

Studijní materiál - speciál č. **127**
Srpen 2011

Stanovisko Světové zdravotnické organizace k vakcínám proti klíšťové encefalitidě

(Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper)

Weekly epidemiological record, No. 24, 2011, 86, s 241-256
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Odborná stanoviska SZO shrnují důležité základní informace o nemoci a vakcíně a obsahují současný názor SZO na očkování vakcínou ve světě. Tato zpráva byla připravena ve spolupráci odborníků SZO s jinými a byla projednána a doporučena Strategickou poradní komisí odborníků na imunizaci (SAGE) při SZO. Je to prvé odborné stanovisko SZO o vakcínách proti klíšťové encefalitidě (KE). Doporučení aplikace těchto vakcín bylo diskutováno na jednání SAGE v dubnu 2011.

Základní informace :

Epidemiologie:

Virus KE je významným původcem virových infekcí centrálního nervového systému (CNS), vyskytujících se v zemích na východě, v centru a na severu Evropy, dále na severu Číny, v Mongolsku a v Ruské federaci. Endemická oblast KE pokrývá jižní část euroasijského lesního pásma, táhne se od severovýchodní Francie až po japonský ostrov Hokaido. Každý rok je hlášeno zhruba 10 – 12 tisíc onemocnění KE, ale zřejmě je počet hlášení významně nižší než je skutečný počet případů. I v nejvíce postižených oblastech bývají onemocnění KE zpravidla nahromaděna v typických lesních ohniscích. Některé státy, například Německo, mají podle počtu hlášených onemocnění KE vytypované rizikové oblasti. Chybí však standardní diagnostická kritéria KE a chybí také definice rizikových oblastí.

V současnosti je nejvyšší incidence onemocnění hlášena v baltských státech, Slovinsku a v Ruské federaci. Například v roce 2009 činila incidence KE na 100.000 obyvatel v Estonsku 10,40, v Lotyšsku 7,50, v Litvě 6,8 a ve Slovinsku 9,90. Roku 2006 byla průměrná incidence KE v Ruské federaci 2,44, ale v Sibiřské oblasti byla více jak 5x vyšší, včetně několika lokalit, kde byla i desetkrát vyšší než celonárodní průměrná incidence KE. Vysoká incidence KE je také hlášena na severozápadě Ruské federace. Mezi státy, které hlásí KE v některých svých částech, nebo jsou považovány za rizikové vzhledem k ložiskům s vysokou prevalencí viru KE u klíšťat, patří Albánie, Bělorusko, Bosna, Bulharsko, Čína, Dánsko, Finsko, Chorvatsko, Korejská republika,

Maďarsko, Mongolsko, Německo, Norsko, Polsko, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko, Srbsko, Švédsko, Švýcarsko, Turecko a Ukrajina.

Ve většině epidemických výskytů postihuje KE častěji muže než ženy. Onemocnění se vyskytuje v každém věku, ale v závislosti na regionu se může lišit výskyt KE podle věkových skupin. Ve vysoce endemické oblasti západní Sibíře jsou nejvíce ohroženy osoby ve věku 20-49 let, ač 20-30 % nemocných představují děti ve věku do 14 let.

Změny klimatu, osídlení a rekreační aktivity ovlivňují epidemiologii KE. Onemocnění se stává stále větším problémem protože v poslední době je hlášeno i z míst s dříve neznámým endemickým výskytem infekce, například z některých oblastí Německa, Ruské federace a Švýcarska. Patrná je také expanze výskytu KE do výše položených lokalit, od <800 m nadmořské výšky až asi do 1500 m, jak nedávno hlásili z Rakouska a Slovenska.

Onemocnění lidí působí tři subtypy viru KE: 1) evropský subtyp prevaluje v západní, severní, centrální a východní části Evropy ; 2) dálnévýchodní subtyp se vyskytuje na východě Ruské federace, v Číně a v Japonsku; 3) sibiřský subtyp viru KE vyvolává onemocnění v celé Ruské federaci, hlavně však v asijské části. V baltické oblasti, v evropské části Ruské federace a na Sibíři společně cirkulují všechny tři subtypy viru KE.

K většině infekcí virem dochází po přisátí klíštěte během pobytu v zalesněných lokalitách, i když asi třetina pacientů s potvrzenou KE popírá jakoukoli expozici klíšťatům v době před onemocněním. Sezónní incidence KE souvisí s častější expozicí klíšťatům na jaře, v létě a na podzim.

Evropský subtyp viru KE přenáší hlavně *Ixodes ricinus*, subtyp sibiřský a dálnévýchodní přenáší nejčastěji *Ixodes persulcatus*. Podíl infikovaných klíšťat je v různé době a na různých místech velmi proměnlivý. V endemických oblastech Rakouska a jižního Německa byla přítomnost viru KE zjištěna u 1-3 % klíšťat, zatím co v nejvíce postižených lokalitách Lotyšska, Ruské federace a Švýcarska může být prevalence viru až u 10-30 % klíšťat. Výskyt onemocnění KE u osob žijících v těchto místech však závisí na řadě faktorů a nekoreluje přímo s prevalencí viru KE v lokálních populacích klíšťat.

Larvy, nymfy a dospělá klíšťata se nakazí při sání krve od zvířete s virem, zejména od malých hlodavců. Při pozdějším dalším sání krve mohou infikovat jiné obratlovce, včetně lidí. Navíc se virus přenáší u klíšťat transovariálně, možný je také přenos viru při společném sání krve na stejném hostiteli.

Více než 100 různých druhů zvířat může být infikováno virem KE, některé z nich se stávají rezervoáry viru. Někdy virus proniká do mléka infikovaných krav, koz nebo ovcí, je obsažen v nepasterizovaném mléce a v mléčných výrobcích a lidé se tak nakazí alimentární cestou. Mezilidský přenos viru nebyl dosud popsán.

Pokusy o prevenci onemocnění KE chemickou likvidací populace klíšťat byly neúspěšné. Ochrana poskytovaná nošením šatů impregnovaných

insekticidem, nebo použitím repelentů, je v nejlepším případě jen krátkodobá. Využití osobních ochranných opatření při práci v zevním prostředí endemických oblastí KE však může zmenšit riziko expozice viru. Tato opatření jsou daná nošením vhodného oděvu a každodenní kontrolou přítomnosti klíšťat při prohlídce kůže. Nebezpečí nákazy pro osoby, které pobývají ve městech nebo v nezalesněných místech a nekonzumují nepasterizované mléčné produkty, je zanedbatelné.

Virus, patogeneze a diagnostika

Virus KE patří do rodu *Flavivirus* a čeledě *Flaviviridae*, která zahrnuje asi 70 různých virů, mezi nimi viry horečky dengue, žluté zimnice, japonské encefalitidy a západonilské horečky. Virion sestává z jednovláknité molekuly RNA, obdané membránou jádra a obalovým proteinem (E). Tento protein nese antigenní determinanty pro hemaglutinaci a neutralizaci; vyvolává u hostitele viru imunitní reakci. U žádného ze tří geneticky a antigenně blízkých subtypů viru KE (západní, sibiřský, dálněvýchodní) nevznikají významné antigenní varianty.

Po přisátí infikovaného klíštěte na člověka se virus nejprve replikuje v buňkách kůže na místě přisátí, pak v regionálních mízních uzlinách a v retikuloendoteliálním systému. Po infekci endothelu kapilár virus proniká krevně-míšní bariérou do CNS. U nejtěžších infekcí vznikají charakteristické neuropatologické změny jako polioencefalomyelitis postihující míchu, mozkový kmen a mozeček.

Protože klinické projevy KE jsou relativně nespecifické je třeba etiologii nemoci doložit laboratorně. Během počáteční viremické fáze nemoci je možné virus prokázat polymerázovou řetězovou reakcí (PCR), nebo izolací viru po inokulaci krve pacienta na vhodné buněčné linie či sající myšky. Během druhé, nervové fáze, lze vzácně virus prokázat v mozkomíšním moku nebo v mozkové tkáni. Protilátky proti viru KE lze najít v době rozvoje neurologických projevů. Užívají se různé metody sérodiagnostiky, včetně enzymatické imunoanalýzy (ELISA), virus-neutralizačních testů (VNT), nebo hemaglutinačně-inhibičního testu (HIT). V případech předchozí expozice jiným flavivirům, včetně očkování proti žluté zimnici nebo japonské encefalidě, může falešně pozitivní nález zkříženě reagujících protilátek odhalit průkaz KE specifického imunoglobulinu G. U takových případů je ke zjištění imunity zapotřebí vysoce specifický VNT.

Onemocnění klíšťovou encefalitidou

Po inkubační době 2-28 dnů (nejčastěji 7-14 dnů) následuje období 1-8 dnů nespecifických projevů a potíží jako je únava, bolest hlavy a celková slabost, obvykle provázená subfebriliemi ≥ 38 °C. Po bezpříznakovém intervalu 1-20 dnů dojde asi u třetiny nemocných k druhé fázi nemoci. Pro ni je charakteristická horečka často převyšující 40 °C a známky postižení CNS v podobě meningitidy, encefalitidy (zvláště ataxie mozečku), myelitidy, nebo radikulitidy. U pacientů

s encefalitou může vzniknout stupor a dysfunkce pyramidálního traktu, nebo obrny, nejčastěji svalů pažního pletence. Až u 40 % případů encefalidity dojde k trvalému poškození CNS, včetně různých neuropsychiatrických a kognitivních potíží, které jsou charakteristickými projevy postencefalitického syndromu. U KE není specifické terapie.

Porovnání klinického obrazu naznačuje souvislost závažnosti nemoci se subtypem viru KE, který nemoc způsobil. Dálněvýchodní subtyp viru vyvolává těžší průběh nemoci než evropský subtyp, zatímco průběh nemoci působené sibiřským subtypem odpovídá středu mezi těmito krajnostmi. Hlášená letalita je u KE vyvolané dálněvýchodním subtypem viru ≥ 20 %, sibiřským subtypem 6-8 % a evropským subtypem 1-2 %. Onemocnění po infekci dálněvýchodním subtypem viru KE může provázet fatální hemorragická horečka. Po nákaze nejčastěji sibiřským subtypem viru vzácně dochází k chronickému onemocnění s typicky pomalou progresí za 6 a více měsíců, postihujícímu i děti. Část těchto odlišností však může souviset s odlišnými hledisky volby pacientů a dostupnosti lékařské péče, také s rozdíly věku pacienta v době expozice viru.

Vakcíny proti klíšťové encefalitidě

Prvá vakcína proti viru KE byla vyvinuta roku 1937 v dřívějším SSSR, kde epidemie KE (tehdy nazývané „ruská jaro-letní encefalitis“) byly závažným zdravotnickým problémem. Prvá generace vakcíny, odvozená z mozku myší, byla účinná, ale měla časté vedlejší nežádoucí reakce. Modernější, méně reaktivní vakcíny jsou založeny na formalinem inaktivovaném viru, vyprodukovaném na buněčných kulturách. V současnosti jsou čtyři široce užívané vakcíny ověřené kvality: **FSME-Immun** a **Encepur** vyráběné v Rakousku a v Německu, využívající evropské kmene viru KE; **TBE-Moscow** vakcína a **EnceVir**, které vyrábí v Ruské federaci a jsou založeny na dálněvýchodních kmenech viru KE. Existuje také čínská vakcína, která je užívána v hraničních oblastech severní Číny. Detaily o složení, bezpečnosti, účinnosti a působení této čínské vakcíny nebyly v mezinárodních časopisech zveřejněny.

I když řada observačních studií ověřila účinnost vakcín, nebyla uskutečněna žádná kontrolovaná terénní studie, která by prokázala účinnost uvedených vakcín v ochraně před onemocněním KE. Bylo by však neetické takovou terénní studii účinnosti vakcín uskutečnit.

Imunogenita vakcín byla hodnocena testy ELISA, VNT nebo HIT. Jako náhradní ukazatel ochrany se obvykle užívá přítomnost cirkulujících protilátek v dohodnutém titru nebo vyšším (např. u VNT titr ≥ 10). Neexistují však cílené klinické studie, potvrzující takový předpoklad. Nelze také porovnávat imunogenitu jednotlivých vakcín, protože výrobci užívají různých testů a přímé srovnávání vakcín je zcela ojedinělé.

Rakouské a německé vakcíny

Charakteristika vakcíny	rakouské	německé
Název	FSME-Immun FSME-Immun Junior	Encepur-Adults Encepur-Children
Definice věku dětí	1 – 15 let	1 – 11 let
Licence od roku	1976	1994
Virus KE	kmen Neudörf evrop. subtypu	kmen K23
Stabilizátor vakcíny	lidský sérový albumin	sukróza
Množství antigenu v dávce	1,5 µg pro dospělé, 0,75 µg pro děti	
Produkce na fibroblastech kuřecích embryí, inaktivace formaldehydem, adjuvans aluminium hydroxid		
Vakcíny neobsahují polygelin nebo thiomersal, ve FSME-Immun jsou stopy formaldehydu, v Encepuru stopy gentamicinu, neomycinu a chlortetracyklinu.		
Poločas rozpadu při skladování v teplotě 2-8 °C je u obou vakcín 30 měsíců.		
Adjustovány jsou v předplněných stříkačkách pro intramuskulární aplikaci, každá stříkačka obsahuje 0,5 ml vakcíny pro dospělé, nebo 0,25 ml vakcíny pro děti.		
Základní očkování oběma vakcínami vyžaduje 3 dávky, podané v intervalech 1-3 měsíců mezi 1. a 2. dávkou a 5-12 měsíců mezi 2. a 3. dávkou FSME-Immun, nebo 9-12 měsíců u Encepuru.		
Zrychlené schéma očkování u FSME-Immun spočívá v aplikaci vakcíny ve dnech 0 a 14 s následnou třetí dávkou za 5-12 měsíců po 2. dávce.		
Zrychlené schéma očkování Encepurem spočívá v aplikaci vakcíny ve dnech 0 a 14 s následnou třetí dávkou za 9-12 měsíců po druhé dávce. Expresní schéma imunizace Encepurem představuje aplikace vakcíny ve dnech 0, 7 a 21, s následnou aplikací 4. dávky za 12-18 měsíců po třetí dávce..		
Přeočkování doporučují výrobci obou vakcín po 3 letech od dokončení základního očkování a podávání dalších posilujících dávek vakcín v pětiletých intervalech (u osob starších 50 let po 3-5 letech). V Rakousku doporučují přeočkování osob starších 60 let každé tři roky.		

Imunogenita a účinnost vakcín

Bylo publikováno několik studií o vzniku imunity po skončení základního očkování oběma vakcínami. Nedávný Cochrane-ho přehled shrnul údaje o sérokonverzi ze 12 terénních studií, včetně čtyř kontrolovaných studií s licencovanými vakcínami Encepur-Children, Encepur-Adults a s novou formulací FSME-Immun. V těchto čtyřech studiích sledovali celkem 5063 dětí a dospělých, z nichž od 92-100 % účastníků získali výsledky sérokonverze při vyšetření ELISA, VNT nebo HI testy. Výsledky po konvenčním (0, 28 a 300 den), nebo zrychleném (0, 7 a 21 den) schématu aplikace vakcín byly podobné. V další kontrolované studii s náhodným výběrem účastníků u >95 % ze 334 dětí našli po aplikaci 2 dávek Encepur-Children, nebo FSME-Junior, virus neutralizační protilátky v titrech ≥ 10 .

Není dost informací o vzniku imunity a účinnosti vakcinace v případech kdy doporučené intervaly mezi podáním dávek byly značně překročeny. Podle jedné studie přetrvávání imunitní paměti u osob neočkovaných podle výrobcem doporučeného očkovacího schématu měla většina z nich projevy primární imunizace (priming - dle rychlé anamnestické reakce protilátek na antigen KE), které přetrvávaly bez ohledu na dobu od aplikace poslední dávky vakcíny (tj. ≤ 20 let). Platilo to dokonce i pro osoby, které dříve dostaly jen jednu dávku vakcíny, nebo které po přeočkování byli séronegativní. Zdá se tedy, že intervaly mezi dvěma či třemi dávkami vakcíny nerozhodují o úspěchu dalšího

přeočkování. Na druhé straně však samotný průkaz primární imunizace též není dostatečným náhradním ukazatelem ochrany před nemocí.

Terénní studie efektu očkování v Rakousku během let 1994-2001 prokázaly, že podíl chráněných před onemocněním činil po aplikaci dvou dávek FSME-Immun 96,4-100 % a po aplikaci tří dávek byl 96-98,7 %. Obdobné studie v letech 2000-2006 prokázaly celkovou účinnost vakcín (převážně FSME-Immun) okolo 99 % u osob s doloženou aplikací ≥ 3 dávek vakcín, aplikovaných dle doporučeného schématu. Zkušenosti z Rakouska ukazují, že vysoká proočkovanosst současnými vakcínami může vést k mimořádnému poklesu incidence klíšťové encefalitídy.

Trvání povakcinační ochrany a potřeba přeočkování

Longitudinální studie ukazují, že pokles průměru geometrických titrů neutralizačních protilátek je největší v prvním roce po skončení základního očkování a v dalších letech se zmenšuje. Dlouhodobé sledování osob se základním očkováním a s jedním přeočkováním prokázalo, že ochrana trvá déle než předpokládaných pět let. Zdá se, že protilátky déle přetrvávají u osob, které byly aspoň jednou přeočkovány, než u osob majících jen základní očkování. Rychlost poklesu titrů protilátek nesouvisela s věkem očkovaných, ale u osob padesátiletých a starších přibývalo více séronegativních, protože starší osoby mají po přeočkování nižší titry protilátek.

Údaje z Rakouska svědčí o tom, že u více než 90 % očkovaných navodí přeočkovácí dávka ochrannou hladinu protilátek, která je stabilní po šest a více let a že k případnému prolomení imunity dochází bez ohledu na dobu od poslední dávky vakcíny. Další data z Rakouska ukázala, že u více než 90 % očkovaných přetrvávají titry po osm a více let od poslední bústř dávky. Podobné údaje pro základní očkování chybí, ale nejsou ani zprávy opravňující k obavě z velkého poklesu titrů protilátek. Nebyla určena formální hranice ochranného titru protilátek.

Protože prodlužování intervalů mezi přeočkovacími dávkami vakcíny může vést ke snížení nákladů na očkování a zvýšit ochotu dát se očkovat došlo v některých zemích k revizi doporučovaných intervalů pro přeočkování. Dnes pouze Švýcarsko doporučuje desetiletý interval mezi skončením základního očkování a prvním přeočkováním, stejně jako další přeočkování v desetiletých intervalech.

Bezpečnost Encepuru a FSME-Immun

Po očkování šaržemi FSME-Immun a Encepuru, vyrobenými před rokem 2001, byly nežádoucí povakcinační reakce poměrně časté. V tomto ohledu jsou současné šarže mnohem lepší a obě vakcíny jsou pokládány za bezpečné.

Výše zmíněný Cochrane-ho přehled sumarizuje bezpečnost data čtyř náhodných kontrolovaných studií s vakcínami Encepur-Children, Encepur-Adults a novými šaržemi FSME-Immun. Do těchto čtyř studií bylo zařazeno

celkem 5063 dětí a dospělých. I když podle hlášení byly nežádoucí reakce u obvyklé (krátkodobé zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce u ≤ 45 % očkovaných a horečky ≥ 38 °C až u 5-6 %), žádná z těchto reakcí nebyla závažná nebo život ohrožující. V kontrolované multicentrické studii s náhodným výběrem 354 dětí ve věku 1-11 let zjistili, že jak vakcína FSME-Junior, tak Encepur-Children byla dobře snášena a obě měly srovnatelný bezpečnostní profil; nebyly hlášeny žádné závažné povakcinační nežádoucí reakce. V podobné studii u 303 dětí ve věku 1-11 let byl výskyt celkových reakcí po obou vakcínách podobně nízký.

Nežádoucí reakce po bústř dávkách vakcín sledovali u dospělých ve věku 18-67 let, kteří měli základní očkování dvěma dávkami FSME-Immun nebo Encepur-Adults a dostali jako 3. dávku vakcínu FSME-Immun. Nežádoucí reakce po této třetí dávce, aplikované o 3 roky později, byly převážně lehké a málo početné. V jiné studii všichni očkovaní dobře tolerovali podání bústř-dávky Encepuru za 3 roky po aplikaci první bústř-dávky.

Postmarketingové studie potvrdily, že po podání těchto vakcín nedochází k závažným nežádoucím reakcím. V jedné sentinelové studii z roku 2002 byly hlášeny nežádoucí reakce po podání 25 905 dávek Encepuru a FSME-Immun u 0,41 % případů. Nejčastěji se jednalo o horečky do 40 °C, lokální reakci a bolest v místě vpichu vakcíny. V jiné postmarketingové studii nebylo po distribuci více jak 5 milionů dávek vakcín zjištěno žádné bezpečnostní riziko. Nebyly hlášeny případy zhoršení imunogenity nebo bezpečnosti při současné aplikaci rakouských nebo německých vakcín s jinými vakcínami, např. u cestovatelů.

Ruské vakcíny

V Ruské federaci jsou vyráběny dvě vakcíny. Vakcína TBE-Moscow byla schválena k očkování dospělých roku 1982. Po vylepšení purifikačních postupů bylo r. 1999 povoleno očkovat s ní i děti ve věku ≥ 3 roky. Od roku 1982 bylo vakcínou TBE-Moscow očkováno v Ruské federaci a v okolních státech více jak 25 milionů osob. EnceVir byl v Ruské federaci licencován roku 2001 a je také schválen k očkování pětiletých a starších dětí.

Lyofilizovaná vakcína TBE-Moscow je založena na kmenu Sofjin dálněvýchodního subtypu viru KE. Po pasážování na myškách je virus dále množen na buňkách kuřecích embryí. Namnožený virus je inaktivován formalínem, po filtraci je koncentrován a ošetřen protamin sulfátem a stabilizován přídatkem lidského sérového albuminu (500 μ g/dávku), želatiny a sacharózy. Jedna dávka vakcíny obsahuje 0,50-0,75 μ g virového proteinu, imunogenita je ověřována dle stanovených předpisů. Před aplikací se přidává k lyofilizátu restitující roztok obsahující aluminium hydroxid jako adjuvans.

Vakcína EnceVir, vycházející z kmene 205 dálněvýchodního subtypu viru, je vyráběna obdobně jako vakcína TBE-Moscow. Koncentrace virového proteinu v jedné dávce je 1,5-2,5 μ g, jako adjuvans je užito aluminium hydroxidu. Vakcína obsahuje jako stabilizátor lidský sérový albumin (250 μ g na

dávku), není lyofilizovaná. Při výrobě je užito kanamycinu. Ve finálním výrobku mohou být stopy protamin sulfátu.

Výrobní postupy obou vakcín odpovídají požadavkům SZO a jsou kontrolovány státem. Jsou-li skladovány při 2-8 °C má EnceVir expiraci 2 roky a TBE-Moscow 3 roky. Obě vakcíny jsou při teplotě 9-25 °C stabilní po 2 dny.

Očkování dětí mladších tří let těmito vakcínami není schváleno. Všichni ostatní dostávají i.m. 0,5 ml vakcíny. Výrobce TBE-Moscow doporučuje jako standardní schéma základního očkování 2 dávky vakcíny podané v intervalu 1-7 měsíců. Výrobce EnceViru doporučuje dvě dávky v intervalu 5-7 měsíců. Pro EnceVir existuje schéma urychleného očkování v naléhavých případech: po první dávce je druhá podána za 1-2 měsíce. Vždy jde třeba přeočkování za rok po druhé dávce, další přeočkování je doporučováno v tříletých intervalech.

Imunogenita a účinnost ruských vakcín

Imunogenita TBE-Moscow a FSME-Immun byla pomocí HIT porovnávána u dětí ve věku 7-17 let. Z 4 týdnů po aplikaci druhé dávky došlo k sérokonverzi u 91,5 % očkovaných TBE-Moscow a u 98,7 % očkovaných FSME-Immun. V letech 2001-2002 byly provedeny srovnávací studie imunogenity TBE-Moscow a EnceViru. Pomocí HIT stanovili imunitní odpověď po dvou dávkách TBE-Moscow nebo EnceViru u 200 dospělých osob, z nichž polovina dostala druhou dávku po 2 měsících a druhá polovina po 5 měsících. Po podání TBE-Moscow mělo HI protilátky v titrech $\geq 1:80$ 84% osob, kterým byla druhá dávka aplikovaná po dvou měsících a u 93 % osob, které dostaly druhou dávku po pěti měsících. U očkovaných EnceVirem byly stejné titry protilátek zjištěny u 82 % očkovaných druhou dávkou za 2 měsíce a u 89 % osob očkovaných druhou dávkou po 5 měsících.

Hromadný očkovací program byl zahájen roku 1996 ve Sverdlovské oblasti. Ukázalo se, že ruské vakcíny jsou velmi účinné. Do roku 2005 dostalo tři dávky vakcíny, většinou TBE-Moscow, 2,7 milionu osob. Proočkovanost stoupla ze 35 % na počátku programu na 55 % v roce 2000 a na 72 % v roce 2006. Porovnání počtu KE u očkovaných a neočkovaných naznačilo, že účinnost ve všech věkových skupinách očkovaných stoupla ze 62 % v roce 2000 na 89 % v roce 2006. Tento vzestup může být zčásti důsledkem zavedení přísnějších diagnostických kritérií. Po zavedení rutinní vakcinace dětí v krasnojarském regionu klesla incidence KE u dětí ze 48,5 v roce 1995 na 6,3 v roce 2003.

Sledování velkého počtu osob se základním očkováním třemi dávkami EnceViru ukázalo, že vysoké titry protilátek u nich přetrvávají ≥ 3 roky.

Bezpečnost vakcín TBE-Moscow a EnceVir

Nebyly publikovány velké kontrolované studie bezpečnosti těchto vakcín. Menší studie, sledující celkové a místní nežádoucí reakce, naznačují nevelkou reaktogenitu a chybění významných rozdílů mezi vakcínami. Ale v letech 2010 a 2011 některé šarže EnceViru vyvolaly, zejména u dětí, častější (u ≤ 19 %

očkovančů) vysoké horečky a alergické reakce. Tyto šarže byly výrobcem staženy z oběhu a z tohoto důvodu se nedoporučuje EnceVir k očkování dětí ve věku 3-17 let. Vyvíjí se vakcína pro děti obsahující poloviční množství antigenu které je v dávce pro dospělé.

Nic nesvědčí pro zhoršení imunogenity nebo bezpečnosti ruských vakcín při současné aplikaci jiných očkovacích látek (např. u cestovatelů), ale nezaujatých publikací na toto téma je málo.

Zkřížená ochrana po aplikaci současných vakcín

Je jen málo klinických pozorování, které by dokládaly, že rakouské a německé vakcíny navozují imunitu nejen proti homolognímu subtypu viru KE, ale také proti dálnévýchodnímu a sibiřskému subtypu viru. Vyvolání zkřížené ochrany je vzhledem ke genetické a antigenní podobnosti těchto subtypů, ale i vzhledem k výsledkům laboratorních studií, pravděpodobné. Očkování dospělých Encepurem vyvolává protilátky s velkou neutralizační kapacitou proti západním a dálnévýchodním subtypům viru KE. Podobně všechny čtyři vakcíny navozují neutralizační protilátky proti dálnévýchodnímu subtypu viru. Navíc v nedávné studii vyšetřovali séra osob očkovaných FSME-Immun a zjistili, že obsahovala stejné titry neutralizačních protilátek proti evropskému, dálnévýchodnímu a sibiřskému subtypu viru KE. Dalším podpůrným nálezem zkřížené ochrany jsou výsledky preklinických studií, které ukázaly, že myši očkované vakcínou s evropským subtypem viru byly chráněny před letálními dávkami různých na východě izolovaných kmenů viru KE.

Několik studií prokázalo, že současné vakcíny jsou navzájem zastupitelné.

Kontraindikace a upozornění

Byť jsou současné licencované vakcíny produkovány na buňkách kuřecích embryí nepovažuje se lehká alergie na vaječnou bílkovinu za kontraindikaci.

Vznik imunity může být výrazně oslaben u osob s imunosupresivní terapií. V těchto případech by měla být protilátková odpověď sérologicky ověřena a podle potřeby by měla být podána další dávka vakcíny. Zpravidla by měla být vakcinace odložena u pacientů s horečkou nad 38,5 °C, nebo s jinými známkami závažného onemocnění. Očkovány by měly být těhotné ženy, kterým žijí v oblasti s vysokou incidencí KE (>5 případů/100 000 obyvatel za rok). V místech s menší incidencí (<5 případů/100 000 obyvatel za rok) je třeba zvážit riziko a přínos očkování. Např. lékař by měl posoudit, zda se těhotná žena podílí na činnostech v prostředí s vyšším rizikem nákazy KE.

Osoby, které byly ve styku s jinými flaviviry než je virus KE, mohou mít zkříženě reagující protilátky, interferující s protilátkovou odpovědí na vakcínu proti KE. Protilátky proti viru KE mohou interferovat se sérologickou reakcí na podání vakcíny proti japonské encefalitidě.

Poexpoziční profylaxe

Lze předpokládat, že očkování až po přísátí klíštěte nenavodí ochranu před začátkem nemoci. Také s ohledem na teoretické riziko případného zhoršení průběhu infekce se u osob dosud neočkovaných proti KE nedoporučuje poexpoziční profylaxe KE.

V západní Evropě někdy používaná aplikace hyperimunního imunoglobulinu s vysokou koncentrací protilátek proti viru KE neměla při poexpoziční profylaxi žádoucí efekt a není nadále doporučována. Naopak nedávný přehled ruských pokusů s imunoglobuliny ukázal, že časné podání ruských imunoglobulinových preparátů má určitý ochranný efekt.

Analýza účinnosti podle vynaložených nákladů

V oblastech s vysokou prevalencí KE působí nemoc vysoké ztráty jak pro jednotlivce, tak pro celou společnost, zvláště při častých dlouho trvajících neurologických poškozeních. Očkovací akce v Rakousku během let 1991-2000 ušetřily odhadem částku odpovídající 80 milionům USD díky tomu, že se snížily náklady na péči o pacienty, poklesly ztráty produktivity a výdaje na předčasné důchody. Nebyla publikovaná obdobná novější analýza. Předpokládá se však, že výsledky analýzy značně ovlivňuje cena vakcíny a výběr cílové populace pro očkování.

Směrnice SZO k aplikaci vakcín proti KE

Očkování je nejlepší ochranou před klíšťovou encefalitidou. Dvě vakcíny vyráběné v Rakousku a Německu jsou považované za bezpečné a účinné u osob ve věku jednoho a více roků. V Ruské federaci dvě vyráběné vakcíny jsou také pokládány za bezpečné a účinné u tříletých a starších osob i když dokladů o tom je méně. Zdá se, že současné vakcíny chrání proti všem subtypům viru KE, které cirkulují v endemických oblastech Asie a Evropy.

Protože incidence KE může být v různých oblastech značně odlišná měla by strategie očkování obyvatelstva vycházet z hodnocení rizika v zemi, oblasti, nebo v okrese a měla by odpovídat lokální endemické situaci. Rozhodnutí o nejvhodnějším preventivním opatření by mělo proto vycházet z hlášených údajů incidence KE v daném prostředí. Také má být přihlédnuto k výsledku rozboru nákladů a přínosu plánovaného rozsahu očkování.

V oblastech s vysokou endemicitou KE, tj. tam, kde průměrná incidence KE před zahájením očkování činila ročně ≥ 5 případů/100 000 obyvatel, a je tam velké individuální riziko infekce, doporučuje SZO nabídnout očkování všem věkovým skupinám obyvatel, včetně dětí. Očkování proti KE by podle epidemiologické situace mohlo být zařazeno do imunizačních programů v dané oblasti, či státu. Protože průběh

nemoci bývá těžší u osob starších 50-60 let je tato věková skupina zvláště vybízená k očkování.

V oblastech s nižší incidencí KE před zahájením očkování, tj. roční průměrná incidence za období 5 let je $\leq 5/100\ 000$, nebo výskyt KE je omezen na určité lokality či některé činnosti v přírodě, mělo by být očkování cíleno na osoby v nejohroženějších skupinách.

Cestujícím z neendemických do endemických oblastí KE by mělo být nabídnuto očkování pokud jejich návštěva bude spojena s častou či s intenzivní činností v přírodě.

Základní očkování proti KE sestává ze série tří dávek vakcíny. Osoby s delším pobytem v riziku nákazy by mohly dostat další ≥ 1 posilující dávku. Příslušné státní orgány vyberou z možných schémat intervalů a postupů ten nejoptimálnější pro programy na úrovni jejich státu, oblastí, nebo lokalit.

U vakcín vyrobených v Rakousku nebo v Německu se doporučuje dodržet interval mezi 1. a 2. dávkou v délce 1-3 měsíců a mezi 2. a 3. dávkou interval 5-12 měsíců. Je-li třeba rychlé ochrany, například před odjezdem do endemické oblasti KE, může být interval mezi 1. a 2. dávkou vakcíny zkrácen na 1-2 týdny.

Je jen málo poznatků o trvání ochrany po skončení základního očkování třemi dávkami vakcíny a o potřebě posilujících dávek a o intervalu mezi nimi. I když mnohé nasvědčuje tomu, že intervaly mohou být mnohem delší než jaké doporučují výrobci vakcín, zatím není dost důkazů pro konečné stanovení optimální frekvence a počtu posilujících dávek. Proto než bude dostatek podkladů k definitivnímu rozhodnutí mělo by se postupovat podle dosud doporučovaného postupu, který zohledňuje místní epidemiologickou situaci a platné předpisy.

U zdravých osob mladších 50 let se obvykle doporučuje přeočkování po 3-5 letech, ač v některých endemických oblastech, jako je Švýcarsko, dnes přeočkovávají až po 10 a více letech.

Protože onemocnění KE bývá těžší a imunitní odpověď na očkování slabší u osob 50-60letých a starších, může být rozumnější, než bude více informací, ponechat u těchto osob intervaly přeočkování po 3-5 letech.

U vakcín vyráběných v Ruské federaci je doporučen interval mezi 1. a 2. dávkou jeden až sedm měsíců a mezi 2. a 3. dávkou interval 12 měsíců. Přeočkování osob stále pobývajících v riziku KE se doporučuje každé 3 roky. Dokud nebude více informací o trvání ochrany po očkování ruskými vakcínami měl by se tento interval dodržovat.

Bez ohledu na velikost prodloužení intervalu mezi dávkami není třeba opakovat předchozí dávky vakcíny.

I když nic nesevědčí o jakékoli interferenci mezi současnými vakcínami proti KE a jinými současně podávanými vakcínami, je třeba tuto možnost ověřit patřičnými studii. Navíc je třeba získat víc informací o imunitní odpovědi na KE vakcínu u osob, které byly dříve očkované proti žluté zimnici, nebo proti japonské encefalitidě.

Nedoporučuje se zahájit očkování až po přísátí klíštěte. Podání specifického imunoglobulinu v rámci pasivní poexpoziční profylaxe není v západní Evropě doporučeno, ale v Ruské federaci se někdy používá.

Nedostatek důležitých faktů brzdí zpracování specifitějších směrnic pro kontrolu KE. Zejména je třeba objasnit potřebu a načasování přeočkování. Státy jsou vybízeny k hodnocení efektu, ekonomiky očkování a používaných očkovacích schémat.

Pro charakteristiku epidemiologie KE, hodnocení škod působených touto nemocí, pro identifikaci vysoce rizikových oblastí a míst s novou aktivizací KE, stejně jako pro dokumentování významu kontrolních opatření má zásadní význam surveillance KE. Je třeba standardizovat klinickou definici onemocnění a jeho signalizace, stejně jako sledování případných dlouhodobých následků po prožití KE. Podobně je nutné mít standardní reagenty, které umožní porovnávat výsledky vyšetření v různých laboratořích.

Ve všech endemických oblastech by měly být snadno dostupné informace o nemoci, jejím přenašeči a o cestách přenosu, ale také o možných preventivních opatřeních. Měly by být například ve školách, v čekárnách u lékařů, nebo na turistických prospektech.

Poznámka překladatele:

I když je KE častým tématem různých zpráv i statí v odborných časopisech obsahuje toto stanovisko SZO užitečný soubor informací, navíc aktuálně podložených ověřenými fakty. Proto jsem je vybral mezi Studijní materiály. Překvapilo mne však, že mezi vyjmenovanými státy s vyšším rizikem nákazy KE chybí Česká republika, byť všechny sousedící státy uvedeny jsou. Je to opomenutí, nebo jsme na tom pořád ještě dobře ?