

Jaká rizika přináší očkování u pacientů s roztroušenou sklerózou? Mýty a realita

MUDr. Jiří Piřha^{1,2}, prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.³

¹MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a. s. – Nemocnice Teplice o. z.

²Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha, Centrum klinických neurověd

³Fakultní nemocnice Hradec Králové

Infekce jsou jedním z nečastějších faktorů, které vedou k exacerbaci roztroušené sklerózy. Virus Epstein Barrové je dokonce suspektním infekčním agens, podílejícím se na patogenезi onemocnění. Z klinické praxe plyne, že pacientům s roztroušenou sklerózou není doporučeno jakékoliv očkování v obavě ze zhoršení choroby. Z analýzy klinických studií je však zřejmé, že většina vakcín je zcela bezpečných a může naopak rizikové skupiny pacientů před infekcí chránit. U 0,5 % očkovaných se může vyvinout autoimunitní/zánětlivý syndrom, indukovaný adjuvans.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, infekce, očkování, vakcíny.

What are the risks associated with vaccination in patients with multiple sclerosis? Myths and Reality

Infection is one of the most common factors that lead to exacerbation of multiple sclerosis. Epstein Barr Virus is even suspected infectious agents involved in the pathogenesis of the disease. The clinical experience suggests that patients with multiple sclerosis is not recommended any vaccination for fear of worsening disease. An analysis of clinical studies, it is clear that the majority of vaccines is safe and may even risk groups to protect patients from infection. For 0.5% of the vaccinees may develop autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvant.

Key words: multiple sclerosis, infections, vaccination, vaccines.

Neurol. praxi 2013; 14(4): 188–192

Seznam zkratk

ASIA – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvans

BCG – Bacillus Calmett–Guerin

EBV – virus Epstein Barrové

HPV – lidský papilomavirus

RS – roztroušená skleróza

Úvod

Termín „očkování“ je v našich podmínkách synonymem pro pojem „vakcinace“, který historicky souvisí se skutečností, že při jednom z prvních očkování proti variole v roce 1797 byl v očkovací látce použit virus vakcinie. Tak vznikl v anglicky psané literatuře termín „vaccination“, který může být překládán do češtiny jako očkování nebo vakcinace. Očkování je chápáno jako proces vpravení antigenu vakcíny a ostatních složek očkovací látky do lidského organismu. Účelem očkování je zabránit rozvoji řady infekčních nemocí. Nejčastěji se aplikace vakcíny provádí do svalu, pod kůži, do kůže anebo se vakcíny aplikují perorálně či intranazálně.

Očkování se provádí jednak obligatorně a plošně u dětí a mladistvých, fakultativně (např. očkování proti chřipce, klíšťové encefalitidě) event. při cestování do zahraničí. Nově zavedené plošné očkování proti pneumokokům a lidskému papilomaviru (HPV) je rovněž v dob-

rovném režimu. Velmi podrobné informace lze nalézt na <http://www.vakciny.net> nebo <http://www.vakcinace.eu>.

Roztroušená skleróza (RS) je chronický autoimunitní zánět, na jehož manifestaci či aktivaci se podílí mnoho faktorů, z nichž některé jsou zjevné, řada z nich je ale neznámých. V posledních letech se hromadí důkazy o tom, že u geneticky predisponovaného jedince se může virus Epstein Barrové (EBV), jako jeden z vlivů zevního prostředí, podílet na rozvoji RS. Existují důkazy, že u jedinců, kteří prodělali v dětství infekční mononukleózu, může perzistovat nukleární antigen 1, který je spojen s 2x častějším výskytem RS než u ostatní populace (Lucas et al., 2011).

Je zřejmé, že exacerbace RS jsou často spojené s infekcemi. Je uváděno, že 27 % virových infekcí mělo za následek relaps RS a 8 % všech relapsů předcházelo virový infekti. Šlo převážně o infekce horních cest dýchacích a gastroenteritidy (Panitch, 1994). Na druhé straně celá řada infekcí může být preventivně potlačena vakcinací (Andersen et al., 1993). Celá desetiletí se trvá, že vakcinace u nemocných s RS je riziková s ohledem na provokaci relapsů. Ojedinelé literární údaje, vycházející převážně z kazuistik, referovaly o skutečnosti, že manifestace a relaps u RS přichází vzápětí po očkování nehledě na jiné postvakcinační komplikace (Riikonen, 1989).

Jsou běžná infekční onemocnění častější u pacientů s RS než u ostatní populace?

Starší prospektivní kohortová studie uvádí, že virové infekce jako chřipka, střevní a herpetické infekce byly signifikantně méně časté u pacientů s RS než u kontrolních subjektů (Sibley et al., 1985). Jedna ze dvou případů kontrolovaných studií z těchto let uvádí, že není rozdíl ve frekvenci „nachlazení“ u 39 pacientů s RS a kontrolou, druhá referuje naopak o signifikantně vyšší frekvenci sinusitid u nemocných s RS (Narod et al., 1985; Gay et al., 1986).

Mohou vakcinací ovlivnitelné choroby zvýšit riziko exacerbace RS?

V prospektivní kohortové studii, sledující 60 pacientů s RS byl průměrný počet infekcí 3,50 ve skupině nemocných, kteří měli jeden nebo více relapsů v porovnání se skupinou 14 pacientů bez relapsů, kteří měli průměrný počet infekcí 2,34 ($p < 0,01$) (Andersen et al., 1993). Ve 4týdenním období (týden před infekcí a 3 týdny po ní) bylo relativní riziko relapsu 1,3 ($p = 0,047$). V podobné studii, čítající 41 pacientů, bylo riziko exacerbace 3,3 v rizikovém období (2 týdny před a 2 týdny po infekci horních cest dýchacích), v porovnání s rizikem 1,6 v nerizikovém období (Edwards et al., 1998). Další studie prokázala podobné výsledky – riziko relapsu v rizikovém

období bylo 2,92 oproti 1,16 v nerizikovém období ($p < 0,001$) (Panitch et al., 1994).

Incidence virových infekcí a závislost mezi infekcí a relapsy byla sledována v kohortě 134 pacientů s RS a u kontrolních subjektů (Sibley et al., 1985). Virové infekce byly sice signifikantně méně časté u pacientů s RS, ale riziko relapsů bylo u těchto pacientů 3x častější v rizikovém období než v období bez infekce.

U 180 nemocných s relabující RS byl pozorována exacerbace u 33 % pacientů, zatímco po očkování došlo k manifestaci relapsu u pouhých 5 % nemocných (De Keyser et al., 1998). Finští autoři potvrdili zvýšený počet relapsů u pacientů s RS, následujících po chřipce typu A a EBV viróze (Oikonen et al., 2011).

Může očkování zvýšit riziko exacerbace RS?

Živé atenuované vakcíny

BCG (Bacillus Calmette-Guerin)

Ve zkřížené studii byla BCG vakcína podána čtrnácti pacientům s relaps remitující RS. U nemocných byla sledována měsíčně MR mozku 6 měsíců před a 6 měsíců po podání vakcíny. Překvapivě bylo prokázáno, že v postvakcinačním období došlo k 57% redukci aktivních lézí na MR (Ristori et al., 1999).

Spalničky, příušnice, zarděnky, plané neštovice

Nedávná kohortová studie v Göteborgské populaci neodhalila žádné změny v incidenci RS v souvislosti se zavedením očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Cílem této studie bylo objasnit, zda tyto infekce nebo očkování u těchto a dalších dvou infekcí – planých neštovic a infekční mononukleózy má vliv na zvýšené riziko RS. Byla provedena populační studie případů a kontrol, která zahrnovala 509 případů RS a 2067 kontrol, narozených v letech 1959–1986. Údaje o infekci a očkování byly získány z dotazníků a zdravotních záznamů. Nebyla nalezena žádná významná souvislost mezi spalničkami, příušnicemi, zarděnkami a planými neštovicemi a rizikem manifestace RS. Infekční mononukleóza byla ale spojena s významně vyšším rizikem rozvoje RS (Ahlgren et al., 2009).

Polyomyelitida

V prospektivní kohortové studii, sledující klinický stav po podání Sabinovy vakcíny u 20 nemocných s RS nebylo pozorováno klinické zhoršení (Sibley et al., 1965). V jiné práci však

bylo popsáno 5 případů exacerbací po podání Sabinovy vakcíny (Riikonen, 1989).

Neštovice

První ze dvou publikovaných studií popisuje zvýšený počet exacerbací po očkování (Miller et al., 1967). Z druhé studie naopak vyplývá, že po opakovaném očkování došlo ke zlepšení RS symptomů (Ono, 1986).

Varicela

Padesát pacientů s RS se účastnilo pilotní studie, testující bezpečnost a účinnost vakcíny proti varicelle po dobu 12 měsíců, 45 z nich bylo analyzováno. Zlepšení klinického stavu vykazovalo 14 subjektů, 29 bylo stabilních a u 4 bylo patrné zhoršení (Ross et al., 1997).

Žlutá zimnice

U skupiny sedmi pacientů, cestujících do endemické oblasti s výskytem žluté zimnice, byl pozorován významný vzestup relapsů po očkování. Tři měsíce po očkování byl na MR mozku pozorován i nárůst počtu lézí v T2 vážných obrazech, ale i gadolinium enhancujících lézí ve srovnání s obdobím před očkováním a 9 měsíců po očkování. U těchto nemocných došlo ke zvýšení hladiny interferonu γ -indukovaného proteinem 10 kDa-, γ -interferonu, interleukinu-1 α , IL 1 β -a tumor nekrotizujícího faktoru (Farez et al., 2011a).

Inaktivované vakcíny

Hepatitis B

Ve studii případů a kontrol bylo sledováno riziko rozvoje relapsů u 643 pacientů s RS. Expozice nějakému typu očkování během dvou měsíců před relapsem (rizikové období) byla porovnána s expozicí vakcíně během 8 měsíců přecházejících rizikovému období. Relativní riziko relapsu během rizikového období bylo 0,71 v porovnání s kontrolním obdobím. Analýza na reakce u různých vakcín (samostatná vakcína proti tetanu, tetanus v kombinacích, hepatitida B, chřipka) neprokázala signifikantní rozdíly. U hepatitidy B bylo relativní riziko relapsu 0,67 (Confavreux et al., 2001). Jiná práce však upozorňuje na zvýšenou četnost relapsů po očkování rekombinační vakcínou (Hernán et al., 2004).

Chřipka

Rutsschaman, a spol. identifikovali 11 studií (3 randomizované placebem kontrolované a 1 případy zkřížená a 7 kohortových).

Ve všech třech randomizovaných studiích bylo sledováno riziko relapsů v časném postvakcinačním období (3–4 týdny po očkování) a v období pozdním (4–6 měsíců po vakcinaci) oproti placebo. Rozdíl byl v prvním případě od 6,1 % do 2,0 %, v případě druhém od 0 % do 11,3 %. (Rutschmann et al., 2002). V recentní studii 5 ze 49 očkovaných pacientů proti sezónní nebo H1N1 chřipce mělo teploty nebo flu like syndrom, u žádného se však v postvakcinačním období neobjevila ataka (Auriel et al., 2012).

Klíšťová encefalitida

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie sledovala možnou souvislost mezi očkováním a vývojem jedné či více lézí na MR mozku a/nebo manifestací relapsu. 15 pacientů s RS a dokumentovanými relapsy, kteří žili v endemické oblasti výskytu klíšťové encefalitidy, bylo porovnáno s 15 pacienty vybranými z databáze 500 nemocných. Tři pacienti z každé skupiny očkování nebyli, zatímco ostatní absolvovali základní očkování a pravidelné přeočkování. U žádného očkovaného pacienta nebyla pozorována MR či klinická aktivita (Baumhackl et al., 2003).

Lidský papilomavirus (HPV)

V souvislosti se snahou chránit rizikovou populaci mladých žen před rakovinou děložního čípku se objevuje otázka bezpečnosti vakcíny proti lidskému papilomaviru. Nedávno bylo hlášeno 5 případů pacientek, u kterých se manifestovaly multifokální nebo atypické demyelinizační syndromy do 21 dnů po očkování vakcínou Gardasil. Ačkoliv cílová populace mladých žen má sama o sobě vysoké riziko rozvoje RS, může časová souvislost rozvoje demyelinizace vysvětlit silné imunomodulační vlastnosti HPV podobných proteinů, které tvoří vakcínu. Přesnější data může přinést jedině prospektivní případy kontrolovaná studie (Sutton et al., 2009).

Tetanus

V případě kontrolované studii bylo relativní riziko relapsu po aplikaci vakcíny velmi nízké a nepřevyšovalo přípustné riziko ani při kombinované vakcíně proti poliomyelitidě a diftérii (Confavreux et al., 2001).

Jsou vakcíny u pacientů s RS tak účinné jako u ostatní populace?

Rushmann, a spol. uvádí ve svém přehledu 4 studie, zkoumající účinnost očkování pacientů s RS. Dvě randomizované studie prokázaly u nemocných epizody chřipky během šestiměsíčního období po očkování proti chřipce. Žádná ze stu-

dií neuvádí protilátkovou odpověď na vakcínu. Imunitní odpověď na živou atenuovanou vakcínu proti poliomyelitidě byla zkoumána u 20 pacientů s RS a 18 kontrolních subjektů. 55 % nemocných a 44 % kontrol bylo hodnoceno jako „infikováni“ po očkování. V pilotní studii u očkování proti planým neštovicím bylo pozorováno u 50 pacientů s RS významné zvýšení protilátek, které přetrvávalo 7–12 měsíců. Z těchto studií ale nevyplynou dostatečné důkazy o účinnosti očkování u pacientů s RS. Nedostatkem jsou nekompletní údaje o souběžné imunosupresivní léčbě (Rutschmann et al., 2002).

Imunosupresivní terapie může na jedné straně zvyšovat náchylnost k infekcím, na druhé straně modifikovat účinnost vakcín. Většinou je třeba počítat s jejich nižší účinností (Loebermann et al., 2012a). U imunokompromitovaných pacientů byly ale pozorovány závažné nežádoucí účinky a komplikace zejména po aplikaci živých vakcín (žlutá zimnice, herpes zoster, spalničky, zarděnky a cholera) (Loebermann et al., 2012b).

Zkušenosti s očkováním u nemocných léčených biologickou léčbou jsou minimální. Do observační studie, sledující účinnost očkování proti chřipce A (H1N1), bylo zařazeno 26 pacientů očkovaných proti chřipce s neuromyelitidou optica, 9 s RS a 8 zdravých kontrol. Pacienti byli léčeni v 16 případech rituximabem, 5 dostávalo mykofenolát mofetyl, 6 azatioprin a 8 interferon- β . Skupina léčená rituximabem vykazovala signifikantně nižší protilátkovou odpověď ve srovnání s pacienty léčenými jinými léky a zdravými kontrolami (Kim et al., 2013).

Jsou vakcíny bezpečné?

Většina vakcín je velmi bezpečných. Některé očkovací látky však obsahují adjuvans. Je to látka, která zvyšuje imunogenní vlastnosti vakcíny. Tyto komponenty mohou být odpovědné za nežádoucí účinky spojené s očkováním, manifestací syndromu ASIA (autoimunitní/inflamatorický syndrom indukovaný adjuvans) (Shoenfeld et al., 2011). Může se manifestovat u 0,5 % očkovaných.

V průřezové studii, sledující postvakcinační reakce, bylo pozorováno, že 43 ze 120 subjektů se středně závažnými nebo závažnými obtížemi po očkování bylo hospitalizováno. Mezi nejčastější komplikace patřily teploty (68 %), artralgie (47 %), kožní reakce (33 %), svalová slabost a myalgie (16 %). Tři subjekty vyvinuly syndrom Guillain Barré. Dva pacienti s předchozím autoimunitním onemocněním měli závažné komplikace s reaktivací choroby (Cepa-Cruz et al., 2013). Významný rozdíl ve výskytu závažných nežádoucích účinků (idiopatická trombocytopenická purpura, Syndrom

Guillain Barré a akutní diseminovaná encefalitida) po očkování proti chřipce A/H1N1 byl patrný u vakcín s adjuvans a bez něj (Isai et al., 2012).

Diskuze

Klinické studie potvrzují známý fakt, že infekty jsou u RS nejčastějším důvodem exacerbace. Ačkoliv jsou rozporuplné důkazy o riziku nákazy infekční nemocí u nemocných s RS oproti ostatní populaci, existují koncizní důkazy dokazující, že infekce, nejčastěji horních cest dýchacích, jsou spojeny se zvýšeným rizikem relapsu (Narod et al., 1985). Proto jsou vhodná jakákoliv preventivní opatření, která toto riziko snižují. Mezi jedno z mnohých opatření patří očkování.

Jedna z nejvíce diskutovaných otázek je, jaké je riziko exacerbací po očkování. Neurolog je postaven před otázkou, zda riziko očkování je alespoň vyváжено jeho benefitem. Rozsáhlý systematický přehled a metaanalýza prací, uveřejněných v letech 1961–2011 neprokázaly manifestaci nebo exacerbaci RS po očkování BCG vakcínou a po vakcinaci proti chřipce, hepatitidě B, poliomyelitidě, tyfu a trojkombinaci plané neštovice, zarděnky a příušnice (Farez et al., 2011b). Vakcinace proti žluté zimnici přináší zvýšené riziko relapsů (Loebermann et al., 2012b). Je ale třeba připomenout, že převážná část sezónního nachlazení není způsobena virem chřipky. Recentní práce upozorňuje na možnost snížené hladiny protilátek u pacientů, užívajících imunosupresivní léky (Loebermann et al., 2012a).

Očkování by mělo být odloženo u klinických významných relapsů a v období minimálně 6 týdnů po relapsu. V případech zranění však riziko letální infekce převažuje možnost zhoršení choroby, takže je doporučeno přeočkování proti tetanu i během relapsu (Rutschmann et al., 2002). Velmi významným rizikem vakcinace může být manifestace syndromu ASIA u vakcín, obsahujících adjuvans, kdy je velmi obtížné posoudit míru rizika oproti benefitu.

Závěr

Z dostupných literárních údajů, převážně kontrolovaných studií, plyne několik závěrů, které přináší zásadní informace týkající se problematiky infekcí a očkování nemocných s RS:

- Je evidentní, že infekce jsou jedním z nejčastějších důvodů exacerbace RS. Některá infekční agens, například EBV se téměř jistě podílí na komplexu vyvolávajících faktorů manifestace RS. Tento fakt lze považovat za realitu.
- O větší incidenci infekcí u pacientů s RS, než u ostatní populace nebyly podány přesvědčivé důkazy.

- Mezi mýty patří paušální odmítání jakéhokoliv očkování. Realitou je, že převážná část studií prokázala bezpečnost vakcín proti chřipce, klíšťové encefalitidě a tetanu. V případě chřipky je riziko exacerbace po infekci větší než po očkování. Očkování proti chřipce lze doporučit zejména u exponovaných jedinců. Vakcína BCG ukázala překvapivě protektivní efekt. Jediná nalezená práce prokázala zvýšené riziko relapsů po očkování proti hepatitidě B. Nepřesvědčivé důkazy o bezpečnosti očkování jsou k dispozici při očkování proti HPV. Očkování proti žluté zimnici je u nemocných s RS kontraindikováno. Je třeba vždy zvážit rizika vakcín obsahujících adjuvans.
- Účinnost očkování může být modifikována souběžnou imunosupresivní, či imunomodulační léčbou.

Literatura

1. Ahlgren C, Torén K, Odén A, Andersen O. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk. *Eur J Epidemiol*. 2009; 24: 541–552.
2. Andersen O, Lynger PE, Bergstrom T, Anderson M, Vahlne A. Viral infection trigger multiple sclerosis relapses: a prospective epidemiological study. *J Neurol*. 1993; 240: 417–422.
3. Auriel E, Gadoth A, Regev K, Karni A. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance. *J Neurol Sci*. 2012; 314: 102–103.
4. Baumhacker U, Franta C, Retzl J, Salomonowitz E, Eder G. A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. *Vaccine*. 2003; Suppl 1: S56–S61.
5. Cepa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, Bernard-Medina AG, Martínez-Bonilla G, Gutiérrez-Ureña S. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res*. 2013; 56: 357–363.
6. Confavreux C, Suissa S, Sadiet P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 319–326.
7. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998; 159: 51–53.
8. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, Irving W, Blumhardt LD. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 736–741.
9. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011; 68: 1267–1271.
10. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011; 258: 1197–1206.
11. Gay D, Dick G, Upton G. Multiple sclerosis associated with sinusitis: case-controlled study in general practice. *Lancet*. 1986; 1: 815–819.
12. Hernán MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004; 63: 838–842.
13. Isai A, Durand J, Le Meur S, Hidalgo-Simon A, Kurz X. Auto-immune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review. *Vaccine*. 2012; 30: 7123–7129.
14. Kim W, Kim SH, Huh SY, Kong SY, Choi YJ, Cheong HJ, Kim HJ. Reduced antibody formation after influenza vac-

nation in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol*. 2013; 20: 975–980.

15. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8: 143–151.

16. Loebermann M, Boršo D, Hilgendorf I, Fritzsche C, Zettl UK, Reisinger EC. Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev*. 2012; 11: 212–218.

17. Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor BV, Pender MP. Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 1142–1148.

18. Miller H, Cendrowski W, Shapira K. Multiple sclerosis and vaccination. *BMJ*. 1967; 2: 210–213.

19. Narod S, Johnson-Lussenburg CM, Zheng Q, Nelson R. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; ii: 165–166.

20. Gay D, Dick G, Upton G. Multiple sclerosis associated with sinusitis: case-controlled study in general practice. *Lancet* 1986; 1: 815–819.

21. Oikonen M, Laaksonen M, Aalto V, Ilonen J, Salonen R, Erälinna JP, Panelius M, Salmi A. Temporal relationship be-

tween environmental influenza A and Epstein-Barr viral infections and high multiple sclerosis relapse occurrence. *Mult Scler*. 2011; 17: 672–80.

22. Ono F. Possible relation of small pox vaccination to multiple sclerosis-like disease. A personal note. *Med Hypotheses*. 1986; 20: 339–340.

23. Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 36: S24–S28.

24. Riikonen R. The role of infection and vaccination in the genesis of optic neuritis and multiple sclerosis in children. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 425–431.

25. Ristori G, Buzzi MG, Sabatini U, et al. Use of Bacille Calmette-Guérin (BCG) in multiple sclerosis. *Neurology*. 1999; 53: 1588–1589.

26. Ross RT, Nicolle LE, Cheang M. The varicella zoster virus: a pilot trial of a potential therapeutic agent in multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 63–68.

27. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB and Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Guidelines. *Neurology* 2002; 59: 1837–1843.

28. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. „ASIA“ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36: 4–8.

29. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1: 1313–1315.

30. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler*. 2009; 15: 116–119.

Článek doručen redakci: 26. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 25. 6. 2013

MUDr. Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení

KZ a. s. – Nemocnice Teplice o. z.

Duchcovská 962/53, 415 01 Teplice

pithaj@seznam.cz

