

Puukentsefaliidivastane immuniseerimine

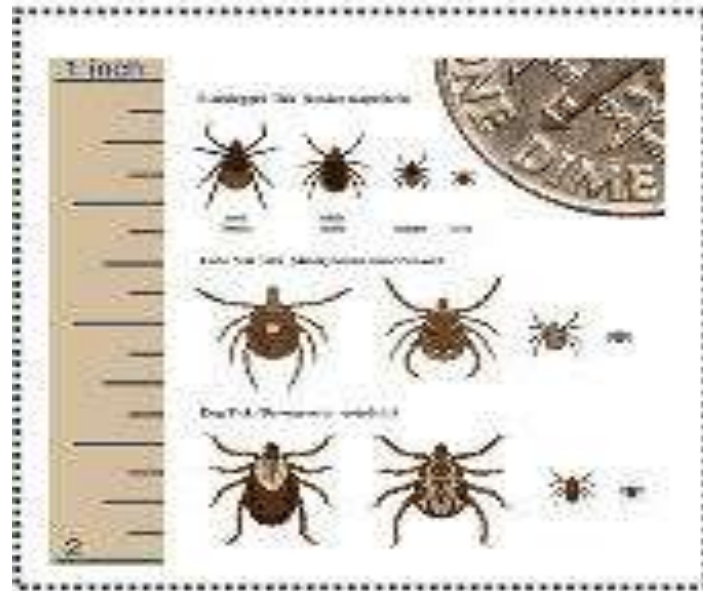
Aino Rõõm

AS ITK

TBE levib transovariaalselt , arenev puuk on juba nakatus ohtlik



Epidemioloogia



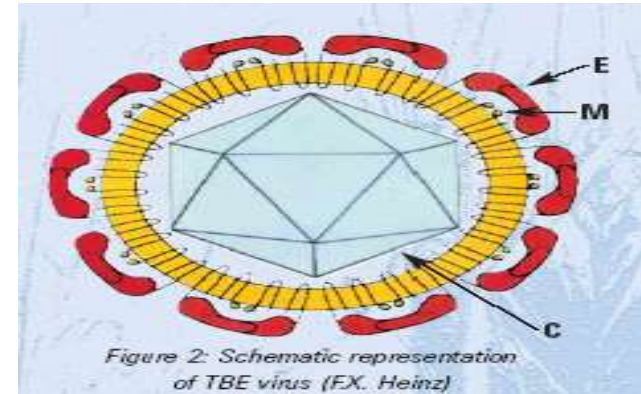
- TBE esineb kogu maailmas
- Viiruse ülekandjateks Eestis on puugid *Ixodes ricinus* (võsapuuk) ja *Ixodes persulcatus* (laanepuuk)
- *Ixodes ricinus* on levinud üle kogu Eesti
- *Ixodes persulcatus* Lõuna- ja Ida-Eestis
- Puugid võivad nakatada inimest, teisi imetajaid, linde ja roomajaid
- Esineb inimeste nakatumist keetmata kitsepiima/kitsejuustu kaudu, lehmapiima kaudu

Etioloogia

Flaviviirus (RNA-viirus)

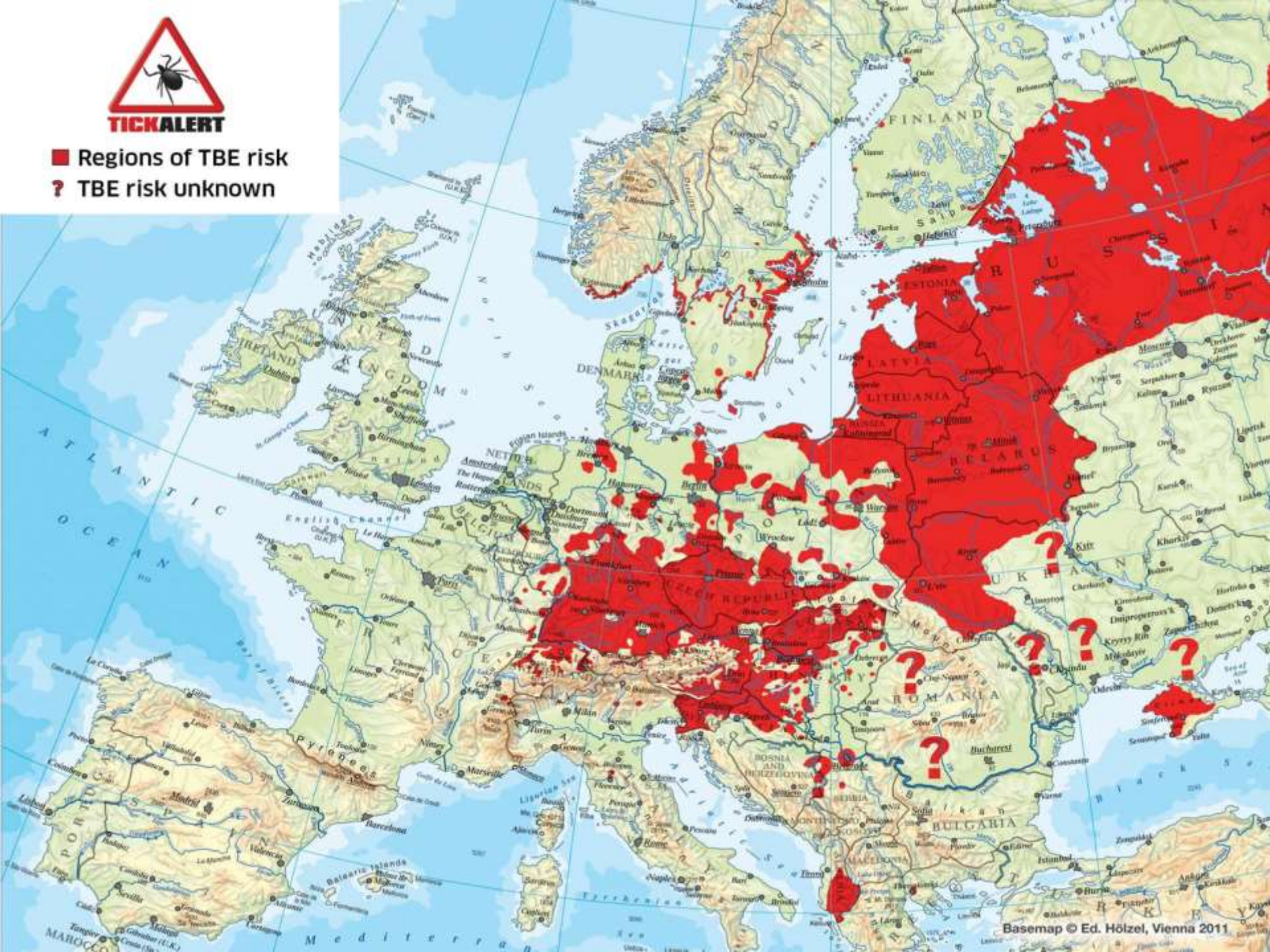
Flaviviirusi > 70, levivad verdimevate putukate vahendusel

Euraasia regioonis levinud peamiselt 2:
subtüüp 1 (lääne subtüüp)
subtüüp 2 (ida subtüüp)

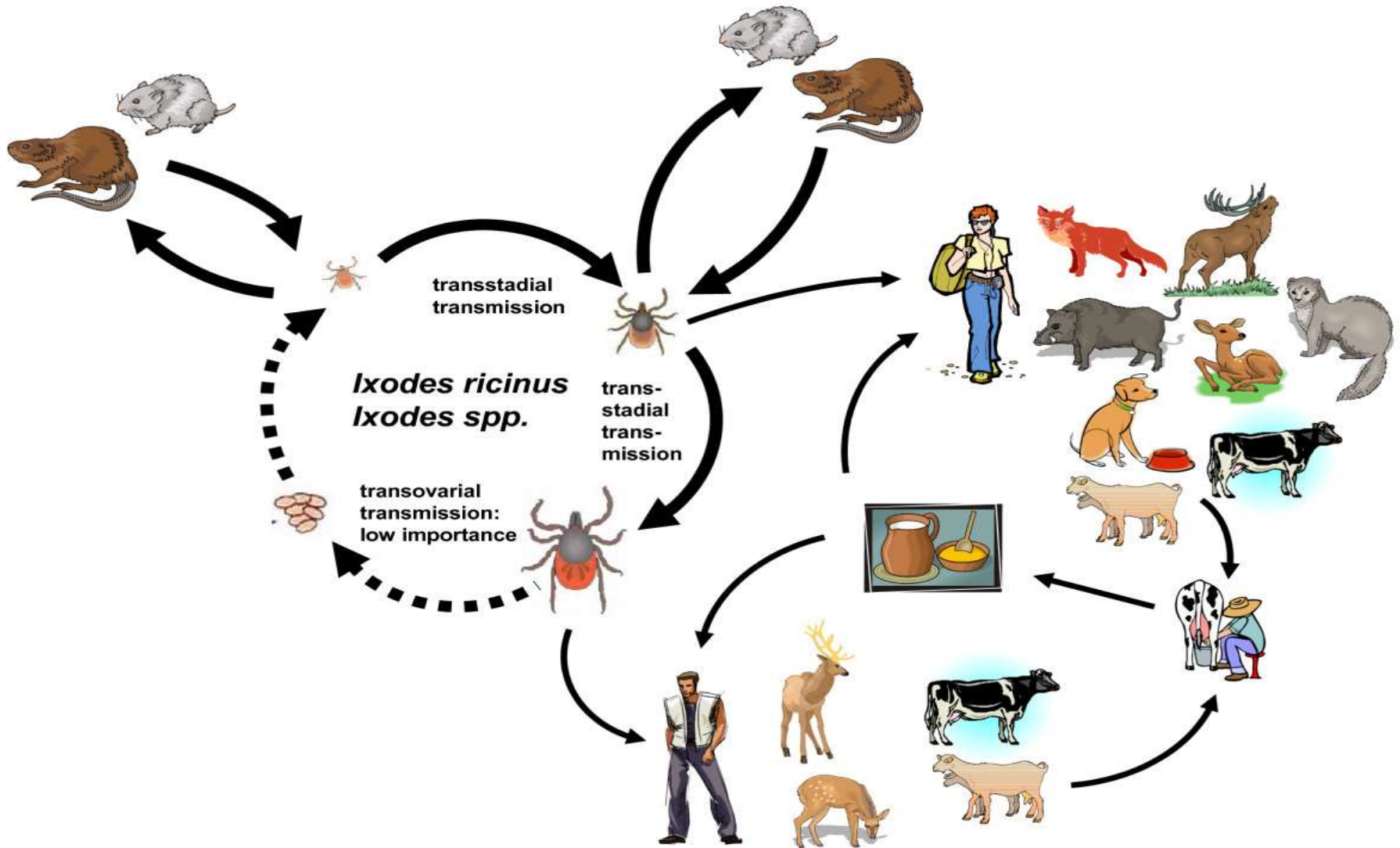




- Regions of TBE risk
- ? TBE risk unknown



Aastaajad ja puugiründe risk!



Puukentsefaliidi viirus

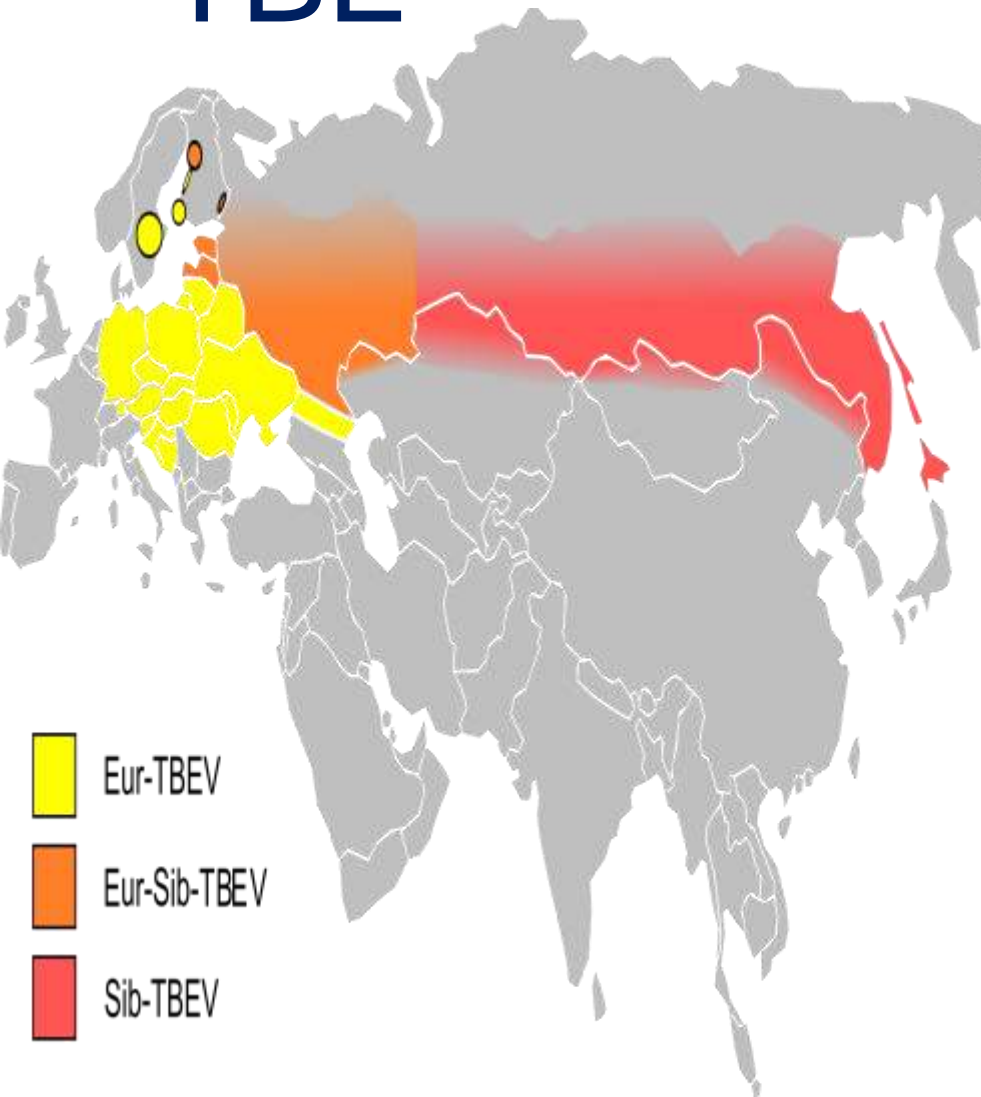
Tick born encephalitis TBE

- 1. Euroopa alatüüp-** Saksamaa/ bifaasiline kulg>
74% levib *Ixodes ricinusega*
- 2. Siberi alatüüp** *Ixodes persulcatus*
- 3. Kaug-Ida alatüüp** Eestis ja Lätis kõik kolm alatüüpi

Nakatumine

- Puugi rünne
- Pastöriseerimata piimaga

TBE



TBE is endemic in focal areas of **Europe and Asia**, extending from **eastern France to northern Japan** and from northern **Russia to Albania**. Approximately **5,000–13,000 TBE** cases are reported each year, with large annual fluctuations. Russia has the largest number of reported cases. **The highest disease incidence** has been reported from western **Siberia and the Baltic States (Estonia, Latvia, Lithuania)**. Other **European countries** with reported cases or known endemic areas include **Albania, Austria, Belarus, Bosnia, Croatia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Italy, Norway, Poland, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia, Sweden, Switzerland, and Ukraine**. **Asian countries** with reported TBE cases or virus activity include **China, Japan, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Mongolia, and South Korea**.
cdc 2016

TBE 2005.a. kitsepiimaga

16 inimest, kes maamessil kitsepiima jõid, haigestusid puukentsefaliiti. Arvatavalt nakkust levitanud kitsed on karantiinis, nende veri aga saadetud Rootsi analüüsimisele. Merimetsa nakkuskeskuse peaarsti Kai Zilmeri sõnul oli haiglas **kaheksa inimest**, kes olid kindlalt puukentsefaliiti nakatunud, ja kolm haiguskahtlusega inimest, üks neist 13aastane laps. Praegu on haiglas kolm inimest, neist üks neuroloogiaosakonnas. **Lastehaiglas oli viis last**, kes oletatavasti **kitsepiimast puukentsefaliidi said**. «Nüüdseks on kolm kodusele ravile lubatud, kaks on haiglas,» räägib haigla vastuvõtuosakonna juhataja Krista Urbsoo. Kaks last on viieaastased, teised 12–14aastased. Urbsoo sõnul oli viie nakatunu puhul tegu väga raskelt haigete lastega. «Puukentsefaliit on ajupõletik, ajukelmepõletik. Need lapsed olid haiglas suurte peavalude ja närvisüsteemihäiretega.»

Eestis tehtud uuringud puukide kohta

Tervise arengu instituudi ja Tartu ülikooli puugiuuring on tuvastanud, et vaatamata puukide suurele arvukusele Saaremaal on siinsed puugid Mandri-Eesti omadega võrreldes haigusetekitajatega vähem nakatunud.

Puukentsefaliidiviiruse esinemise sagedus puukidel on senistel andmetel olnud **Saaremaal 0,3–0,8%**, **Tartu- ja Ida-Virumaal** aga näiteks **3–4%**, ütles Tartu ülikooli ökoloogia- ja maateaduse instituudi teadur Jaanus Remm. Ja kui **Saaremaal levitab borrelioosi 11,9%** puukidest, siis kõige enam nakatunud puukide piirkondades **Võru- ja Tartumaal on sama näitaja 15–17%**. Kui taimkattest on teadlased kogunud puuke alates 2008. aastast, siis 2013 aastal viisid nad läbi näriliste inventuuri ja kogusid kogu vegetatsiooniperioodi vältel puuke näriliste karvkattest.

Uus haigustekitajat *Candidatus* *Neoehrlichia Mikurensis*- 2015a

Tervise Arengu Instituudi viroloogia osakonnal koostöös Tartu Ülikooliga on käimas uurimistöö nende haigusetekitajate leidmiseks puukides.

«Praeguseks on **haigustekitajat *Candidatus Neoehrlichia Mikurensis* leitud Saare- ja Järvamaal**, levimusega vastavalt **3,6 ja 2,5 protsenti**. Arvatavasti leidub seda kõikjal, kus on puugid ja närilised, ainult et erineva levimusmääraga,» rääkis Geller.

Ta selgitas, et **projekt algas 2012. aastal ja lõpeb 2015. aastal**, kuid *Candidatus Neoehrlichia Mikurensis*'e olemasolu on seni uuritud vaid **2013. aastal** kogutud **täiskasvanud puukidel** ehk nendel, mis on inimestele ohtlikud.

«Kuigi uuring pole veel lõppenud, võib siiski öelda, et kuigi Eestis on see haigustekitaja olemas, ei ole see nii suure levimusega nagu puukborrelioosi põhjustaja,» sõnas Geller.

Praegu diagnoositakse Eestis puukide edasi kantavates haigustest Lyme'i tõbe ehk puukborrelioosi. Mullu sai selle diagnoosi 1132 inimest, 2012. aastal 1546 ja 2011. aastal 2303. Puukentsefaliiti põdes 2013 aastal 114 inimest, 2012. aastal 178 ja 2011. aastal 250

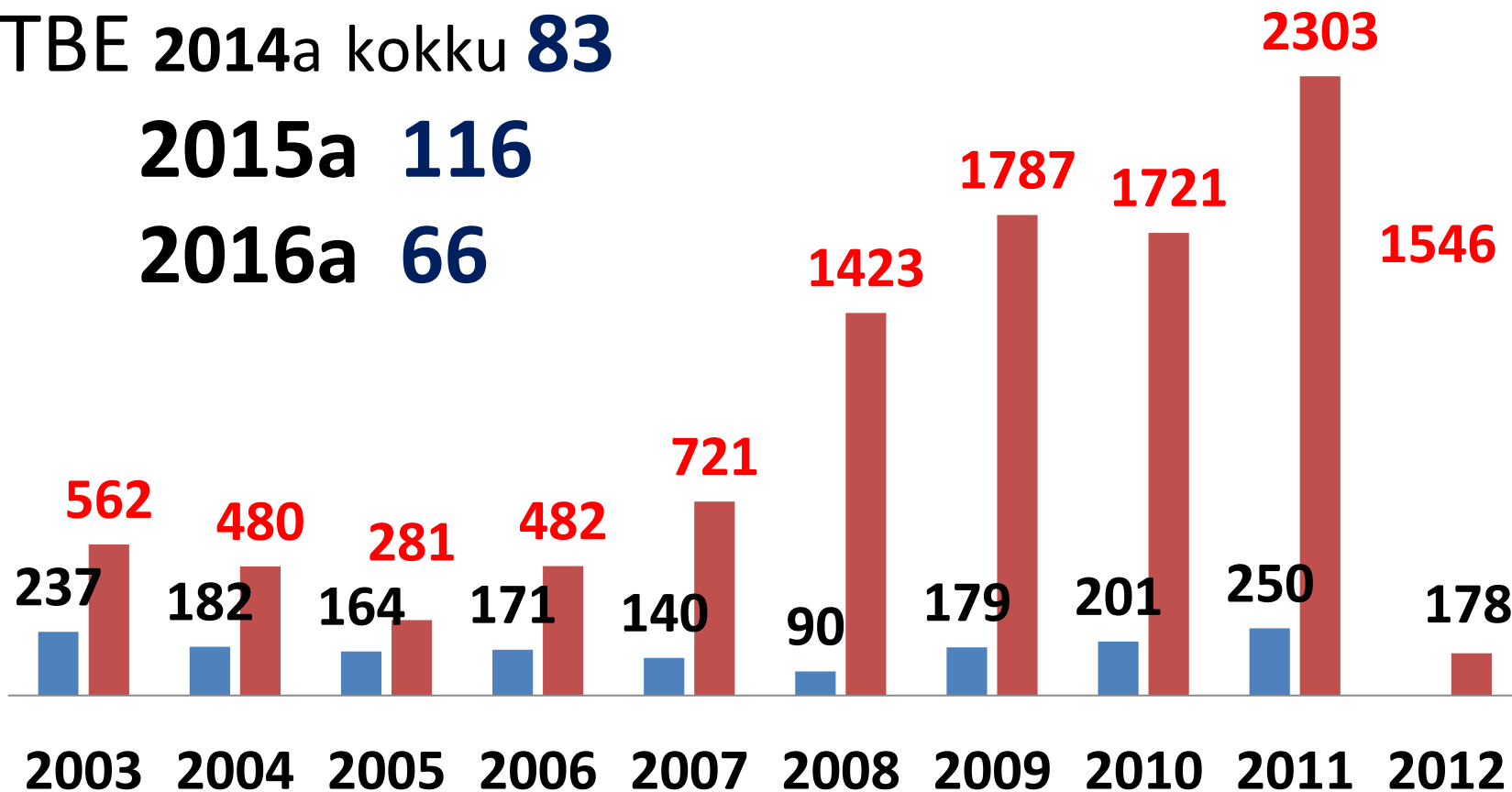
Haigestumine Eestis

■ TBE ■ Borrelioos

TBE 2014a kokku **83**

2015a 116

2016a 66



Borrelioos 2015a/ **1402**; 2016a / **995**



Siberian Subtype Tickborne Encephalitis Virus, Finland

Anu Jääskeläinen*¹, Tapani Tikkakoski†, Nathalie Uzcátegui*, Andrey Alekseev‡, Antti Vaheri*§, and Olli Vapalahti*
*, Helsinki, Finland

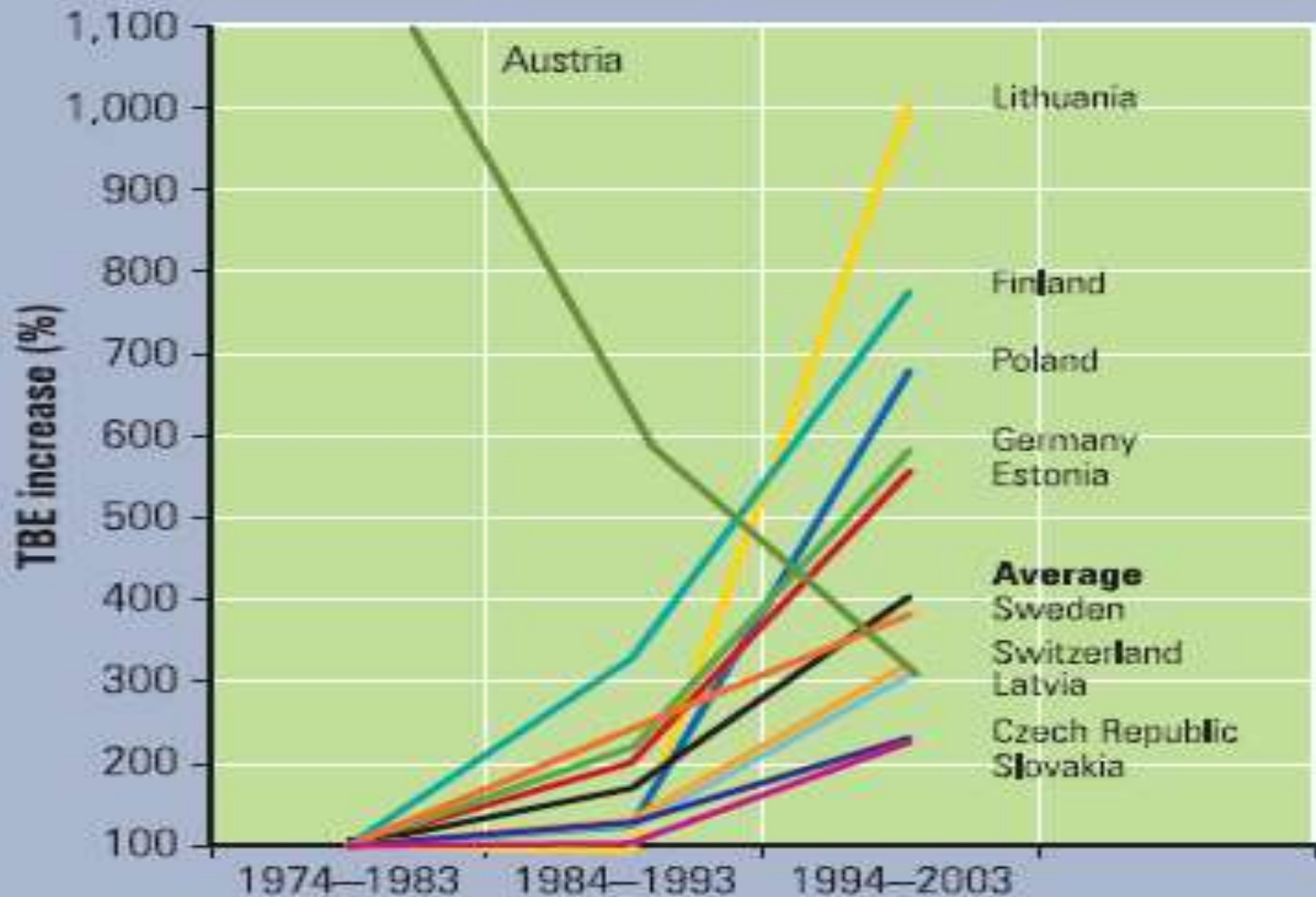
We isolated **11 Siberian** subtype tickborne encephalitis virus (TBEV) strains from *Ixodes persulcatus* ticks from a TBEV-endemic focus in the Kokkola Archipelago, western Finland. Thus *I. persulcatus* and the Siberian TBEV are reported in a focus considerably northwest of their previously known range in eastern Europe and Siberia.

The Siberian TBEV might cause more severe or more persistent forms of TBE than the European subtype ([4](#)), and 3 of 5 recent human TBE cases in Kokkola have been severe ([11](#), [12](#)). However, the number of cases studied from Kokkola is too small for firm conclusions on the severity of the local disease.

PUUKENTSEFALIIDI vaktsiinide ajalugu

- 1931.a. H.Schneider – haiguse kirjeldus
- 1937.a. viiruse avastamine
esimene vaktsiin Venemaal
- 1960.a. Tšehhoslovakkia vaktsiin
- 1971.a. prof.Christian Kunz, Austria ja UK
- 1976.a. **Austria** vaktsiin (FSME-IMMUN)
- 1991.a. Saksa vaktsiin (**Encepur**TM)
- 2006.a. **TicoVac**®

Puukentsefaliidi haigestumine ja vaktsineerimine EUs



Kui palju puuke võib üheaegselt looma
rünnata?

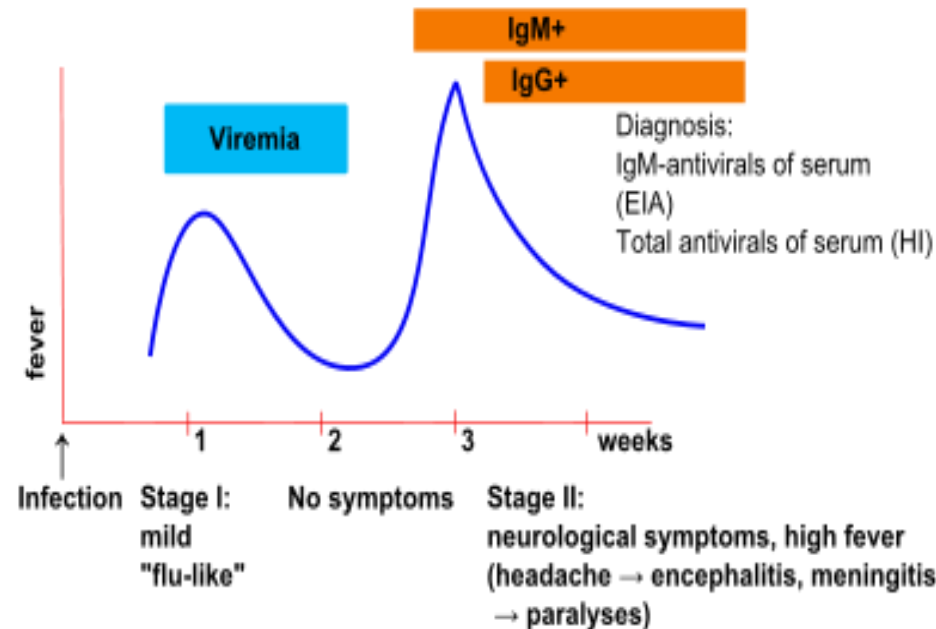
Kliiniline pilt

Nakatunutest **haigestub 10-30%**

Eelkooliealistel lastel on harva
sümptomaatilist infektsiooni

- **Inkubatsiooniaeg** 1-2 nädalat (2-30 päeva)
- Iseloomulik on **kaheetapiline haiguse** kulg
- Uus palavikutõus 2-8 (1-20) päeva pärast
- Vanematel inimestel sageli raskem kulg
- Letaalsus u. 1%
- Haiguse põdemine jätab eluaegse immuunsuse

TBE: symptoms and diagnosis



TBE vatsiini kasutamine

- **Esimest korda** vaktsineeriti puukentsefaliidi vastu **Venemaal** varsti pärast puukentsefaliidi tekitaja avastamist. **Antigeenina** kasutati infitseeritud hiire aju **inaktiveeritud suspensiooni**.
- **1971. aastast** hakati **Austrias** välja töötama **Lääne-Euroopas** levinud viiruse alatüübi vastast vaktsiini, kasvatades **viirust kanaembrüo** rakkudel. **Austrias** hakati vaktsiini kasutama **1976. aastal**. See vaktsiin arenes praegu laialt kasutusel olevaks puukentsefaliidivaktsiiniks **TicoVac[®]** (tootja Baxter, endine IMMUNO).
- Vaktsiini koostisest **eraldati 2000. aastal tiomersaal** ning stabilisaator **inimalbumiin**. Kuna tulemuseks oli reaktogeensuse tõus (palavikureaktsioonina ning febrilsete krampide ilmumisega) eriti alla 2aastastel lastel, siis lisati **albumiin tagasi vaktsiini koostisse** (vaktsiin sai nimetuse FSME-IMMUN[®]).
- Nüüd on **Austria vaktsiinile** taas antud esialgne nimi **TicoVac[®]**. Tico Vaci doos täiskasvanule **alates 16. eluaastast on 0,5 ml lihasesisese süstena**. TicoVaci doos lastele on 0,25 m



Encepur

- Teine tänapäeval kasutusel olev vaktsiin valmis **1991.** aastal **Saksamaal** ning kannab nime **Encepur™** (tootja Novartis, varem Chiron, Behring). Ka Encepuri lastevaktsiin läbis tootmises muudatuste tee, **kuna 1990. aastail stabilisaatorina** kasutatud **želatiin põhjustas allergilisi reaktsioone**, mis põhjustas vaktsiini koostise muutmise 1998. aastal. Uue stabilisaatorina võeti Encepuri koostises kasutusele **sahharoos**.
- Austria ja Saksa vaktsiini **erinevus seisneb vaktsiinis kasutatud viiruse tüves**. TicoVacis kasutatakse **Austrias isoleeritud viiruse tüve Neudörfl**, Saksa vaktsiinis Lõuna-Saksamaal **isoleeritud viiruse tüve K23 (Karlsruhe)**, mille nukleiinhappeline järjestus on sarnane Neudörfli tüvega. Mõlemas vaktsiinis kasutatud viirus on **kasvatatud kanaembrüo rakkudel**. Encepuris sisalduv antigeeni kogus on 1,5 mikrogrammi, TicoVacis 2,4 mikrogrammi.

PUUKENTSEFALIIDI VAKTSIINID

TicoVac 0,5L / 0,25mL

Encepur 0,5mL / 0,25mL

Viiruse tüvi	Neudörfl	K 23
Antigeeni hulk	2,4µg / 1,2µg	1,5µg / 0,75µg
Vanus-		
näidustus	≥ 16a / 1-15a	≥ 12a / 1-11a
Al(OH) ₃	1mg / 0,5 mg	1mg / 0,5mg
Stabilisaator	HAS	sahharoos
Kogus	0,5mL / 0,25mL	0,5mL / 0,25mL

Table 3-19. Tickborne encephalitis (TBE) vaccines licensed in Canada, Europe, and Russia¹

TRADE NAME (MANUFACTURER, LOCATION)	AGE (Y)	DOSE	ROUTE	PRIMARY SERIES	FIRST BOOSTER (Y)	SUBSEQUENT BOOSTERS (Y)
FSME- IMMUN (Baxter, Austria)	≥16	0.5 mL	IM	3 doses (0, 1-3 mo, 6-15 mo) ²	3	5 ³
FSME- IMMUN Junior (Baxter, Austria)	1-15	0.25 mL	IM	3 doses (0, 1-3 mo, 6-15 mo) ²	3	5
Encepur-Adults (Novartis, Germany)	≥17	0.5 mL	IM	3 doses (0, 1-3 mo, 9-12 mo) ⁴	3	5 ³
Encepur-Children (Novartis, Germany)	1-11	0.25 mL	IM	3 doses (0, 1-3 mo, 9-12 mo) ⁴	3	5
EnceVir (Microgen, Russia)	≥3	0.5 mL	IM	2 doses (0, 5-7 mo) ⁵	1	3
TBE-Moscow (Chumakov Institute, Russia)	≥3	0.5 mL	IM	2 doses (0, 1-7 mo)	1	3

VAKTSINEERIMINE PUUKENTSEFALIIDI VASTU

Doos	I	II	III	IV	revaktsinatsioon
TicoVac 0		1-3 k	5-12 kuud		3 aastat, 5a, 5a...
TicoVac 0		2 näd	5-12 kuud		3 aastat, 5a, 5a...
Encepur 0		1-3 k	9-12 kuud		3 aastat, 5a, 5a...
Encepur 0		7 päeva	21 päeva	12-18 k	3 aastat, 5a, 5a...

IMMUUNSUSE KESTUS

KUIDAS JÄTKATA POOLELIJÄÄNUD VAKTSINEERIMIST

Ei vaktsineerita

- Põdenud PE
- Põdenud või vaktsineeritud teiste flaviviiruste vastu
- Puugihammustus kuni 4 nädalat enne uuringut
- Saanud immuunglobuliine 3 kuu vältel enne uuringut
- Immuunpuudulik
- Immuunosupresseeriv ravi eelneva 3 kuu vältel
- Autoimmuunhaiguse, kr. põletikulise haigusega või tuumoriga

- **Veri antikehadele vahetult enne ja 21- 84 päeva peale ühekordset vaktsiinidoosi FSME-IMMUN vaktsiiniga**

Antibody induction and persistence:

b) Russian vaccines

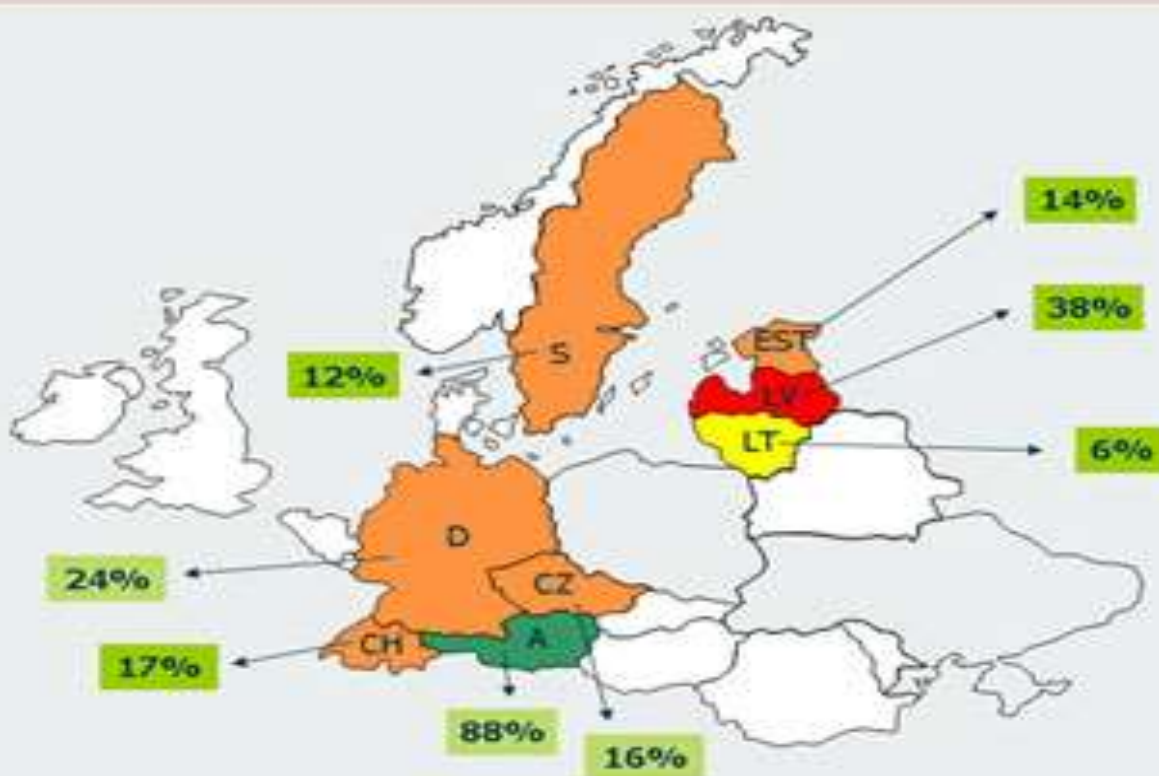
- 6 controlled studies for Moscow-vaccine and 4 for EnceVir, several uncontrolled studies with old formulation, none registered in clinicaltrials.gov
- Children > 3 years and adults
- seroconversion after 2 vaccinations 78-97%% (EnceVir) and 84%-100% (Moscow-vaccine), nearly 100% after vacc#3.
- No prospective studies on long term Ab-persistence, 1-2 years follow up: 88% and 84% pos. in NT
- Various test systems (commercial and in-house) EIA's, HI-tests; only one study used NT's for determination of AB-formation (Leonova&Pavlenko,2009)

Revaktsinatsioon aeg?

- 3-5aastat?
- Pärast V doosi – 5- 8.aastat ?

Kui suur hulk Eesti elanikkonnast on vaktsineeritud?

Vaccination Coverage (at least 1 vaccination) TBE Vaccination 2007



Profülaktika

- Puugihammustuse vältimine:
 - kanda heledaid, pikkade varrukatega riietust, püksisisäädred toppida sokkide või kummikute sisse; kasutada putukatõrjevahendeid;
- Pärast puugiohtlikus piirkonnas viibimist kogu keha kontrollimine;
- **Vaktsineerimine!**