

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

KLOPNI MENINGOENCEFALITIS V OTROŠTVU – CONSENSUS 2004*

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN CHILDHOOD – CONSENSUS 2004

*Ursula Kunze¹, Loreta Asokliene², Tagir Bektimirov³, Andreas Busse⁴, Vaclav Chmelik⁵,
Franz X. Heinz⁶, Volker Hingst⁷, Ferenc Kadar⁸, Reinhard Kaiser⁹, Peter Kimmig¹⁰,
Alenka Kraigher¹¹, Thomas Krech¹², Lars Linquist¹³, Irina Lucenko¹⁴, Vibeke Rosenfeldt¹⁵,
Maurizio Ruscio¹⁶, Birger Sandell¹⁷, Hans Salzer¹⁸, Franc Strle¹⁹, Jochen Süß²⁰, Kai Zilmer²¹,
Ingomar Mutz²²*

¹ Institute of Social Medicine, Medical University Vienna, Vienna, Austria; ² Center for Communicable Diseases, Prevention and Control, Vilnius, Lithuania; ³ Russia State Research Institute of Standardization and Control of Medical Biological Preparations, Moscow, Russia; ⁴ Tegernsee, Germany; ⁵ Hospital of Cseske Budejovice, Department for Infectious Diseases, Cseske Budejovice, Czech Republic; ⁶ Institute of Virology, Medical University Vienna, Vienna, Austria; ⁷ Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Erlangen, Germany; ⁸ Association of Pediatric GPS, Budapest, Hungary; ⁹ Department of Neurology, Municipal Hospital, Pforzheim, Germany; ¹⁰ Landesgesundheitsamt Baden Württemberg, Stuttgart, Germany; ¹¹ Center Institute of Public Health, Ljubljana, Slovenia; ¹² Institut für medizinische Labordiagnostik, Kreuzlingen, Switzerland; ¹³ Clinic of Infectious Diseases, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden; ¹⁴ Department of Epidemiology, Surveillance of Infectious Diseases, State Agency »Public Health Agency«, Vilnius, Lithuania; ¹⁵ Borneafdelingen Hvidore Hospital, Hvidore, Denmark; ¹⁶ San Daniele Hospital, Friuli, Italy; ¹⁷ Government of the Aland Island, Marienhamn, Finland; ¹⁸ Department of Pediatrics, Donauklinikum Tulln, Tulln, Austria; ¹⁹ University Medical Center, Ljubljana, Slovenia; ²⁰ Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Jena, Germany; ²¹ West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia; ²² Department of Pediatrics, General Hospital Leoben, Leoben, Austria

Ključne besede: klopni meningoencefalitis; otroštvo; preprečevanje bolezni; cepljenje; soglasje

Izveček - Klopni meningoencefalitis je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča flavivirus, katerega poglavitni prenašalci so klopi. Bolezen prizadene živčni sistem in opazni so štirje klinični znaki v različnih stopnjah: meningitis, meningoencefalitis, meningoencefalomielitis, meningoradikulonevritis. Klopni meningoencefalitis je bolezen, ki se jo da preprečiti in ki hitro postaja vedno večji javnozdravstveni problem v Evropi. Za zdaj vzročno zdravljenje še ni možno, na razpolago pa je učinkovito in varno cepljenje.

Na 6. srečanju Mednarodne znanstvene delovne skupine za klopni meningoencefalitis, kjer je bila glavna tema Klopni meningoencefalitis v otroštvu, je bilo sprejeto soglasje. V državah, kjer je klopni meningoencefalitis endemičen in se ga ne preprečuje z imunizacijo, se z njim okužijo tako otroci kot odrasli.

Na splošno je bolezen pri otrocih blažja, čeprav lahko pride do hude oblike in celo do trajnega poslabšanja kakovosti življenja zaradi neuropsiholoških posledic.

Zato je treba ponuditi imunizacijo vsem otrokom, ki živijo na endemičnih področjih ali pa tja potujejo.

Key words: tick-borne encephalitis; childhood; prevention; vaccination; consensus

Abstract – Tick-borne Encephalitis (TBE) is a communicable disease caused by a flavi-virus, ticks being the main vectors. The nervous system is affected, four clinical features of different severity are observed: meningitis, meningoencephalitis, meningoencephalomyelitis, meningoradikuloneuritis. TBE is a preventable disease, which is rapidly becoming a growing public health problem in Europe. So far no causal treatment is possible but an efficient, safe vaccination is available.

During the 6th meeting of the International Scientific Working Group on TBE with the main conference issue »Tick-borne encephalitis in childhood« an international consensus was achieved. In countries where TBE is endemic – and not prevented by immunization – both children and adults are affected. The disease in children is generally milder, although severe illness may occur and even lead to permanent impairment of the quality of life due to neuropsychological sequelae.

Therefore immunization should be offered to all children living in or traveling to endemic areas.

* Smernice so bile objavljene v reviji Wien Med Wochenschr 2004; 154(9-10): 1-4, ki nam je dovolila njihov ponatis v slovenščini.

Za sodelovanje pri organizaciji se uredništvo zahvaljuje ge. Nadj Ulrich.

6. SREČANJE MEDNARODNE ZNANSTVENE DELOVNE SKUPINE ZA KLOPNI MENINGOENCEFALITIS

Poročilo s konference

Klopni meningoencefalitis je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča flavivirus, katerega poglaviti prenašalci so klopi. Bolezen prizadene živčni sistem in opazni so najmanj štirje klinični znaki v različnih stopnjah: meningitis, meningoencefalitis, meningoencefalomielitis, meningoradikulonevritis. Klopni meningoencefalitis se lahko natančno diagnosticira samo s pomočjo laboratorijskih tehnik, saj klinični simptomi navadno niso specifični. Hospitalizacija lahko traja več dni ali mesecev; v nekaterih primerih je potrebno večletno zdravljenje in rehabilitacija.

Klopni meningoencefalitis je bolezen, ki se jo da preprečiti in ki hitro postaja vedno večji javnozdravstveni problem v Evropi in ostalih delih sveta. Za zdaj vzročno zdravljenje še ni možno. Za zagotovitev potrebne zaščite je zelo učinkovito in varno cepljenje, ki ga ljudje dobro prenašajo.

Vsako leto je v bolnišnice napotenih najmanj 10.000 bolnikov, okuženih z virusom klopnega meningoencefalitisa, vendar pa pojavnost te bolezni še vedno ni prepoznavna. Vzrok je v tem, da ima klopni meningoencefalitis podobne klinične znake, ki jih imajo številne druge vrste meningitisa in/ali meningoencefalitisa. Pojavnost klopnega meningoencefalitisa je podcenjena celo v državah, kjer bolezen poznajo. Po vsej verjetnosti še vedno obstajajo pokrajine v Evropi, kjer se bolezen pojavlja, a še vedno ni pravilno diagnosticirana.

Do nedavnega so mislili, da je klopni meningoencefalitis problem, ki se pojavlja omejeno na nekaj točno določenih endemičnih področjih, a to stališče so sedaj spremenili. Poleg tega pa vedno večja mobilnost in spremembe načina življenja ljudi povečujejo nevarnost okužbe tudi pri otrocih.

Podrobnosti s konference

Januarja 2004 je v Avstriji potekalo šesto srečanje Mednarodne znanstvene delovne skupine za klopni meningoencefalitis (razpredelnica 1). Glavna tema konference je bila »klopni meningoencefalitis v otroštvu«, njen cilj pa najti mednarodno soglasje.

Da bi lahko ocenili trenutno stanje klopnega meningoencefalitisa v otroštvu, je bilo najpomembnejše registriranje veljavnih epidemioloških podatkov v različnih evropskih državah.

V ta namen so strokovnjaki iz Avstrije, Češke, Estonije, Finske, Rusije, Slovenije, Švedske in Švice predstavili svoje epidemiološke podatke.

Epidemiologija klopnega meningoencefalitisa v otroštvu

Vsaka država je poročala o okuženih s klopnim meningoencefalitisom v otroštvu, najmanj pogosto se je bolezen pojavila pri otrocih, starih manj kot tri leta. Najmlajši otrok, ki je imel klopni meningoencefalitis s hudim kliničnim potekom in so ga uspešno ozdravili, je bil v Avstriji in je bil star 3,5 meseca (1). Z leti se bolezen pri otrocih pojavlja pogosteje. Iz različnih držav so poročali, da so se pri otrocih, starih od 0 do 14 let, vrednosti gibale med 4,8 % v Avstriji (1989-2000), kar je bila najnižja vrednost, in med 25,99 v ruski pokrajini Khabarovsk, kar je bila najvišja vrednost. Estonija in Avstrija sta navedeni kot primera v sliki 1 in sliki 2.

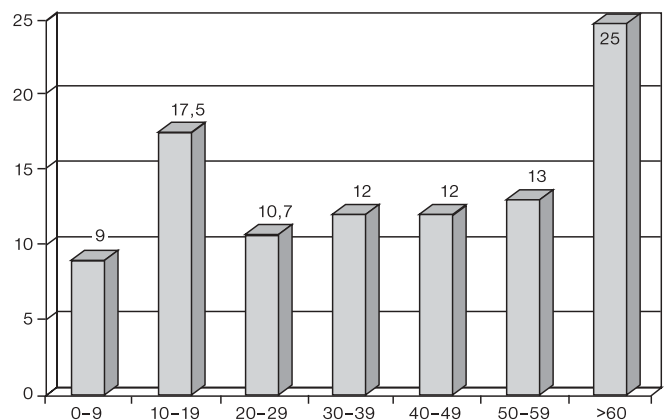
Pri vseh starostnih skupinah so bili fantje pogosteje okuženi kot dekleta (približno 60 % proti 40 %).

Razpr. 1. Mednarodna znanstvena delovna skupina za klopni meningoencefalitis.

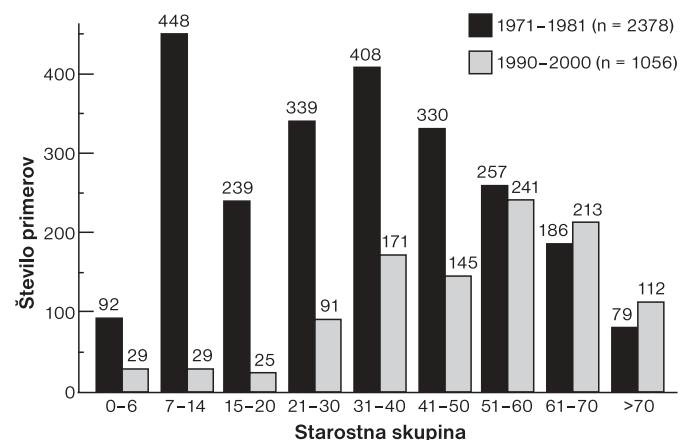
Mednarodno znanstveno delovno skupino za klopni meningoencefalitis sestavljajo mednarodno priznani strokovnjaki z obsežnim lastnim strokovnim znanjem o klopnem meningoencefalitisu. Namen te skupine je učinkovito, na splošno in specifično prispevati k javnemu zdravstvu, da se poviša nadzor nad klopnim meningoencefalitisom.

Glavni cilji skupine:

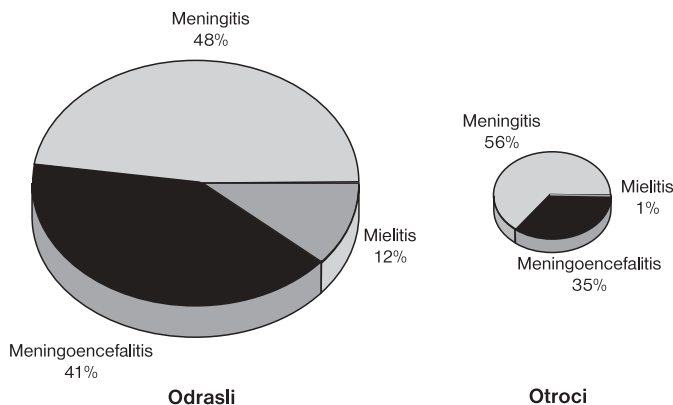
- Spodbujati državno in mednarodno sodelovanje glede klopnega meningoencefalitisa tako na znanstvenem kot na medicinskem in zakonskem področju.
- Stimulirati in koordinirati uporabno in temeljno raziskovanje klopnega meningoencefalitisa.
- Prispevati k vzgojnim in izobraževalnim programom s tega področja.
- Priskrbeti kakovostne informacije o klopnem meningoencefalitisu in spodbujati njihovo primerno razširjenost.
- Spodbujati in poenotiti mednarodna merila glede epidemiološkega nadzora nad klopnim meningoencefalitisom.
- Definirati in spodbuditi predloge za usklajevanje državne in mednarodne politike o preprečevanju bolezni.
- Prek zgornjih aktivnosti pridobiti priznanje neodvisnega svetovalnega odbora tako za državne in mednarodne zdravstvene oblasti, kot tudi za znanstvene in medicinske poklice.



Sl. 1. Klopni meningoencefalitis v Estoniji, primeri okuženih po starosti (%).



Sl. 2. Razporeditev klopnega meningoencefalitisa glede na starostno skupino v Avstriji. Kunz C (2003). TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine 21 SI/50-SI/55.



Sl. 3. Klinični potek meningoencefalitisa pri odraslih in otrocih.

Klinični potek bolezni pri otrocih

Kot kaže slika 3, je na splošno klinični potek bolezni pri nemških otrocih blažji kot pri odraslih, a v večini držav so bile opažene tudi hude oblike bolezni. Tudi pri otrocih se lahko pojavijo trajne, blage ali hude nevrološke posledice (npr. glavobol, motnje v vedenju, konvulzije, pareze) (2).

Skratka, težji klinični potek bolezni se pojavi v 25 % pri evropskih otrocih, starih od 1 do 15 let, hude posledice bolezni pa se pojavijo v 2 %. EEG-ji so bili pri otrocih s klopnim meningoencefalitisom v nadaljnjem poteku bolezni znatno počasnejši kot kontrolni EEG-ji. Otroci, ki so preboleli klopni meningoencefalitis, so imeli večjo verjetnost, da bodo trpeli zaradi oslabiljene koncentracije in psihomotoričnih motenj (2).

Cepljenje

Na endemičnih področjih se morajo vsi ljudje, ki se gibljejo na odprtem, zaščititi.

Cepiva proti klopnemu meningoencefalitisu, ki so trenutno na razpolago, so inaktivirana cepiva, ki so bila obsežno testirana in dokazano je bilo, da so varna in učinkovita.

Aktivni nadzor v Avstriji je pokazal dramatičen upad pojavljanja klopnega meningoencefalitisa pri skupinah, ki so bile cepljene (5). Zaščitno vrednost cepiva, ki je več kot 96 % pri celotni populaciji (5) in >98 % pri otrocih, se lahko predvidi, kot kaže slika 4.

Ocenjeno na osnovi: Obseg cepljenja leta 1995: 80%, 92% Velikost populacije leta 1991				
Starostna skupina (leta)	Število primerov, ki se niso cepili	Število primerov, ki so se cepili	Število primerov, ki naj bi se cepili	Zaščitna vrednost
0-14	36	2	136	98,5%
15-19	9	0	103	100%

Sl. 4. Klopni meningoencefalitis v Avstriji od 1994-2003. Ocena primerov, ki so preprečili bolezen s cepljenjem.

Consensus 2004

1. Klopni meningoencefalitis povzroča flavivirus in je eden od glavnih povzročiteljev virusnega meningoencefalitisa v številnih evropskih državah in v ruskem delu Azije.

V državah, kjer je klopni meningoencefalitis endemičen in se ga ne preprečuje z imunizacijo, se z njim okužijo tako otroci kot odrasli.

Na splošno je pri otrocih bolezen bolj blaga, čeprav lahko pride do hude oblike bolezni in celo do trajnega poslabša-

nja kakovosti življenja zaradi nevropsiholoških posledic bolezni.

2. Trenutno ni znano nobeno učinkovito zdravljenje klopnega meningoencefalitisa. Vendar pa se ga lahko uspešno preprečuje z aktivno imunizacijo.

Preventivni ukrepi, kot so nošenje posebne obleke in/ali uporaba zaščitnih sredstev (repelentov) proti klopm, niso dovolj zanesljivi.

Profilaksa s specifičnimi hiperimunoglobulini po izpostavljenosti virusu klopnega meningoencefalitisa velja v številnih evropskih državah za ne dovolj varno in je zato v teh državah sploh ne izvajajo.

3. Cepiva proti klopnemu meningoencefalitisu, ki so trenutno na razpolago, so inaktivirana cepiva.

Bila so obsežno testirana in dokazano je bilo, da so varna in učinkovita.

Podatki iz avstrijskega nadzorovalnega programa so pokazali, da učinkovitost cepljenja proti klopnemu meningoencefalitisu za preprečevanje te bolezni presega 96 %.

4. Glede na to, da se ne da predvideti, kakšno je tveganje za hudo obliko bolezni, se mora imunizacija nuditi vsem otrokom, ki živijo na endemičnih področjih ali pa potujejo tja. Ko je imunizacija indicirana, jo je treba izvesti v zgodnjih letih, t. j. pred možnim izpostavljanjem klopm; to se lahko razlikuje glede na način življenja določene družine.

Niz imunizacij naj bi se začel od starosti 12 mesecev dalje. V posebnih okoliščinah lahko začnemo z imunizacijo že pri starosti 6 mesecev.

5. Otrokom naj bi njihovi starši ali negovalci nudili optimalno nego, zato je moralna odgovornost staršev in negovalcev, ob racionalnem tehtanju tveganja in koristi, da svojim otrokom omogočijo, da dobijo priporočena in potrebna zdravila in možnost imunizacije.

Pri otrocih, ki živijo na endemičnih področjih - ali tja potujejo, mora to vključevati imunizacijo proti klopnemu meningoencefalitisu.

6. Standardni načrt, ki je trenutno (t. j. v letu 2004) priporočljiv za imunizacijo proti klopnemu meningoencefalitisu, sestavlja

- bazično cepljenje s tremi odmerki: 1-3 mesecev, z razmakom 9-12 mesecev (0, 1-3, 9-12 mesecev);
- prvo obnovitveno cepljenje po treh letih
- in zatem obnovitveno cepljenje s priporočenimi odmerki vsake 3 do 5 let v skladu z državnimi priporočili;
- po 60. letu se priporoča obnovitveno cepljenje s priporočenimi odmerki vsaka tri leta glede na testne rezultate protiteles klopnega meningoencefalitisa.

7. Ko je zaščita proti klopnemu meningoencefalitisu nujna, t. j.

- na začetku niza imunizacij med aktivno sezono klopotov ali
- pri potovanju na endemična področja,

je treba uporabiti načrt pospešeneega cepljenja v skladu s priporočili proizvajalcev, da čimprej nastane zaščitna koncentracija protiteles.

8. Za imunizacijo otrok je dovoljena in priporočena nižja doza antigena kot za odrasle in zato so na razpolago prilagojena cepiva za otroke - ki vsebujejo polovično dozo antigena v polovičnem volumnu.

Razpravljanje

Cilj 6. srečanja Mednarodne znanstvene delovne skupine za klopni meningoencefalitis je bila ocena epidemioloških po-

datkov in kliničnega poteka klopnega meningoencefalitisa, ki so sedaj na razpolago, in končno mednarodno soglasje. Podatki, ki so bili predstavljeni na konferenci, so pokazali, da je klopni meningoencefalitis javnozdravstveni problem v vsaki državi, kjer je ta bolezen endemična. Okuženi so tako otroci kot odrasli. Obstajajo velike razlike v pojavljanju primerov okuženih z meningoencefalitisom po vsej Evropi. Vrednosti so se pri starostni skupini od 0-14 let gibale med 4,8 % v Avstriji (1989-2000), kar je bila najnižja vrednost, in med 25,99 % v ruski pokrajini Khabarovsk, kar je bila najvišja vrednost. Možnost za hudo obliko klopnega meningoencefalitisa s starostjo narašča. Obstajajo pa dokazi o hudem kliničnem poteku te bolezni tudi pri otrocih (7). Podatki, ki so bili predstavljeni na konferenci, so pokazali, da je potek te bolezni pri otrocih na splošno bolj blag kot pri odraslih. Kljub temu je nekaj držav poročalo o primerih hude oblike bolezni s tveganjem nevropsiholoških posledic tudi pri otrocih. Najpomembnejša posledica teh ugotovitev je, da se morajo otroci, ki živijo na endemičnih področjih in - ali potujejo tja - cepiti proti klopnemu meningoencefalitisu. Tako pomeni soglasje (Consensus 2004) o preprečevanju klopnega meningoencefalitisa pri otrocih, ki so ga sprejeli med-

narodni strokovnjaki iz vse Evrope, zelo pomemben korak naprej. Consensus 2004 vključuje osnovna priporočila za znanstveno skupnost, ki dela na področju klopnega meningoencefalitisa in cepljenja proti tej bolezni.

Literatura

1. Grubbauer HM, Dornbusch HJ, Spork D, Zobel G, Trop M, Zenz W. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 743-4.
2. Conference presentation: Prof. Kaiser.
3. Pavlova BG, Loew-Baselli A, Fritsch S, Poellabauer EM, Vartian N, Rinke I, Ehrlich HJ. Tolerability of modified tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN »NEW« in children: results of post-marketing surveillance. *Vaccine* 2003; 21: 742-5.
4. Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK, Meriste S, Sluzewski W, Wittermann CH. Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. *Vaccine* 2003; 21: 3584-92.
5. Conference presentation: Prof. Heinz; Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21: S1/50-S1/55.
6. Kaiser R. Epidemiology and progress of early summer meningoencephalitis in Baden-Württemberg between 1994 and 1999. A prospective study of 731 patients. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 1147-53.
7. Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, Pokorn M, Arnez M. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 484-7.