proporcjonalna do liczby wykwitów skórnych. Najnowsze obserwacje zdrowych dzieci, u których wystąpiła ospa wietrzna po szczepieniu, także wskazują na rozprzestrzenienie się VZV ze zmian skórnych.³ Inne badania wykazały, że w rozprzestrzenianiu się wirusa w szkole istotną rolę odgrywają dzieci chore na ospę wietrzną, które nie zostały zatrzymane w domu pierwszego dnia po wystąpieniu wysypki.⁴ Wreszcie zakażenie VZV osób uczestniczących w badaniach sekcyjnych wskazuje, że poza układem oddechowym musi istnieć jakaś inna droga rozprzestrzeniania się wirusa.⁵

Wirus ospy wietrznej-półpaśca jest bardzo zaraźliwy, a zakażenia subkliniczne są bardzo rzadkie. Po kontakcie domowym jawne klinicznie zakażenie rozwija się u ok. 80% wrażliwych członków rodziny. W przeciwieństwie do szczepu dzikiego szczep Oka u szczepionych zdrowych osób bardzo rzadko przenosi się na innych, nawet wtedy, gdy występują wykwity skórne.

Chorzy na półpasiec mogą zarazić inne osoby ospą wietrzną, gdyż pęcherzyki zawierają zakaźne cząstki wirusa ospy wietrznej-półpaśca. Około 100 lat temu, w czasie wczesnych prób wytworzenia szczepionki przeciwko VZV, dzieciom wszczepiano płyn z pęcherzyków pobrany od chorych na półpasiec, co powodowało wystąpienie ospy wietrznej o łagodnym przebiegu. Półpasiec jest jednak mniej zakaźny od ospy wietrznej.

Okres wylegania ospy wietrznej wynosi 10-23 dni (średnio 14 dni). W tym czasie wirus namnaża się, rozprzestrzenia na regionalne węzły chłonne i wywołuje wiramię. Dziki wirus ospy wietrznej-półpaśca izolowano z krwi dzieci o prawidłowej odporności tuż przed i w bardzo wczesnej fazie choroby. Ostatnio zaproponowano nowy mechanizm patogenetyczny rozprzestrzeniania się wirusa. Wkrótce po zakażeniu VZV dociera do keratynocytów z zakażonych komórek migdałków podniebiennych przez zakażone limfocyty T CD4. Normalnie limfocyty te krążą w skórze, uczestnicząc w nadzorze immunologicznym. Niektóre zostają wtedy zakażone VZV i roznoszą wirusa w organizmie. W tym modelu przełamanie wrodzonej odporności w skórze jest odpowiedzialne za 2-3-tygodniowy okres wylegania po zakażeniu, co stwierdzili Gershon i wsp.⁶

Drugie zachorowanie na ospę wietrzną jest bardzo rzadkie, choć może się zdarzyć. Bezobjawowe pobudzenie odporności na VZV występuje po ponownej ekspozycji osób odpornych na wirusa ospy wietrznej-półpaśca i może odgrywać rolę w długotrwałym utrzymywaniu się odporności.

Półpasiec rozwija się zwykle u osób, które w przeszłości chorowały na ospę wietrzną. Może także wystąpić w dzieciństwie. Częstość zachorowań jest do 20 razy większa u dzieci, które miały ospę wietrzną w życiu płodowym lub w pierwszych 2 latach życia, prawdopodobnie dlatego, że odpowiedź immunologiczna na VZV u młodych niemowląt jest niedojrzała. U niemowląt z wrodzonym zespołem ospy wietrznej ryzyko zachorowania na półpasiec jest jeszcze wyższe.

Częstość występowania półpaśca zależy od wieku i gwałtownie się zwiększa po 50 roku życia.⁷ Zachorowania na półpasiec są związane z utratą CMI na VZV, która występuje w okresie starzenia. Zgodnie z tą obserwacją chorobę można zapobiec przez szczepienia. Półpasiec jest częstą chorobą u osób leczonych z powodu nowotworów oraz u biorców przeszczepów. Kolejnymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi półpaśca są: uraz rdzenia kręgowego, napromienianie i leczenie kortykosteroidami. Ryzyko jest także wyższe u dzieci zakażonych HIV. Dzieci,

które zachorowały na półpasiec, należy badać (zwykle zbierając wywiad) w kierunku możliwych czynników ryzyka, takich jak zakażenie HIV i niedobór odporności. Najczęściej jednak nie udaje się zidentyfikować czynników predysponujących.

Czasami półpasiec występuje u zdrowych dzieci lub młodych dorosłych. Prawdopodobnie takie zakażenia są wynikiem przejściowego obniżenia CMI na VZV, być może spowodowanego przez inne, bezobjawowe, zakażenie wirusowe. Obniżona CMI na VZV jest konieczna, choć niewystarczająca, dla wystąpienia półpaśca.

Choroby

Objawy kliniczne

U dzieci ospa wietrzna zwykle ma przebieg łagodny lub umiarkowany. U dorosłych jej przebieg często bywa cięższy. Jednak nawet u dzieci nie należy traktować ospy wietrznej jako choroby całkiem łagodnej. Po krótkim okresie prodromalnym lub bez niego pojawiają się zmiany skórne. Początkowo mają postać plamek, które szybko zmieniają się w grudki, pęcherzyki, krostki, w końcu pokrywają się strupkami. Wysypka obejmuje przede wszystkim tułów i głowę, w mniejszym stopniu kończyny. Zwykle wykwity pojawiają się w kilku kolejnych „rzutach” w ciągu 3-4 dni. U większości dzieci liczba wykwitów skórnych wynosi 250-500, wiele z nich stanowią pęcherzyki. W czasie ospy wietrznej często występuje subkliniczny, samoograniczający się wzrost aktywności aminotransferaz.

Półpasiec zwykle przybiera postać pęcherzyków zlokalizowanych po jednej stronie ciała, obejmujących jeden do trzech dermatomów. Pęcherzyki mogą być bolesne lub swędzące, zwłaszcza u dorosłych. Półpasiec zwykle przebiega łagodniej u dzieci niż u dorosłych. Po ustąpieniu zmian skórnych u 25-50% chorych powyżej 50 roku życia i u takiego samego odsetka osób o upośledzonej odporności, występuje silny ból zwany neuralgią popółpaścową (post-herpetic neuralgia, PHN). Przyczyna PHN nie jest znana.

Powikłania

Najczęstszym powikłaniem ospy wietrznej jest bakteryjne nadkażenie skóry, płuc lub kości, zwykle gronkowcem złocistym lub paciorkowcem β -hemolizującym z grupy A (GAS). Takie nadkażenie może być ciężkie, a nawet śmiertelne. Nie wyjaśniono, czy leczenie ibuprofenem jest powiązane ze zwiększoną ciężkością GAS po ospie wietrznej. Dlatego nie zaleca się tego leku w obniżaniu gorączki towarzyszącej ospie wietrznej.

Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które mogą poprzedzać ospę wietrzną lub po niej następować, obejmują przejściową ataksję mózdkową, zapalenie mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i poprzeczne zapalenie rdzenia. Większość powikłań ze strony OUN ma samoograniczający przebieg, z wyjątkiem zapalenia mózgu, które często

wiąże się z ciężkimi następstwami, jeśli chory przeżyje. Do rzadszych powikłań ospy wietrznej należą: zapalenie stawów, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie wsierdzia oraz plamica piorunująca.

Pacjenci z niedoborem odporności

Ospa wietrzna może mieć ciężki, a nawet śmiertelny przebieg, zwłaszcza u pacjentów z niedoborem odporności, szczególnie z chorobą nowotworową lub wrodzonym niedoborem odporności komórkowej, a także biorców przeszczepów, nosicieli HIV lub leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów. Dzieci z niedoborem odporności chorujące na ospę wietrzną mają skłonność do wysokiej gorączki, nasilonej wysypki trwającej ponad tydzień, zapalenia wątroby i pierwotnego wirusowego zapalenia płuc, które może się skończyć zgonem mimo leczenia przeciwwirusowego. U dzieci chorych na białaczkę częstość rozsianej ospy wietrznej wynosi 30%, a śmiertelność 7%. Ciężka ospa wietrzna może wystąpić u dzieci zakażonych HIV, zwłaszcza z AIDS. U większości tych dzieci występuje jednak ospa wietrzna łagodna do umiarkowanej, choć często ma cięższy przebieg niż u dzieci zdrowych.

Ospa wietrzna wrodzona i ospa wietrzna u noworodków

Po zakażeniu VZV matki w I lub II trymestrze ciąży u ok. 2% dzieci występuje zespół ospy wietrznej wrodzonej.⁸ Od roku 1947 opisano około 100 niemowląt z tym zespołem. Ponad 95% przypadków wystąpiło po ospie wietrznej u matki, a pozostałe przypadki prawdopodobnie po półpaścu u matki. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych przed wprowadzeniem szczepień rocznie rodziło się 40 noworodków z zespołem ospy wietrznej wrodzonej. Najwyraźniejszym objawem są blizny po wykwitach (w >60% przypadków). Do częstych objawów należą także: hipoplazja kończyn, zapalenie naczyń i siatkówki, małowocze, zespół Hornera, zaćma, zez, atrofia kory lub opóźnienie rozwoju umysłowego, półpasiec oraz wczesny zgon.

Rozpoznanie

Ospę wietrzną z zasady rozpoznaje się na podstawie charakterystycznej wysypki i jej umiejscowienia, a także informacji epidemiologicznych, takich jak kontakt z chorą osobą i brak wcześniejszego przebycia ospy wietrznej. Półpaśca również rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego – charakterystycznej pęcherzykowej wysypki po jednej stronie ciała, zlokalizowanej w obrębie dermatomu. Rozpoznanie laboratoryjnym można posłużyć się w wątpliwych przypadkach, wykorzystując obecność wirusa w zmianach skórnych.⁹ Najbardziej wiarygodnym sposobem ustalenia rozpoznania jest wykazanie obecności swoistych antygenów wirusa w zeszkrobinach ze skóry za pomocą metody immunofluorescencyjnej (DFA), stosując dostępne na rynku przeciwciała monoklonalne prze-

ciwko VZV skoniugowane z fluoresceiną albo za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Te metody są bardzo czułe i szybkie.

Rozpoznanie można także ustalić przez wyizolowanie wirusa z pęcherzyków na skórze, ale ta metoda jest bardziej złożona i kosztowna, mniej czuła, a jej wykonanie trwa dłużej od DFA lub PCR. Rzadko udaje się wyizolować wirusa z płynu mózgowo-rdzeniowego i wydzieliny z dróg oddechowych. Obecność VZV w wydzielinach i tkankach jest diagnostyczna dla ostrego zakażenia, gdyż osoby bez objawów rzadko go rozsiewają. Nie zaleca się wykonywania testu Tzancka, gdyż jest on mało czuły i swoisty.

Badanie zeszkrobin ze skóry, płynu z pęcherzyków, wydzieliny z dróg oddechowych oraz płynu mózgowo-rdzeniowego metodą PCR jest przydatne w rozpoznawaniu zakażenia VZV. W wielu laboratoriach PCR zastępuje hodowlę wirusa. Metoda PCR jest dostępna w laboratoriach komercyjnych i pozwala na rozróżnienie dzikiego typu wirusa od stosowanego w szczepionkach.

Liczne testy serologiczne pozwalają na oznaczenie miana przeciwciał przeciwko VZV, w tym: test fluorescencji na przeciwciała przeciwko antygenowi błonowemu, lateksowy test aglutynacji oraz test immunoenzymatyczny (ELISA). Przeciwciała przeciwko VZV powstają bardzo szybko po wystąpieniu ospy wietrznej i utrzymują się przez czas nieokreślony. Szczytowe stężenie przeciwciał występuje po 4-8 tygodniach. Zakażenie VZV można potwierdzić przez co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał przeciwko wirusowi w próbkach surowicy pobranych w ostrym okresie choroby i w okresie rekonwalescencji. Obecność swoistej immunoglobuliny klasy M w jednej próbce surowicy sugeruje zakażenie VZV w ostatnim czasie. Utrzymywanie się przeciwciał przeciwko VZV u niemowląt powyżej 8 miesięcy życia sugeruje wewnątrzmaciczne zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Odporność na ospę wietrzną jest wysoce prawdopodobna, jeśli wynik badania serologicznego na obecność przeciwciał przeciwko VZV jednej próbki surowicy zdrowej osoby jest dodatni. Komercyjne testy ELISA zwykle nie są wystarczająco czułe, aby określić stopień odporności u osób szczepionych. Po czynnym uodpornieniu przeciwko VZV miano przeciwciał jest istotnie niższe niż po zakażeniu naturalnym.

Przydatność diagnostyczna badań serologicznych w przypadku półpaśca jest ograniczona ze względu na nieswoisty wzrost miana przeciwciał przeciw VZV u niektórych chorych z czynnym zakażeniem HSV. Oba wirusy mają wspólne drugorzędne antygeny, co może prowadzić do wzrostu miana przeciwciał przeciw VZV przy zakażeniu HSV. Półpasiec występuje w obecności przeciwciał przeciw VZV w surowicy. Wzrost miana może zostać niezauważony.

Reakcje CMI odgrywają ważną rolę w obronie gospodarza przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca. CMI przeciwko VZV można wykazać *in vitro* przez pobudze-

nie limfocytów antygenami VZV oraz testem ELISPOT (interferon-gamma enzyme-linked immunosorbent spot). Reakcje CMI pozostają dodatnie przez lata, choć często CMI zanika u osób powyżej 50 roku życia.

Leczenie

Do nieswoistych sposobów leczenia ospy wietrznej należą: doustne podawanie leków przeciwhistaminowych, częste kąpiele, stosowanie lotionów z tlenkiem cynku, kąpiele w płatkach owsianych, obcinanie paznokci na krótko, aby zapobiec rozdrapaniu wykwitów. W celu obniżenia gorączki należy podawać paracetamol. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego może predysponować do wystąpienia zespołu Reye'a, a ibuprofenu – zakażenia GAS.

Wskazania do swobodnego leczenia

Ponieważ większość przypadków ospy wietrznej u zdrowych dzieci ma łagodny samoograniczający się przebieg, nie stosuje się rutynowo acyklowiru (ACV) doustnie. Ponadto lek źle wchłania się z przewodu pokarmowego. Swobodne leczenie zarezerwowane jest dla chorych zagrożonych ciężkim przebiegiem ospy wietrznej oraz dla tych, u których choroba już ma ciężki przebieg. Ponieważ kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży, którym podawano acyklowir doustnie przez 5 dni, rozpoczynając w ciągu 24 h po wystąpieniu wysypki, wykazały umiarkowane korzyści, szybkie podanie acyklowiru doustnie jest zwykle zalecane u młodzieży i młodych dorosłych, u których istnieje umiarkowane ryzyko ciężkiej choroby.^{10,11,12} Dawka acyklowiru doustnie wynosi 20 mg/kg 4 razy na dobę u dzieci oraz 1 g 4 razy na dobę u młodzieży [patrz wyjaśnienie]. Aktywność przeciwwirusowa acyklowiru zależy od fosforylacji indukowanej przez kinazę tymidyny wirusa.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka oraz z ciężkim lub potencjalnie ciężkim zakażeniem VZV powinni być leczeni acyklowirem podawanym dożylnie (dawki 10 mg/kg 3 razy na dobę dla młodzieży i dorosłych oraz 500 mg/m² 3 razy na dobę dla dzieci). U chorych, u których klirens kreatyniny jest mniejszy od 50 ml/min/1,73 m² należy stosować 1/2-1/3 tej dawki w powolnym wlewie dożylnym, upewniając się, że chory jest dobrze nawodniony. Acyklowir jest zwykle dobrze tolerowany, ale do działań niepożądanych należą: zapalenie żył, wysypka, nudności oraz objawy neurologiczne. U dzieci ze względnie upośledzoną odpornością, u których początek ospy wietrznej przebiega łagodnie, albo które są zakażone HIV (ale bez AIDS) można stosować acyklowir doustnie pod ścisłą kontrolą lekarską i przejść na acyklowir podawany dożylnie, jeśli jest to uzasadnione klinicznie. U chorych na półpasiec acyklowir stosowany doustnie lub dożylnie przyspiesza gojenie wykwitów skórnych i łagodzi ból.

Potencjalnym problemem jest powstawanie oporności na acyklowir. Oporność VZV jest mniejszym problemem niż oporność HSV. Rzadko opisywano występowanie

szczepów VZV opornych na acyklowir. Opisano przypadek dziecka z neuroblastoma, które po szczepieniu rozwinęło półpasiec wywołany szczepionkowym szczepem Oka, po długotrwałym leczeniu opornym na ACV. Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących skuteczności acyklowiru w zapobieganiu ospie wietrznej u wrażliwych, zdrowych dzieci nie zaleca się jego stosowania.

Famcyklowir, doustnie podawany prolek acyklowiru, w organizmie przekształcany jest w acyklowir, dając większe stężenia od samego acyklowiru stosowanego doustnie. Famcyklowir w półpaścu podawany jest dorosłym 3 razy na dobę (1500 mg/24 h), ale nie został dopuszczony do stosowania u dzieci ani do leczenia ospy wietrznej. Innym doustnym prolekiem acyklowiru jest walacyklowir, który osiąga większe stężenie od acyklowiru, ale także nie jest w Stanach Zjednoczonych dopuszczony do stosowania u dzieci ani w ospie wietrznej.

Foskarnet jest stosowany w leczeniu zakażeń VZV opornych na acyklowir. Lek hamuje syntezę polimerazy DNA wirusa ospy wietrznej i półpaśca. Dobowa dawka foskarnetu, stosowanego dożylnie, wynosi 180 mg/kg w 2 dawkach podzielonych, dobieranych do czynności nerek, jeśli to konieczne. Objawy niepożądane obejmują uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe.

Zapobieganie

Srodki zapobiegawcze

Praktycznie niemożliwa jest ochrona wrażliwych osób przed zakażeniem VZV przez unikanie kontaktu z chorymi, gdyż wirus jest bardzo zaraźliwy. Oczekuje się jednak, że przekazywanie wirusa zmniejszy się w populacjach zaszczepionych osób.

Dzieci chorych na ospę wietrzną nie należy posyłać ani do szkoły, ani do przedszkola od chwili ustalenia rozpoznania do pokrycia się zmian skórnych strupkami. Dzieci chore na półpasiec mogą uczęszczać do szkoły, jeśli pęcherzyki są zakryte lub pokryte strupkami. W tabeli zebrano fakty, które mogą być przydatne dla rodziców dzieci, które miały kontakt z ospą wietrzną. Osoby z czynnym zakażeniem VZV przebywające w szpitalu powinny być izolowane, najlepiej w pomieszczeniu z wentylacją podciśnieniową, aby do minimum ograniczyć przenoszenie wirusa.

Szczepienia są bardzo ważne, szczególnie jeśli w rodzinie są osoby, które nie mogą być szczepione, np. kobiety w ciąży lub dzieci o upośledzonej odporności. Przenoszenie się szczepu Oka z osób szczepionych, nawet jeśli wystąpi wysypka, jest bardzo rzadkie i występuje z częstością w przybliżeniu 1 na 10 milionów szczepionych.

Uodpornienie bierne

Służy do ochrony przed ciężką postacią choroby osób z grupy wysokiego ryzyka narażonych na VZV. Stosuje się je u osób, które nie przebyły chorób wywoływanych przez VZV, są w grupie wysokiego ryzyka zachorowania na ciężką ospę wietrzną i miały bliski kontakt z wirusem w ciągu

TABELA. Informacje dla rodziców, którzy pytają, co robić, jeśli ich dzieci miały kontakt z ospą wietrzną

1. Około 80% dzieci, które zaszczepiono 1 dawką, są całkowicie chronione przed ospą wietrzną.
2. Tylko 3-4% dzieci zaszczepionych 1 dawką choruje na pełnoobjawową ospę wietrzną.
3. Ospa wietrzna, która wystąpiła u szczepionego dziecka, jest równie zakaźna, jak ta u nieszczepionych dzieci, chyba że dziecko ma mniej niż 50 wykwitów na skórze (zakażenie bardzo łagodne).
4. Wszystkie dzieci powinny otrzymać 2 dawki szczepionki, drugą dawkę należy podać 3 miesiące po pierwszej, nawet jeśli nastąpił kontakt z wirusem, gdyż może to dać dodatkową ochronę.
5. Wysypka spowodowana przez szczep (Oka) użyty w szczepionce (występuje w 2-6 tygodniu po szczepieniu) może być zakaźna dla innych, ale do zakażenia dochodzi bardzo rzadko (ok. 1/10 milionów szczepionek) i przebieg choroby jest łagodny.

poprzedzających 5 dni. Kiedyś uodpornienie bierne polegało na wstrzykiwaniu immunoglobuliny przeciwko ospie wietrznej-półpaścowi (VZIG). Od 1995 roku immunoglobulina nie jest produkowana z powodu małego zapotrzebowania. Podobny produkt dostępny jest w Kanadzie (VariZIG™, Cangene Corporation, Winnipeg, Kanada) i zalecany u noworodków, których matki chorowały na ospę wietrzną tuż przed lub tuż po porodzie, oraz po ekspozycji wrażliwych osób z grupy wysokiego ryzyka.¹³ W Stanach Zjednoczonych dostępny jest w ramach protokołu badań nad rozszerzonym stosowaniem za zgodą instytucjonalnych komitetów badawczych. Gdy VZIG lub VariZIG™ nie są dostępne, alternatywę stanowi dożylna immunoglobulina podawana w dawce 400 mg/kg.^{13,14}

Uodpornienie czynne

Żywą atenuowaną szczepionkę przeciwko ospie wietrznej opracowano w Japonii w 1974 roku.¹⁵ Od 1995 roku w Stanach Zjednoczonych Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zaleca powszechne szczepienie zdrowych dzieci i dorosłych, wrażliwych na ospę wietrzną. Szczepionka jest bardzo bezpieczna i dobrze tolerowana. U około 5% zdrowych dzieci występuje łagodna wysypka 4-6 tygodni po szczepieniu. Ciężkie objawy neurologiczne nie mają związku przyczynowego ze szczepionką przeciwko ospie wietrznej. Osoby szczepione, u których wysypka wystąpiła w ciągu 2-3 tygodni po szczepieniu, są prawdopodobnie zakażone dzikim szczepem VZV i tak należy je traktować.

Żywa atenuowana szczepionka przeciwko ospie wietrznej jest bardzo skuteczna u zdrowych dzieci i dorosłych.

W Stanach Zjednoczonych powszechne szczepienia zmniejszyły częstość występowania, powikłania, zachorowalność i śmiertelność ospy wietrznej o ok. 80%.

Choć szczepionka jest bardzo skuteczna, u ok. 20% dzieci występuje ospa wietrzna o łagodnym przebiegu po ekspozycji na dzikie szczepy VZV, jeśli podano tylko 1 dawkę szczepionki. Ciężka ospa wietrzna występuje tylko u ok. 3% dzieci, u których choroba wystąpiła po szczepieniu. Po zastosowaniu 2 dawek szczepionka jest skuteczna u ok. 80% dorosłych. Ciężkie zakażenie dzikim szczepem VZV u zaszczepionych dorosłych występuje rzadko.^{6,14,16,17}

Nie wiadomo, czy ospa wietrzna po szczepieniu jest skutkiem pierwotnej czy wtórnej nieskuteczności szczepionki, ale wydaje się, że główną przyczyną jest nieskuteczność pierwotna. U zdrowych zaszczepionych dzieci rzadko stwierdza się zanik przeciwciał przeciwko VZV, nawet po 20 latach obserwacji. Nie stwierdzono zmniejszenia ochrony zdrowych dzieci przed VZV między 1 a 8 rokiem po szczepieniu. Ostatnio pojawiły się liczne doniesienia o ogniskach zachorowań na ospę wietrzną wśród zaszczepionych dzieci w żłobkach i szkołach. Większość badań epidemiologicznych wykazała 80-85% skuteczność szczepionki, ale w niektórych wynosiła ona tylko 45-55%.^{6,14} Dzieci włączone do tych badań w większości otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki.

Z najnowszych badań wynika, że znaczny stopień pierwotnych niepowodzeń szczepienia (24%) wystąpił u małych dzieci, które otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki.¹⁸ CDC w czerwcu 2006 r. zaleciła powszechne stosowanie 2 dawek szczepionki przeciwko ospie wietrznej – wcześniej zalecane tylko u dzieci powyżej 13 roku życia – aby zmniejszyć przekazywanie wirusa, poprawić skuteczność szczepienia i zapobiec wzrostowi liczby wrażliwych młodych dorosłych. Zaleca się także podanie drugiej dawki szczepionki przeciwko ospie wietrznej wszystkim dzieciom, które w przeszłości były zaszczepione tylko 1 dawką. Po podaniu drugiej dawki szczepionki obserwuje się wyraźny wzrost odporności zarówno humoralnej, jak i komórkowej, a 2 dawka jest dobrze tolerowana bez istotnych powikłań. W jednym niewielkim badaniu klinicznym wykazano po 10 latach obserwacji lepszą ochronę przeciwko zakażeniu VZV po zastosowaniu 2 dawek szczepionki w porównaniu z 1 dawką.¹⁹

Innym ważnym postępowaniem w dziedzinie szczepień przeciwko ospie wietrznej, dokonany ostatnio, było opracowanie połączonej szczepionki przeciwko odrze-świnie-różyczce-ospie wietrznej (MMRV), która została dopuszczona przez FDA w Stanach Zjednoczonych w 2005 r. Szczepionka MMRV zawiera ok. 10-krotnie więcej VZV w porównaniu ze szczepionką przeciwko ospie wietrznej i jest dozwolona do stosowania tylko u dzieci poniżej 14 roku życia. Obecnie większość niemowląt i dzieci będzie szczepiona 2 dawkami szczepionki MMRV, gdy zostanie uzupełniony jej brak.²⁰ Szczepionka

przeciwko ospie wietrznej jest także zalecana wrażliwym dorosłym, zwłaszcza pracownikom opieki zdrowotnej oraz tym, którzy mają w rodzinie wrażliwą osobę z niedoborem odporności lub ciężarną. Szczepionka jest zalecana tylko osobom zdrowym. Półpasiec wydaje się mniejszym problemem po szczepieniu niż po zakażeniu naturalnym. CDC obecnie zaleca szczepienie po ekspozycji zdrowych osób wrażliwych.

Ostatnio udało się opracować skuteczną szczepionkę przeciwko półpaścowi u starszych dorosłych. Zawiera ona szczep Oka VZV w dawce ok. 14-krotnie większej niż w szczepionce przeciw ospie wietrznej. Podanie 1 dawki zaleca się zdrowym osobom powyżej 60 roku życia, które przebyły ospę wietrzną, ale nie półpasiec. Ta szczepionka chroni w 50-60% przed półpaścem i jej podstawowym powikłaniem, jakim jest neuralgia popółpaścowa (PHN).⁷

Podsumowanie

Wirus ospy wietrznej i półpaśca wywołuje ospę wietrzną, zakażenie latentne i półpasiec. Ma zdolność do wywołania zakażeń o ciężkim przebiegu i trudnych do leczenia. Do powikłań należą nadkażenie bakteryjne, zaburzenia ze strony OUN oraz rzadziej występujące zaburzenia, takie jak zapalenie płuc i zapalenie wątroby. Do grupy najwyższego ryzyka należą osoby z niedoborem odporności, kobiety w ciąży i ich potomstwo oraz ludzie w podeszłym wieku, u których zakażenie zwykle ma ciężki przebieg, a nawet może być śmiertelne. Obecnie istnieją skuteczne metody leczenia zakażeń VZV. Ostatnio nacisk kładzie się na zapobieganie chorobie przez szczepienia. Trójkierunkowe podejście, obejmujące uodpornienie bierne i czynne oraz leki przeciwwirusowe, spowodowało znaczne zmniejszenie w ciągu minionych 20 lat zachorowalności i śmiertelności związanych z zakażeniami VZV. Dalsze stosowanie odpowiednich środków, zwłaszcza uodpornienia czynnego, powinno sprawić, że zakażenia te staną się rzadkością w rozwiniętym świecie.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 1, January 2008, p. 5: Varicella-Zoster Virus Infections, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Chen JJ, Zhu Z, Gershon AA, Gershon MD. Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection *in vitro* and in the epidermis during varicella and zoster. *Cell*. 2004;119:915–926
- Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:70–80
- Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA*. 2004;292:704–708
- Ma H, Fontaine R. Varicella outbreak among primary school students—Beijing, China, 2004. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2006;55 (suppl 1):39–43
- Paul N, Jacob ME. An outbreak of cadaver-acquired chickenpox in a health care setting. *Clin Infect Dis*. 2006;43:599–601
- Gershon A, Takahashi M, Seward J. Varicella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2008; in press
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–2284
- Gershon A. *Chickenpox, Measles, and Mumps*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2006
- Gershon A, Chen J, LaRussa P, Steinberg S. Varicella-zoster virus. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007: 1537–1548
- Whitley RJ, Middlebrooks M, Gnann JW. Acyclovir: the past ten years. *Adv Exp Med Biol*. 1990;278:243–253
- Balfour HH, Rotbart H, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr*. 1992;120:627–633
- Dunkel L, Arvin A, Whitley R, et al. A controlled trial of oral acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*. 1991; 325:1539–1544
- Centers for Disease Control. A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2006;55:209–210
- Centers for Disease Control. Prevention of varicella. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1–40
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*. 1974;2:1288–1290
- Vazquez M, LaRussa P, Gershon A, Steinberg S, Freudigman K, Shapiro E. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*. 2001;344:955–960
- Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;291:851–855
- Michalik D, La Russa P, Steinberg S, Wright P, Edwards KM, Gershon A. Primary immune failure after 1 dose of varicella vaccine may be the main cause of breakthrough infections in healthy vaccinated children. *J Infect Dis*. 2008; in press
- Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:132–137
- Centers for Disease Control. Supply of vaccines containing varicella-zoster virus. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007;56: 146–147

Wyjaśnienie

W powyższym artykule dotyczącym zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Pediatr Rev*. 2008;29:5-11) podano, że doustna dawka acyklowiru dla dzieci wynosi 20 mg/kg 4 razy na dobę. Dawka dla młodzieży zalecana w tym artykule wynosiła 4000 mg/24 h i była oparta na leczeniu dorosłych chorych na półpasiec. W *Red Book American Academy of Pediatrics* (27 wyd. 2006:785) podano dawkę dla młodzieży 800 mg 4 razy na dobę (3200 mg/24 h) i autor artykułu zaleca stosowanie takiej dawki, choć nie powinno być istotnej różnicy między obydwoma schematami dawkowania. Acyklowir jest dostępny w tabletkach po 800 mg. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka lub o potencjalnie ciężkim przebiegu zakażenia powinni być leczeni acyklowirem doustnie.

Komentarz

Dr n. med. Ewa Duszczyk, Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Ospa wietrzna jest powszechnie występującą chorobą zakaźną, głównie wieku dziecięcego. Rocznie rejestruje się na świecie około 60 milionów zachorowań. W Polsce według danych Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia PZH np. w 2007 roku zgłoszono 160 174 zachorowania i 1112 hospitalizacji.¹ Prawdopodobnie nie są to wszystkie zachorowania. Ponieważ nie ma obowiązku zgłaszania zachorowań na półpaśiec, liczba reaktywacji VZV nie jest znana. W Polsce ospa wietrzna jest postrzegana jako choroba niezbyt groźna, niedająca powikłań i niewymagająca hospitalizacji. Wielu lekarzy uznaje ospę wietrzną za chorobę niemal obowiązkową i niewymagającą działań profilaktycznych.

Ospa wietrzna jest jedną z najbardziej zaraźliwych chorób zakaźnych. Podatność na zakażenie jest powszechna. Zachorować może każdy, kto nie przebył wcześniej choroby lub nie był szczepiony. Autorka artykułu od wielu lat zajmuje się problemami epidemiologii ospy wietrznej w Stanach Zjednoczonych i jej powikłań, a także możliwościami immunoprofilaktyki. Jest także współautorką wytycznych dotyczących wprowadzenia szczepień przeciwko ospie wietrznej w Europie.² W omawianym artykule zawarto podstawowe informacje dotyczące źródeł zakażenia, dróg przenoszenia VZV, patogeny zakażenia pierwotnego i reaktywacji VZV. Wskazano grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu ospy wietrznej. Autorka zalicza do tej grupy chorych na nowotwory, pacjentów z niedoborami odporności, w tym zakażonych HIV i chorych na AIDS, pacjentów leczonych kortykosteroidami. Dość krótko został omówiony problem ospy wietrznej u noworodków. Autorka skupiła się na zespole ospy wietrznej wrodzonej, który na szczęście występuje rzadko. Warto przypomnieć, że przeciwciała matczyne nie chronią noworodka, który po kontakcie z chorym może zachorować na ospę wietrzną. Narażone na ciężki, zagrażający życiu przebieg choroby są noworodki, których matki zachorowały na ospę wietrzną między 5 dniem przed porodem a 2 dniem po porodzie.

Autorka omówiła najczęściej występujące powikłania. Na pierwszym miejscu zostało wymienione bakteryjne zakażenie skóry. Wśród dzieci hospitalizowanych z powodu ospy wietrznej w Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego także dominowały zakażenia bakteryjne skóry.³ Nadkażeniom bakteryjnym sprzyja zanie-

dbania higieniczne. Ważną przyczyną hospitalizacji były nie tylko powikłania neurologiczne, zapalenie płuc, ale odwodnienie, głównie niemowląt, spowodowane wysiewem ospy wietrznej do błon śluzowych jamy ustnej. Ospa wietrzna może być przyczyną zgonu. W Niemczech w ciągu 2 lat zmarło z powodu ospy 10 dzieci, w tym 3 bez ewidentnych czynników ryzyka.⁴

Autorka słusznie uważa, że najczęściej ospę wietrzną i półpaśiec rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego i wywiadu epidemiologicznego. W przypadkach wątpliwych można jednak skorzystać z metod wirusologicznych, serologicznych czy PCR.

Nie ze wszystkimi zaproponowanymi sposobami leczenia objawowego mogą się zgodzić. O ile podawanie leków przeciwhistaminowych jest jak najbardziej zasadne, to nie zalecałabym stosowania na skórę papiek z cynkiem czy mentolem. Lepsze niż kąpiele w płatkach owsianych są kąpiele z dodatkiem nadmanganianu potasu. Trudno nie zgodzić się z autorką, że lekiem z wyboru w obniżaniu gorączki powinien być paracetamol. Wiele pytań pediatrów i lekarzy rodzinnych dotyczy stosowania acyklowiru. Nie zaleca się rutynowego podawania leku w każdym przypadku ospy wietrznej. Acyklowir powinien być stosowany u osób zagrożonych cięższym przebiegiem ospy wietrznej. Za zasadne uważa się podanie leku do trzeciego dnia wysypki ospowej. Pacjenci z grup wysokiego ryzyka powinni być hospitalizowani i leczeni acyklowirem dożylnie. Famcyklowir jest preparatem w Polsce niedostępnym.

Kolejny poruszony przez autorkę temat dotyczy zapobiegania zakażeniom VZV. Od stycznia 2009 roku swoista immunoglobulina przeciwko ospie wietrznej jest dostępna w Polsce w ramach importu docelowego.

Ponieważ ospa wietrzna jest coraz częściej postrzegana jako problem zdrowia publicznego, w wielu krajach analizuje się obciążenia zdrowotne związane z ospą wietrzną. W badaniach prowadzonych w Niemczech oceniono, że nakłady finansowe związane z hospitalizacjami i leczeniem powikłań są istotnym obciążeniem i uzasadniają wprowadzenie szczepień.⁵ W Polsce nie prowadzono analizy częstości występowania powikłań ospy, ich rodzaju oraz zgonów z tego powodu.

Szczepienia, których autorka jest gorącą zwolenniczką, wprowadzono w Stanach Zjednoczonych do powszechnego stosowania w 1995 roku. Początkowo

stosowano szczepienie dzieci jedną dawką szczepionki. W 1997 roku 27% dzieci w wieku 19-35 miesięcy życia było zaszczepionych jedną dawką, a w 2005 roku już 88%.⁶ Obserwowano spadek liczb zachorowań o 71-88%, hospitalizacji o 88%. Spadek liczby zgonów z powodu VZV wśród dzieci w 1-4 roku życia wyniósł 92%.⁵ Autorka uzasadnia konieczność dwudawkowego, zgodnego z zaleceniami ACIP, schematu szczepień.⁷ Istotna jest informacja o podaniu drugiej dawki szczepionki wszystkim dzieciom, które były szczepione tylko 1 dawką szczepionki. Omówione zostały niepożądane reakcje poszczepienne oraz ryzyko przeniesienia wirusa szczepionkowego na osoby podatne na zakażenia. Istotna jest informacja o szczepieniu po ekspozycji na VZV.

Na świecie najczęściej stosowane są dwie szczepionki monowalentne: Varilrix produkowana przez GlaxoSmithKline oraz Varivax firmy Merck&Co.² Obie zawierają atenuowane wirusy ospy wietrznej typu Oka. W Polsce dostępna jest szczepionka Varilrix, która nie ma jeszcze zarejestrowanego dwudawkowego schematu szczepień dla dzieci poniżej 13 roku życia. Szczepionki: czterowalentna MMRV przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej oraz szczepionka przeciwko półpaścowi nie są jeszcze w Polsce dostępne.

Od kilku lat szczepienia przeciwko ospie wietrznej były rekomendowane przez Głównego Inspektora Sanitarnego jako szczepienia zalecane, pełnopłatne dla pacjenta. Zgodnie z Ustawą z dnia 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi lekarz ma obowiązek informowa-

nia o szczepieniach zalecanych.⁸ Od 25 października 2008 roku szczepienia przeciwko ospie wietrznej są bezpłatne dla dzieci do 12 lat z grup podwyższonego ryzyka: chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w okresie remisji, zakażonych HIV bez niedoboru odporności, dzieci z otoczenia osób wcześniej wymienionych (rodzeństwo i inne dzieci zamieszkałe wspólnie, które nie chorowały na ospę wietrzną).⁹

Piśmiennictwo

1. Meldunek roczny o zachorowaniach na choroby zakaźne w 2007 roku. Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia PZH, Warszawa 2007.
2. Rentier B, Gershon A. Consensus: Varicella Vaccination of Healthy Children A Challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis.* 2004;23(5):379-389.
3. Duszczyk E, Marczyńska M, Talarek E. Ospa wietrzna – czy jest groźną chorobą? *Zakażenia.* 2009;9(1):63-67.
4. Grote V, von Kries R, Springer W et al. Varicella-related deaths in children and adolescents – Germany 2003-2004. *Acta Paediatr.* 2008;97:187-192.
5. Liese J, Grote V, Rosenfeld et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis.* 2008;27(2):119-124.
6. American Academy of Pediatrics. Zapobieganie ospie wietrznej: zalecenia dotyczące stosowania szczepień przeciwko ospie wietrznej z uwzględnieniem dwudawkowego schematu uodpornienia (prze-druk). *Pediatra po Dyplomie.* 2008;12(1):21-35.
7. Center for Disease Control and Prevention of Varicella. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007;56(RR-04):1-40.
8. Ustawa z dnia 5.12.2008 r. O zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz. U. 234, poz. 1570
9. Załącznik do komunikatu GIS z dnia 25.10.2008

Ciąg dalszy ze str. 99

17. Czy w Polsce obowiązuje system trójstopniowej opieki neonatologicznej i jaki jest powód przemianowania ośrodka II stopnia na III?

Aktualnie trwają starania o przywrócenie w Polsce trójstopniowej opieki perinatalnej na wzór tej istniejącej przed laty. Jeżeli nadal posługujemy się przyjętymi wcześniej podziałami, to jest to nieformalne. W chwili obecnej NFZ określając szczegółowe warunki kontraktowania świadczeń zdrowotnych, w pewien sposób przyporządkowuje określony oddział do konkretnego poziomu. Przepisy te wprowadzają istotne ogranicze-

nia wykonywania świadczeń u noworodków na nieodpowiednim poziomie. Wprowadzenie systemu trójstopniowej opieki poprzedzi opracowanie szczegółowych kryteriów pozwalających na przyporządkowanie danego ośrodka do określonego poziomu.

18. Jaki procent dzieci w wieku 10 lat, które urodziły się przedwcześnie do 28 Hbd, osiąga prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny?

Osiągnięcia w tej dziedzinie zależą nie tylko od kraju, ale nawet od poszczególnych ośrodków perinatologicznych. Niewiele jest badań

epidemiologicznych pozwalających na udzielenie wiarygodnej odpowiedzi na tak postawione pytanie.

Największym badaniem prowadzonym w Polsce, oceniającym rozwój psychomotoryczny dzieci urodzonych na terenie Warszawy poniżej 33 tygodnia ciąży i ocenianych w 7 roku życia, było badanie prowadzone w IMiDz w Warszawie. W badaniu tym wykazano, że mózgowo-porażenie dziecięce rozpoznano u 9% badanych dzieci. W badaniach światowych w grupie dzieci urodzonych <26 tygodnia ciąży ryzyko wystąpienia mózgowo-porażenia dziecięcego wynosi 11-35%.