

Proč je vhodné očkování proti klíšťové meningoencefalitidě?

Jiří Havlík

Emeritní profesor, 1. infekční klinika 2. LF UK, FN Na Bulovce, Praha

Klíšťová encefalitida byla do čtyřicátých let minulého století neznámou nemocí. Z přírodních ohnisek ve střední Evropě se však rozšířila téměř do všech zemí kontinentu a každý rok je hlášeno kolem 10 000 těchto onemocnění. Tři subtypy viru jsou sice imunologicky téměř shodné, ale klinicky probíhá nákaza šířená klíštětem *Ixodes ricinus* mnohem benigněji než infekce šířená na Sibiři a Dálném východě klíštětem *Ixodes scapularis*. Rozhodující prevencí před nákazou je očkování inaktivovanou vakcínou, které je bezpečné a účinné. Proočkovanost obyvatel České republiky je však velmi nízká, proto jsou zde každý rok stovky onemocnění, zatím co v sousedním Rakousku je očkováno podle dostupných statistik 87–89 % populace, ale také jen desítky případů meningoencefalitid ročně.

Klíčová slova: virus KME, klíšata, vakcína atenuovaná, vakcína inaktivovaná.

Why is vaccination against tick-borne meningoencephalitis suitable?

Until the 1940s, tick-borne encephalitis had been unknown. However, it has spread from natural reservoirs in Central Europe to nearly all countries of the continent and about ten thousand cases of the disease are reported annually. The three virus subtypes are nearly identical immunologically but, clinically, the course of the infection spread by *Ixodes ricinus* ticks is much more benign than that of infections transmitted by *Ixodes scapularis* ticks in Siberia and Far East. The ultimate prevention from the infection is immunization with an inactivated vaccine that is safe and effective. However, the vaccination rate in the population of the Czech Republic is very low; therefore, hundreds of cases of the disease occur here whereas in neighbouring Austria where more than 90 % of the population are vaccinated, only tens of cases of meningoencephalitis occur annually.

Key words: tick-borne meningoencephalitis virus, ticks, attenuated vaccine, inactivated vaccine.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(1): 34–37

Historie nemoci a jejího původce

Ještě před 100 lety nebyla v Evropě známa žádná lidská onemocnění mozku a mozkových plen, jejichž původce by byl přenášen klíšaty. Jen od začátku 20. století se ve Skotsku vyskytovala u ovcí encefalitida označovaná „looping ill“ podle hlavních příznaků, což byly točivé poskoky. Z mozku uhynulých ovcí byl v roce 1929 izolován virus, který byl pojmenován podobně jako onemocnění „looping ill“. Ojediněle docházelo i u pasáků ovcí k lidským nákazám tímto virem a šlo o příznivě probíhající serózní meningitidy. Teprve na začátku třicátých let minulého století byla v Rakousku z lesnaté oblasti jižně od Vídně publikována Schneiderem (1) první informace o epidemii benigních serózních meningitid, kdy infekce byla patrně způsobena přisátím klíšete. V roce 1932 byly hlášeny ze Sibiřské tajgy těžce i smrtelně probíhající encefalitidy způsobené virem, který v roce 1937 izoloval Zilber se spol. jednak z mozku zemřelých, jednak z klíšat *Ixodes persulcatus*. Nemoc byla označena jako jaro-letní encefalitida. Jak v Rakousku, tak v bývalém Sovětském Svazu šlo až do skončení druhé světové války o ojedinělý výskyt různě závažně probíhajících meningoencefalitid. Teprve po roce 1945 došlo z neobjasněných důvodů ve střední Evropě (Československo, Rakousko, Bavorsko)

k rychlému a značnému rozšíření virových meningoencefalitid a anamnesticky bylo ověřeno, že k naze dochází po přisátí klíšete *Ixodes ricinus*. V té době docházelo v uvedených zemích ke stovkám takových onemocnění. Virus klíšťové meningoencefalitidy (dále KME) byl prvně vykulitován a izolován na myších mozcích Galliou se spol. z klíšat z oblastí Berouna, Strakonice a Vyškova. Došlo také k první laboratorní naze tímto virem, což bylo v Časopise lékařů českých publikováno v roce 1947 (2). Z rakouských klíšat byl shodný virus izolován holandskými autory v roce 1954 (3). Onemocnění KME bylo již tehdy na našem území časté (graf 1), proto bylo označeno jako československá klíšťová meningoencefalitida. Když v pozdějších letech se prokázaly tyto infekce v dalších zemích, byl název změněn na „evropská klíšťová meningoencefalitida“. Ovšem virus KME a onemocnění, která způsobuje, se vyskytuje i v mírném pásmu Asie až po severní Japonsko, proto se nyní používá pouze označení „klíšťová meningoencefalitida“. V současné době je ročně hlášeno kolem 10 000 onemocnění KME téměř ze všech evropských zemí – zatím s výjimkou států na Pyrenejském poloostrově, Velké Británii, Irsku, Holandsku a Řecku. V České republice je ročně hlášeno 500, ale i 1 000 onemocnění ročně, což je vedle

Ruské federace a některých baltických republik nejvyšší výskyt v Evropě.

Koloběh viru v přírodních ohniscích

Bylo prokázáno, že k naze virem KME dochází v přírodě u mnoha živočichů – savců, plazů i ptáků, ale i některých domácích zvířat – u nichž dojde k různě dlouhé virémii, ale infekce je ve směr bezpříznaková (4). Reservoárem nákazy jsou především rychle se množící drobní hlodavci žijící na okrajích lesů, na mýtinách a v křoví podél luk. V alpských lesích byla zjištěna infikovaná klíšata *Ixodes ricinus* až do výše 1 300 m, také u nás byl již prokázán výskyt těchto klíšat v nadmořských výškách nad 1 000 m.

Na drobných hlodavcích sají infikovanou krev v době virémie všechna vývojová stadia klíšat, která jsou pak celoživotně nosiči viru. Člověk je konečným článkem šíření nákazy – nakazí ho krev sající infikované klíšete, ale k dalším nákazám od nemocného člověka již nedochází. Koloběh viru KME v přírodním ohnisku probíhá zpravidla tak, že první vývojové stadium klíšat – bezpohlavní larva – se nakazí sáním krve od infikovaných drobných živočichů. Infekce pak přetrvává i v dalších vývojových stadiích klíšete, tedy v nymfách i po hlavně vyspělých dospělých jde o transstadální přenos nákazy z jednoho vývojového stadia do

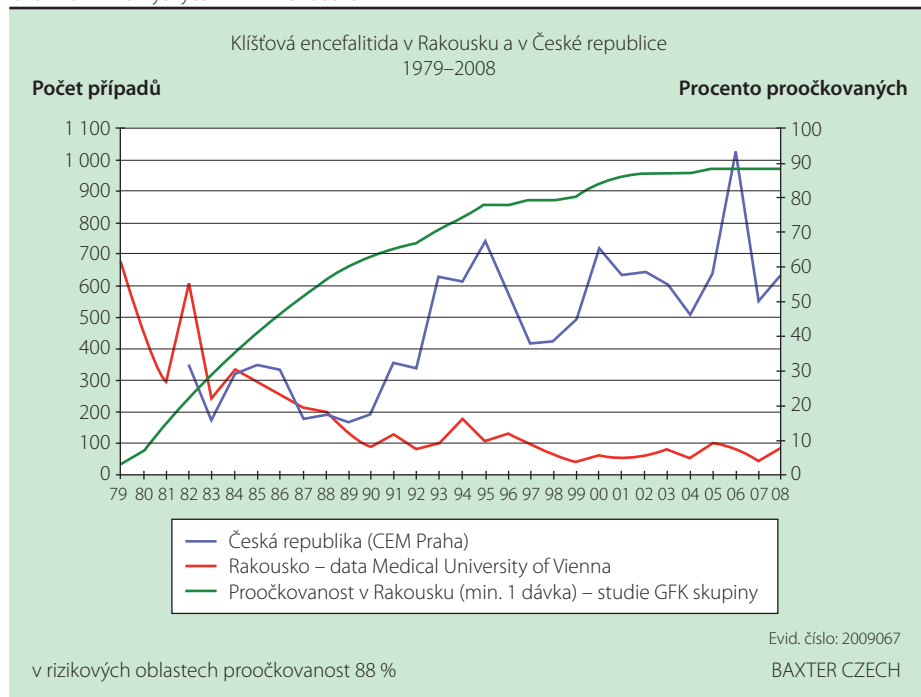
druhého. Infikovaná nymfa sáním krve přenese nákazu na dosud zdravé lesní živočichy a cyklus se opakuje. Každé z vývojových stádií – u dospělců jen samičky – sají krev jen jednou, po nasátí odpadnou na zem a pod listím dochází během měsíců k jejich další přeměně. Infikovaná samička klíštěte po kopulaci snáší i několik tisíc vajec, z nichž asi jedno procento může být transovariálně infikováno, tzv. transovariální přenos nákazy. Díky nepříznivým vnějším vlivům a predátorům z uvedeného velkého počtu vajec se vyvine v dospělé jen jedna tisícina, tedy asi pět dospělých klíšťat (graf 2). Studium virů KME z různých oblastí jejich výskytu odhalilo, že mezi nimi jsou některé genetické rozdíly (5). Tak kromě viru looping ill, se odlišují subtypy viru KME evropské-západní (přenáší je klíště *Ixodes ricinus*), sibiřské a dálnévýchodní, které přenáší klíště *Ixodes scapularis*. Všechny uvedené subtypy jsou značně příbuzné, i když způsobují různé závažné formy nemoci. Subtyp evropský je původcem mírně až středně těžce probíhajících onemocnění s možnou úmrtností 0,5–3%. Směrem východním stoupá závažnost infekce a jaro-letní encefalitidě podléhá 10–30% postižených a ti, kteří přežijí, mívají trvalé následky v podobě chabých paréz či psychických poruch. Virus KME je ničen teplotou nad 60°C, ale dobře snáší i značně kyselé pH. Při infekci koz, ovcí i krav virus z krve ve viremické bázi proniká do mléka a po požití tepelně nezpracovaných mléčných produktů (nepasterizované mléko, tvaroh, mladé sýry), může dojít k naze KME perorální cestou. U všech subtypů je prakticky shodný povrchový glykoprotein E, který je zodpovědný za tvorbu protilátek. Proto očkovací látky proti KME chrání proti infekcím kterýmkoliv subtypem viru (6).

Vývoj vakcín proti KME

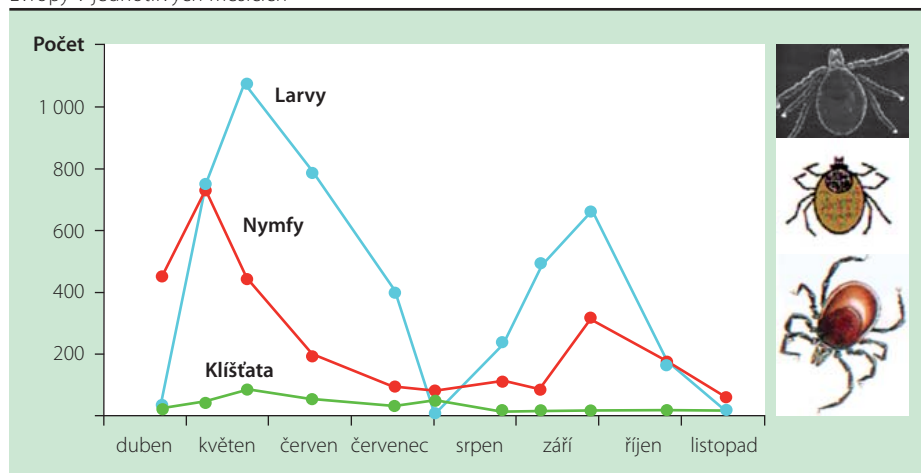
Vzhledem k častosti onemocnění KME a jeho závažnosti začaly krátce po poznání původce nákazy pokusy o výrobu ochranných vakcín. V bývalém SSSR byla v roce 1941 Smorodincevem připravena ze sibiřského kmene KME atenuovaná vakcína, která měla chránit před nebezpečnou jaro-letní encefalitidou. Po její aplikaci se sice vytvářely protilátky, byly však četné závažné nežádoucí reakce, takže nenašla uplatnění. Jinou živou atenuovanou vakcínu připravil v roce 1959 Iljenko, ale ani ta se neosvědčila pro četné nežádoucí reakce (7). Virus KME se kultivoval na myších mozcích. Pokud by se z takového materiálu připravovala vakcína, obsahovala by zbytky mozkové tkáně, což může vést k život ohrožujícím demyelinizačním procesům.

Také v bývalé ČSSR se ve Vojenském zdravotním ústavu v letech 1960–1962 pracovalo

Graf 1. Křivka výskytu KME v Rakousku



Graf 2. Výskyt vývojových stádií klíštěte obecného (*Ixodes ricinus*) v endemických oblastech střední Evropy v jednotlivých měsících



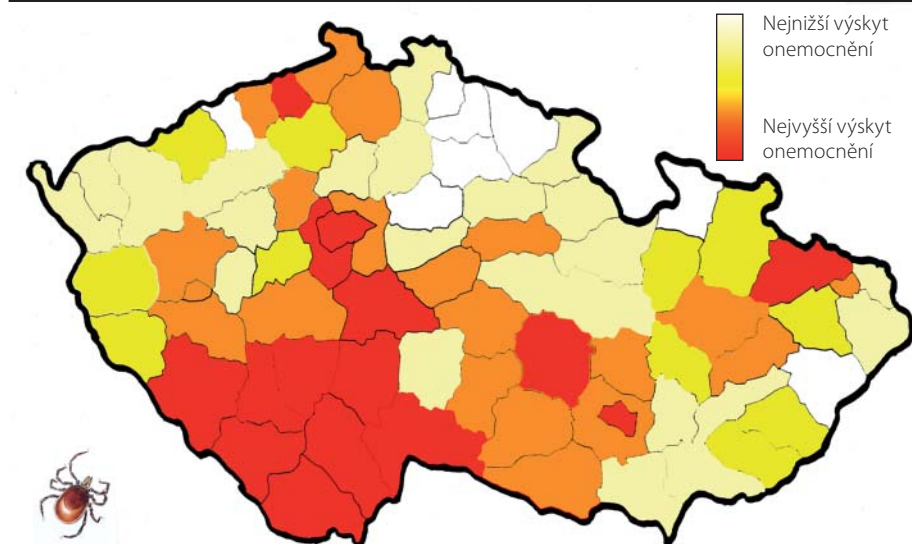
na výrobě vakcíny proti KME. Českým virologům Danešovi a Bendovi se podařilo množit virus KME na buňkách kuřecího embrya bez cytopatogenního efektu. Opakovanými kultivacemi byly odstraněny stopy původního inokula z myších mozků. Podařilo se jim takto připravit neškodnou vakcínu chránící před KME, která se však pro nedostatečný zájem nedostala do výroby (7). Podle výrobního postupu uvedených našich autorů připravil zakrátko Semjonov vakcínu v SSSR a bylo jí s úspěchem očkováno několik milionů osob na Sibiři. Mezi lety 1960 až 1970 bylo v Rakousku každý rok hlášeno i přes 700 onemocnění KME. Aby se zvrátil tento nepříznivý stav, připravil Kunz s Hofmannem (8) ve virologickém ústavu ve Vídni projekt na výrobu očkovací látky. Z klíšťat z okolí obce Neudorf izolovali virus KME, který se dařilo množit na buňkách

kuřecích embryí. Po chromatografické purifikaci inaktivovali virus formalinem a jako adjuvans byl přidán hydroxid hlinitý. Protože v Rakousku nebylo možnost výroby vakcín, ve spolupráci s Keppiem z Research Establishment v Porton Down v Anglii, byla v roce 1973 připravena první malá série očkovací látky. Nejdříve se očkovali oba autoři a krátce poté 81 dobrovolníků (9). Vakcína byla podána v intervalech 0 a 28 dní bez nežádoucí reakce a za 14 dní po druhé dávce byl již zřetelný vzestup protilátek. Třetí dávka byla podána za 7–9 měsíců po druhé dávce a u 98% očkovaných došlo k výrazné sérokonverzi. V Rakousku v té době onemocněli KME především pracovníci v lesnictví. V letech 1974–1975 bylo pro uvedený úspěch již očkováno přes 30 000 osob především zaměstnanců v rizikových povoláních (9). Výrobu vakcíny

převzala od roku 1976 rakouská firma Immuno, kvalita očkovací látky byla v roce 1979 vylepšena purifikováním ultracentrifugací (10) k odstranění zbytků vaječné bílkoviny a vakcína začala být distribuována v Rakousku pod názvem FSME-IMMUN inject. V roce 1981 zahájilo rakouské ministerstvo zdravotnictví mohutnou propagační kampaň: v prvních 5–6 měsících roku byla vakcína zájemcům dodávána za sníženou cenu dle hrazenou pojišťovnami a pro pracovníky v rizikových povoláních byla zadarmo. Tato akce byla tak úspěšná, že proočkovanost rakouského obyvatelstva vzrostla z 6 % v roce 1980 na 86 % v roce 2001 (graf 1). Z těchto důvodů klesl počet onemocnění z mnoha stovek na desítky a zcela vymizela onemocnění dětí. Základní očkování znamená 3 injekce ve stanovených intervalech – vakcinace se může zahájit kdykoliv během roku, ovšem nejvýhodnější je začít s očkováním v zimních měsících, aby očkovanec byl chráněn před nákazou již od začátku aktivity klíštět. V současné době vakcínu IMMUN-Inject vyrábí firma Baxter jednak pro dospělé, jednak formu Junior pro děti ve věku 1–15 let. Vakcíny jsou ve formě předplněných injekcí a pro dospělé obsahuje v 0,5 ml 2,4 µg formaldehydem inaktivovaného antigenu, adjuvans 1 mg Al (OH)₃ a jako stabilizátor 1 mg lidského albuminu. Ve vakcíně Junior je v 0,25 ml dávka poloviční. Očkuje se do deltového svalu, u malých dětí do přední strany stehna, a to při základním očkování v den 0, druhá dávka za 2–3 měsíce a třetí za 5–12 měsíců po druhé dávce. Přeočkování je jednou dávkou za 3–5 let. Při urychleném očkování se vakcinuje v den 0, druhá dávka za 14 dní a třetí za 5–12 měsíců, poté každých 3–5 let jednou dávkou.

V roce 1989 připravili Klockmann se spolupracovníky (11) pro firmu Behringwerke (nyní Novartis) z kmene viru KME K 23 (získaného z klíštěte z okolí Karlsruhe) vakcínu ENCEPUR obdobným způsobem jako FSME. Původní vakcína obsahovala v 0,5 ml 1,5 µg antigenu, jako stabilizátor polygelin, ostatní součásti byly shodné jako v FSME a shodný je i časový postup při základním očkování. V roce 1994 byla v Německu licencována první pediatrická forma ENCEPURU pro děti od 1–11 let (v 0,25 ml je 0,75 µg antigenu) (12) a zkrátka poté i možnost urychleného očkování. Koncem devadesátých let došlo po aplikaci pediatrické vakcíny k několika alergickým reakcím, které byly přičítány polygelinu. Proto od roku 2001 nový ENCEPUR jak pro dospělé (13), tak i pediatrická forma (14) neobsahuje žádný stabilizátor. Základní očkování probíhá ve shodných časových intervalech jako při aplikaci FSME, ale pro urychlené očkování jsou doporučené intervaly dny 0, 7, 21 a přeočkování za 12–18 měsíců, pak každé 3–5

Obrázek 1. Výskyt klíšťové meningoencefalitidy v ČR



let. Ochranný efekt obou typů vakcín je shodný, proto při eventuálním nedostatku jednoho druhu vakcíny lze ji při základním očkování nebo přeočkování nahradit druhou.

Zkušenosti z Rakouska prokázaly, že očkování je rozhodujícím preventivním prostředkem k omezení výskytu KME. Při očkovacích akcích se zpravidla nejdříve očkují děti. V Rakousku před zavedením masivního očkování byl výskyt KME podobný v dětském věku a u dospělých. V současné době u dětí se tam KME prakticky nevyskytuje (9). I když v ČR je proočkovanost celé populace podle statistiky v roce 2008 je 18 % (s výraznými rozdíly v jednotlivých krajích 7–38 %), jen kolem 10 %, přeci je zřejmě nejvíce proočkována populace dětí, protože v posledních třech letech tvoří výskyt nemocných do 24 let pouze 20 % z nemocných, zatím co starších pacientů, kteří vesměs nebyli očkovaní je 80 % (15, 16). Úkolem Ministerstva zdravotnictví, televize, rozhlasu i tisku je tedy šíření informací o nebezpečnosti KME zvláště u dospělých a možnosti prevence této nemoci očkováním. Pokud v České republice nestoupne procento očkovaných dospělých osob, budou každoročně stovky nemocných, desítky dlouhodobě nebo i trvale poškozených, ale 3 i více zbytečných úmrtí na nemoc, které lze předejít očkováním. Zatím procento očkovaných v ČR zřejmě nepřibývá – k 30. 12. 2009 bylo podle ústního sdělení MUDr. Č. Beneše ze SZÚ podle neúplných hlášení již 815 onemocnění klíšťovou meningoencefalitidou.

Literatura

1. Schneider H. Über epidemische acute „Meningitis serosa“. Wien Klin Wchschr 1931; 44: 350–352.
2. Gallia F, Rampas J, Hollender L. Laboratorní infekce encefalitickým virem. Čas Lék Čes 1949; 88: 224–229.

3. Verlinde J, van Taugeren HAE, Pattyn SR, Rosenkranz A. Virus meningoencephalitis in Austria. 3. Pathogenetic and immunological properties of the virus. Bull WHO 1955; 12: 565–569.
4. Danielová V. Epidemiologie klíšťové encefalitidy. Zdrav noviny Diagnóza 2000; 5: 8.
5. Heinz FX. Molecular aspects of TBE virus research. Vaccine 2003; 21(1): 3–10.
6. Holzmann H, Vorobyova MS, Landyshenskaya IP, et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross protection between European and far Eastern serotypes. Vaccine 1992; 10: 345–349.
7. Daněk L. Vakcíny proti klíšťové meningoencefalitidě. Zdrav noviny Diagnóza 2000; 5: 9.
8. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience. Vaccine 2003; 21(1): 50–55.
9. Kunz C, Hofmann H, Stary A. Field studies with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine. Zbl Bact Orig A 1976; 243: 141–144.
10. Heinz FX, Kunz C, Fauma H. Preparation of highly purified vaccine against tick-borne encephalitis by continuous flow zonal centrifugation. J Med Virol 1980; 6: 213–221.
11. Bok H, Klockmann U, Juengst C, et al. A new vaccine against tick-borne encephalitis: initial trial in man including a dose-response study. Vaccine 1990; 8: 22–24.
12. Girsig OE, Rosenkranz G. Tick-borne encephalitis development of a pediatric vaccine. A controlled, randomised, double-blind and multicentre study. Vaccine 1996; 14: 1421–1428.
13. Beran J, Jilg W, Mach T, Banzhoff A. A clinical evolution of a polygelin-free TBE vaccine for adolescents and adults. Vaccine 2003; 21: 738–741.
14. Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK, et al. Safety, immunogenicity and tolerability of a pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabiliser. Vaccine 2003; 21: 3584–3592.
15. Havlík J. Klíšťová encefalitida a jak nákaze předejít. Postgraduální medicína 2006; 8(3): 926–929.
16. Havlík J. Vliv očkování na výskyt klíšťové meningoencefalitidy v České republice. Postgraduální medicína 2009; 11(6): 615–618.

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

1. infekční klinika 2. LF UK FN Na Bulovce
Taussigova 1170/5, 182 00 Praha 8
jiri.havlik@vakcinace.cz