

International Scientific Working group on



TBE

<http://www.tbe-info.com>

KLÍŠŤOVÁ ENCEFALITIDA

*klinika, diagnostika, následky
a předcházení nemoci*

Václav Chmelík

Nemocnice České Budějovice a.s.

Hradecké vakcinologické dny, 2. 11. 2007

Čím je pro nás klíšťová encefalitida ?

Problém: vědecký ?
medicínský ?
celospolečenský ?

Jak rozpoznat reálný problém ?

metoda

indikátory: počet postižených ?
smrtnost ?

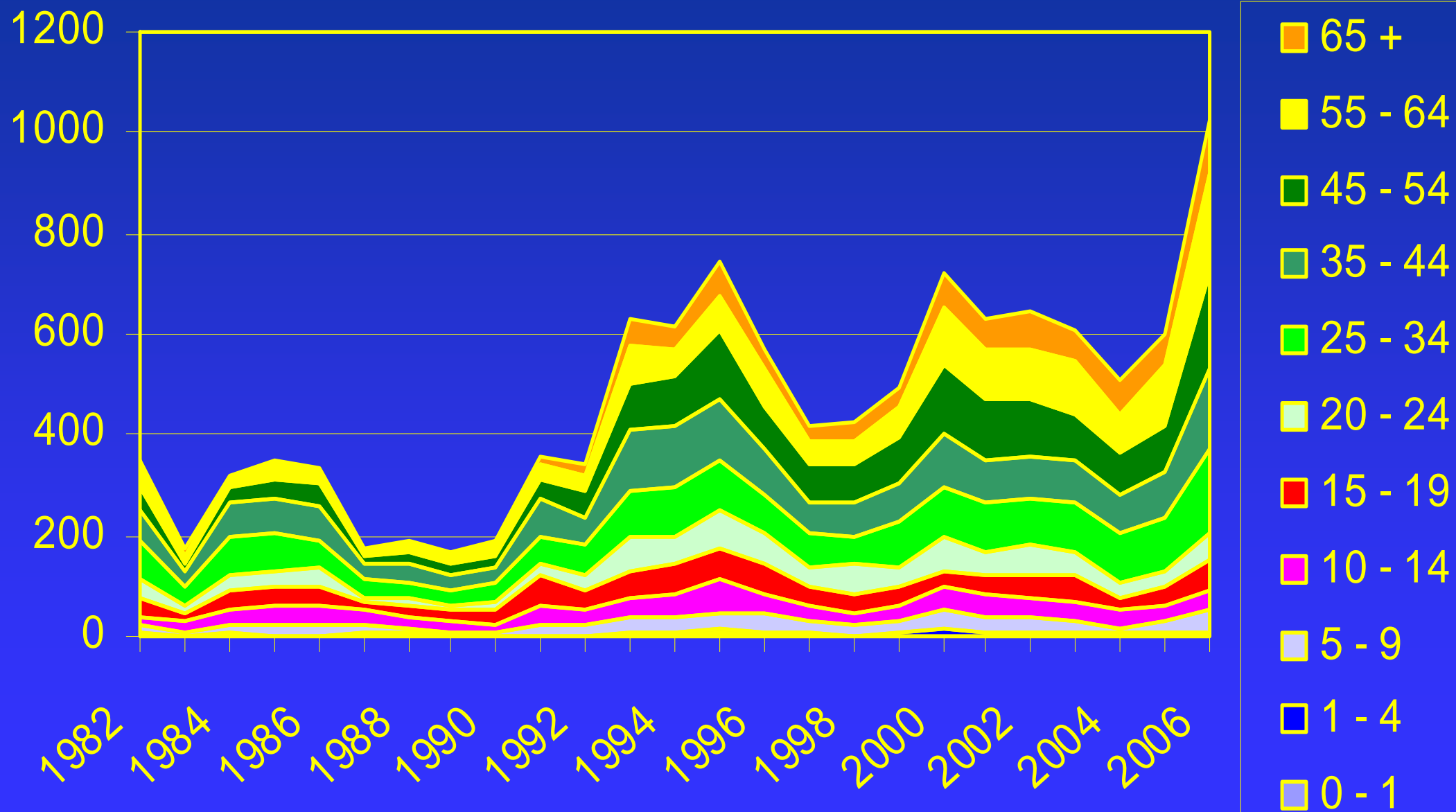
kvalita života?

vnímání veřejnosti?

náklady na léčení?

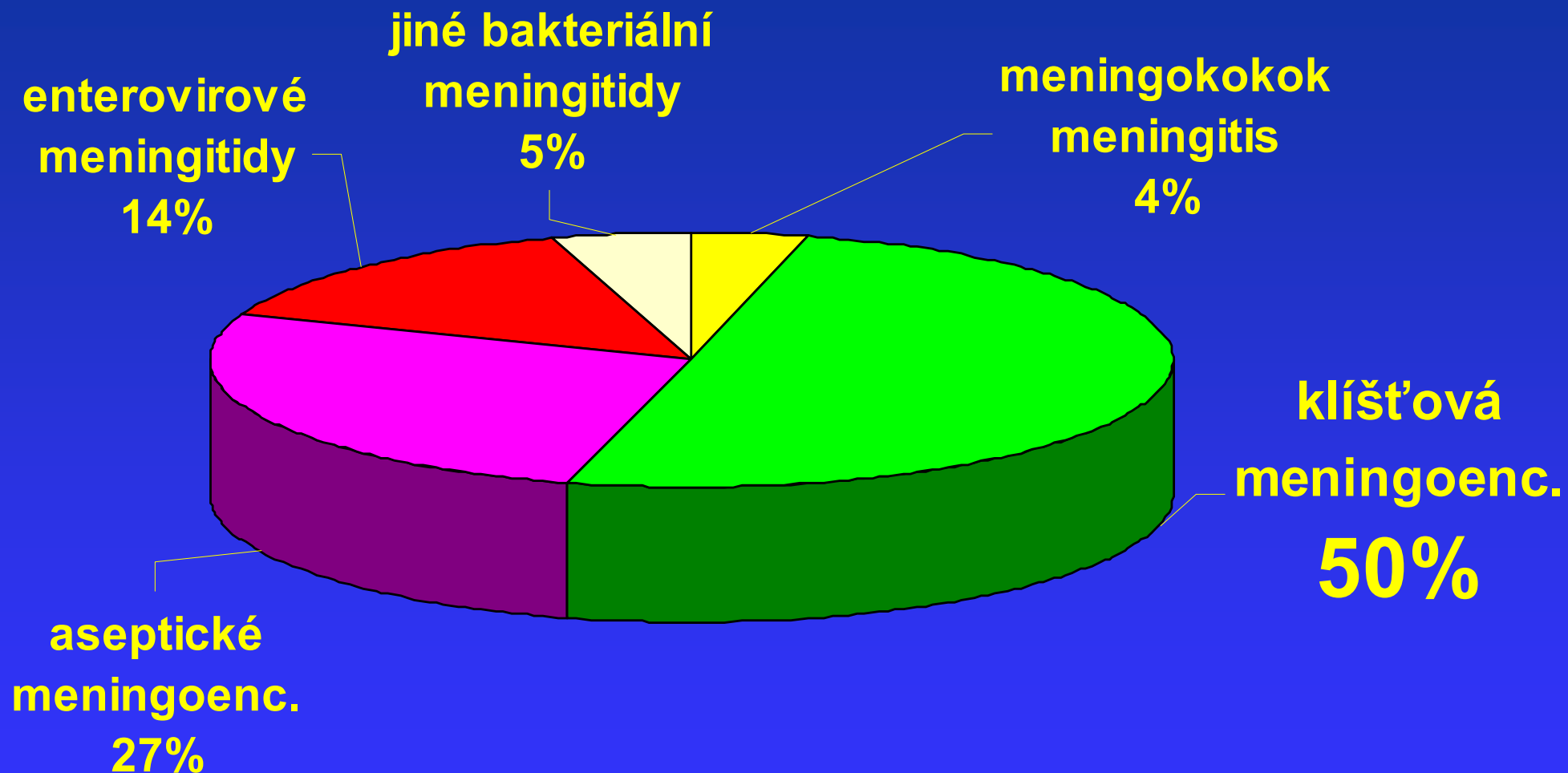
možnost ovlivnění? : dostupnost
„cost and benefit“

KE v ČR podle věkových skupin



Data: SZÚ Praha

Hlášené neuroinfekce v Jihočeském kraji 2004



Poznámka: celkový počet hlášených: 235
graf je bez Lymeské neuroborreliózy

Klíšťová meningoencefalitida

- klinický obraz

Klinický obraz KE: retrospektivní studie 493 pacientů

Pacienti s KE na Infekčním odd. Nemocnice Č. Budějovice

Přijato : 630 pacientů se suspektní KE během 5 let

Zařazeno: 493 pacientů (278 mužů, 215 žen)

ve věku : $39,2 \pm 18,4$ (3-87) let

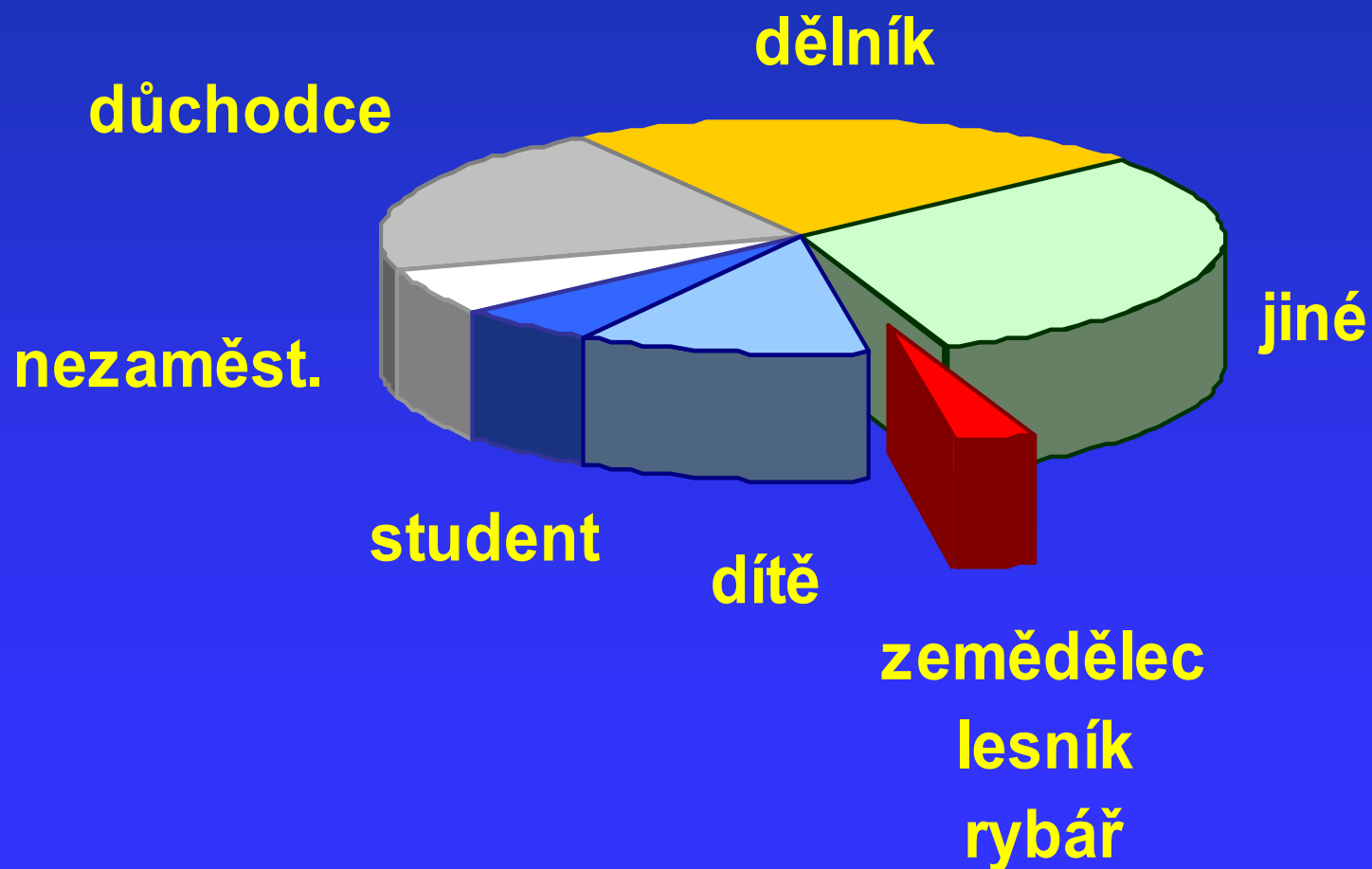
Pacienti s prokázanou: meningitidou

encefalitidou

encefalomyelitidou

Laboratoř: IgM, IgG protilátky proti KE, mozkomíšní mok

KE: sociální složení nemocných INO NČB



Klinika

Inaparentní infekce

Dvoufázový průběh cca 4/5

Chřipkové onemocnění (1. fáze): teplota, bolest hlavy, kloubů a nevěle. Trvá zhruba týden může být dalším projevem infekce.

Meningitická forma : znovu teplota, bolest hlavy, světloplachost, závrať, zvracení a meningeální dráždění, po několika dnech dochází k ústupu teplot a postupnému ústupu i dalších potíží.

Klinika

Encefalitická forma: závažnější postižení funkcí mozku
poruchy spánku, paměti, třes, poruchy vědomí
zpomalením psychomotorického tempa, spavost až
bezvědomí, delirantní stavy, zmatenost.

Poruchy hybnosti (obrný) hlavových nervů, n.VII.

Encefalomyelitická forma je charakterizována rozvojem
chabých obrn, často jde o postižení horních končetin.

*Klíšťová meningoencefalitida -
diagnóza*

Historie lidského onemocnění

Ke vzniku lidského onemocnění KME musí být splněno několik podmínek:

- kontakt člověka s přírodou
- přítomnost klíšťat v místě
- přisátí klíštěte
- přítomnost viru v klíštěti

- Riziko :
1. Přírodní podmínky– ohnisko
 2. Chováním člověka v ohnisku

Diagnóza neuroinfekce:

Předchorobí:

Neurologické vyšetření: meningeální dráždění

stav vědomí, fatické funkce, funkce částí CNS,
topický nálezn (lateralizace, čítí)

Vyšetření mozkomíšního moku

Průkaz původce nemoci.

EEG a další pomocné metody

Zobrazovací metody (vyloučení ložiska hnisání apod.):

počítačová tomografie (CT)

magnetická rezonance (MRI)

KE: první fáze

Anamnéza:	Teplota:	93%
	Bolesti hlavy:	74%
	Zvracení:	26%
	Závrat':	19%

Klinické projevy:	Meningeální dráždění:	48%
	Instabilita lehká	44%
	Třes lehký	30%
	Zarudlé hrdlo:	30%

Laboratoř :	Leukopénie:	74%	(méně než $2 \times 10^9/l$: 22%)
	Trombopénie:	66%	
	Bicytopenie:	25%	
	↑ ALT:	23%	

Diagnóza II. fáze

Anamnéza: pobyt v ohnisku

nepřeceňovat údaj o klíštěti

Klinický obraz:

Mozkomíšní mok Oschmann: pleiocytóza 6 - 1000/1mm³

Celk. bílk: 250-2200 mg/l

Pomocná vyšetření (Oschmann): Leukocytóza: 77%

zvýšená FW: 87%

zvýšený CRP: 84%

Vyšetření mozkomíšního moku

Základní vyšetření

Vzhled

Bílkovina

Pandy

Glukóza

Laktát

Elementy 3

Erytrocyty

Výpovědní hodnota ?

Překrývání syndromů!!

Cytologie

Proteinogram

Energetika

Izoelektrická fokusace

Spektrofotometrie

Mikrobiologie

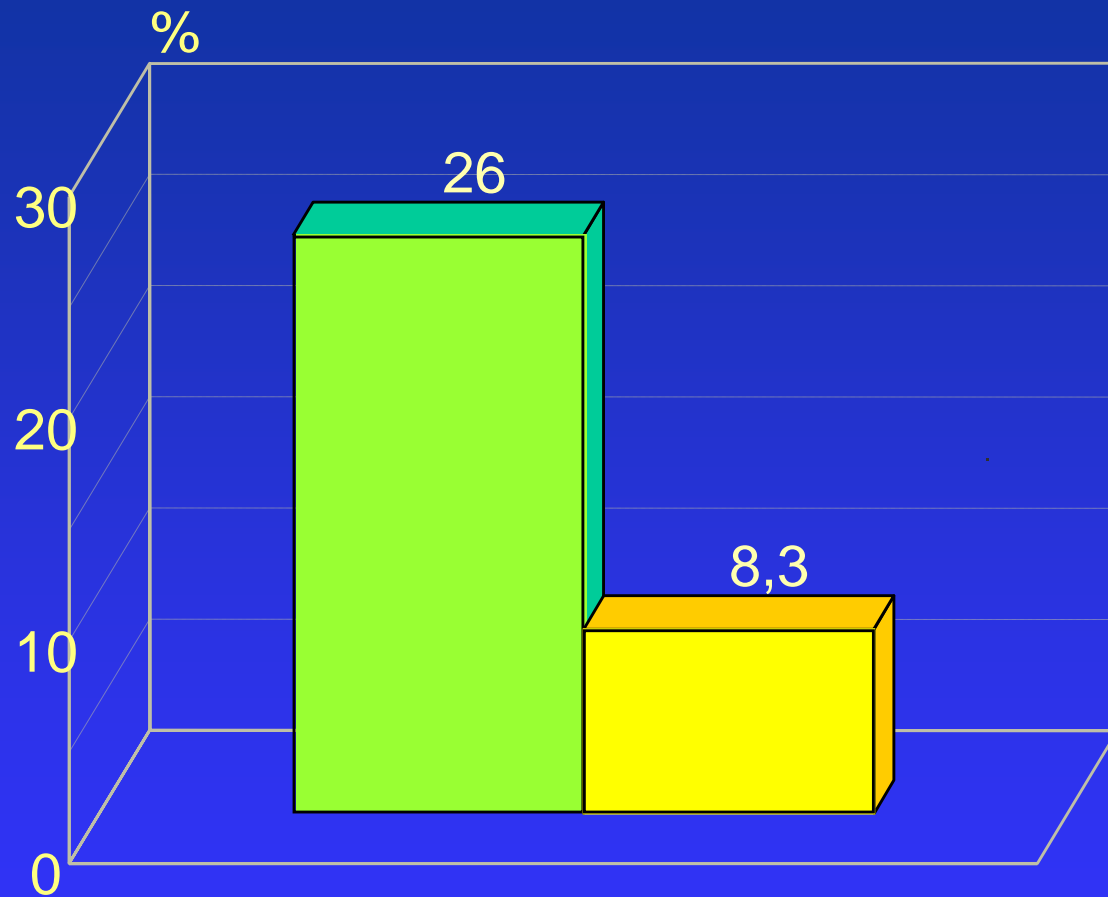
Mikroskopie

Latexová aglutinace

Kultivace

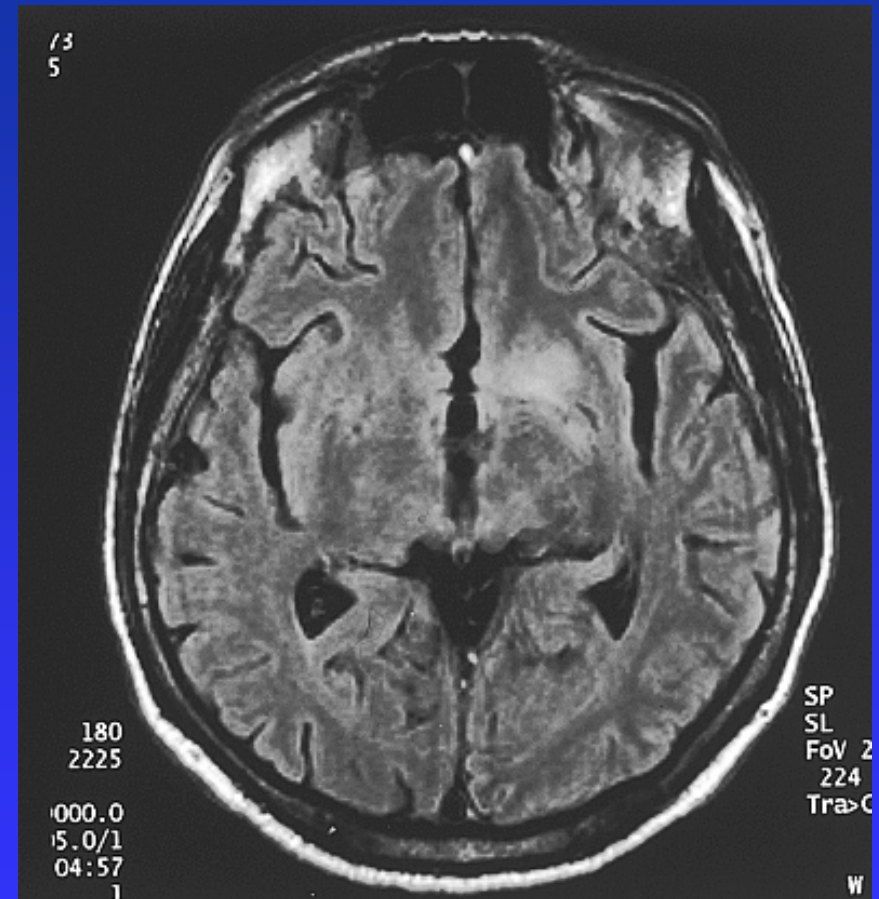
PCR

Patický nález na MRI



$p < 0.0001$

Věk: ■ < 50 ■ > 50



R. Kaiser, Pforzheim, Německo

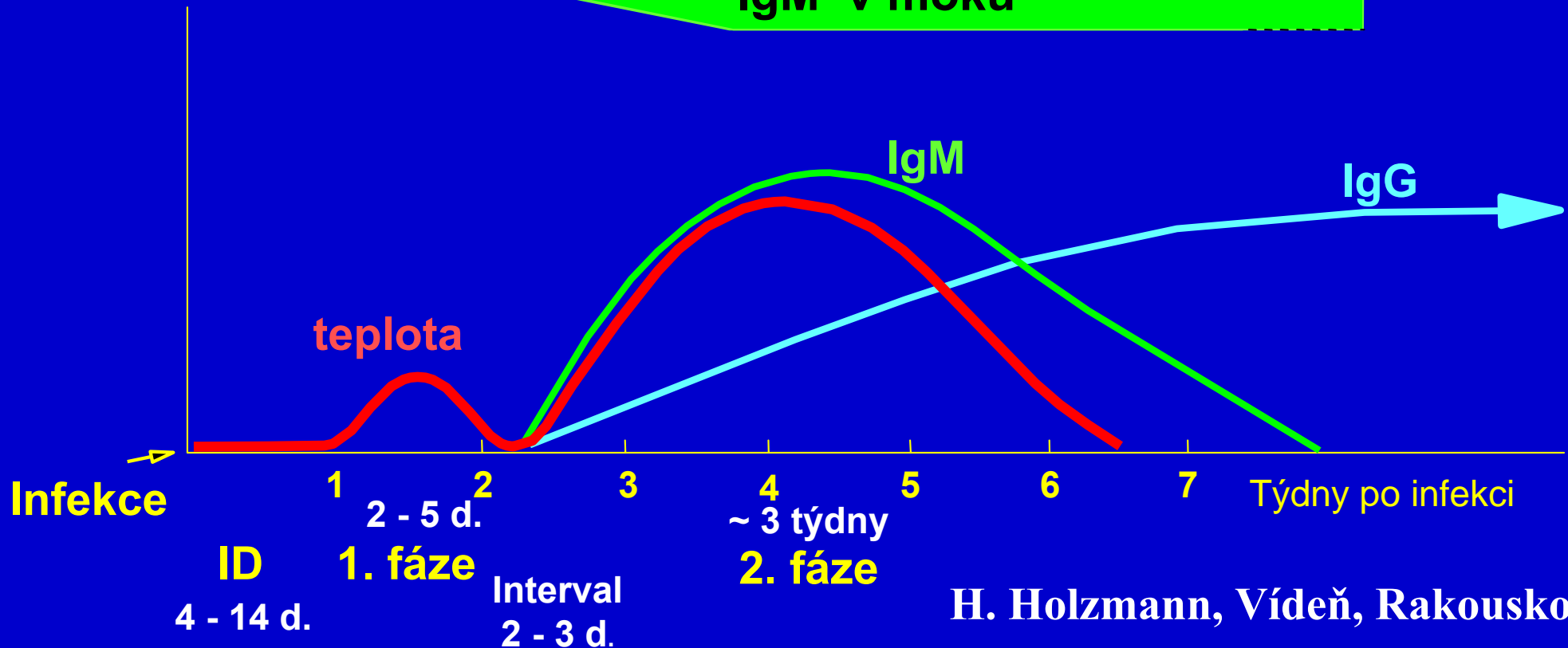
Mikrobiologický průkaz KE

Diagnóza: VIS, PCR ← Serologické testy →

virémie

neurologické příznaky

IgM v moku



H. Holzmann, Vídeň, Rakousko

*Klíšťová meningoencefalitida -
terapie, závažné projevy a následky*

KE: Léčení

Není kausální terapie (= neexistuje virostatikum)

Symptomatická léčba: horečka, bolesti, poruchy vědomí,
poruchy psychické

Rehabilitace: fyzikální –obrny
v širším slova smyslu

Intenzivní léčba: umělá plicní ventilace
léčba otoku mozku
léčba poruch vědomí
úprava vnitřního prostředí
parenterální výživa

KE - Infekce NČB : Závažné projevy

Úmrtí: 0,6%

Poruchy hybnosti alespoň přechodné 12 %

Významnější obrny: 6 %

(chabá obrna paže při myelitidě v 1%)

Mozečkové poruchy (rovnováha, třes aj.) 81 %

Poruchy vědomí: spavost 17 %

těžké bezvědomí 4 %

Psychické poruchy

mírnější 13 %

těžké poruchy (*halucinatorní*) 3 %

KE - Infekce NČB : Následky

Doporučené trvání dispenzarizace: 1 rok
(nedokončeno v 18% pacientů)

Bolest hlavy: 69 %

Třes: 55 %

Poruchy spánku: 33 %

Závratě: 31 %

Poruchy koncentrace: 25 %

Závěr lékaře - postencefalitický syndrom 24 %

Doba trvání rekonvalescence: 90 ± 95 dní

*Klíšťová meningoencefalitida
a věk nemocného*

KE u německých dětí (Kaiser a spol)

19 dětí s klíšťovou meningitidou nebo meningoencefalitidou
srovnali s 19 vrstevníky

Děti s KE

Těžké neurologické /neuropsychické následky **NE !!**

EEG signifikantně zpomalení v rekonvalescenci

Vyšší pravděpodobnost nižší schopnosti soustředění
a nižšího psychomotorického tempa

P. J., 12 r., chlapec; anamnéza: klíště 0; 3 dny horečka, bolesti hlavy

týden		1.	2.	3.	4.	31.
Hb [g/l]		120	94	97		
Leuko [giga/l]		2.5	1.9	2.7	5.3	12.2
Tr [giga/l]		124	67	40	214	
ALT [ukat/l]		1.24	7.73			
Ig proti KE		0			IgM++ IgG++	
T°C	40 39 38 37	LP		SP	LP	
Klinický průběh		Meningismus	Dg.: hemofagocytující histiocytóza v.s.		Meningismus Kóma Kvadruplégie	+
Léčba			Dexamethazon Etoposide 4x		JIP Ventilace	

Generace 50+

Stáří ≠ chudý, nemocný, opuštěný

Peníze, čas a zábava -
po mnoho zdravých let

50+ je významnou skupinou
zákazníků budoucnosti

...změny tržních
pravidel!

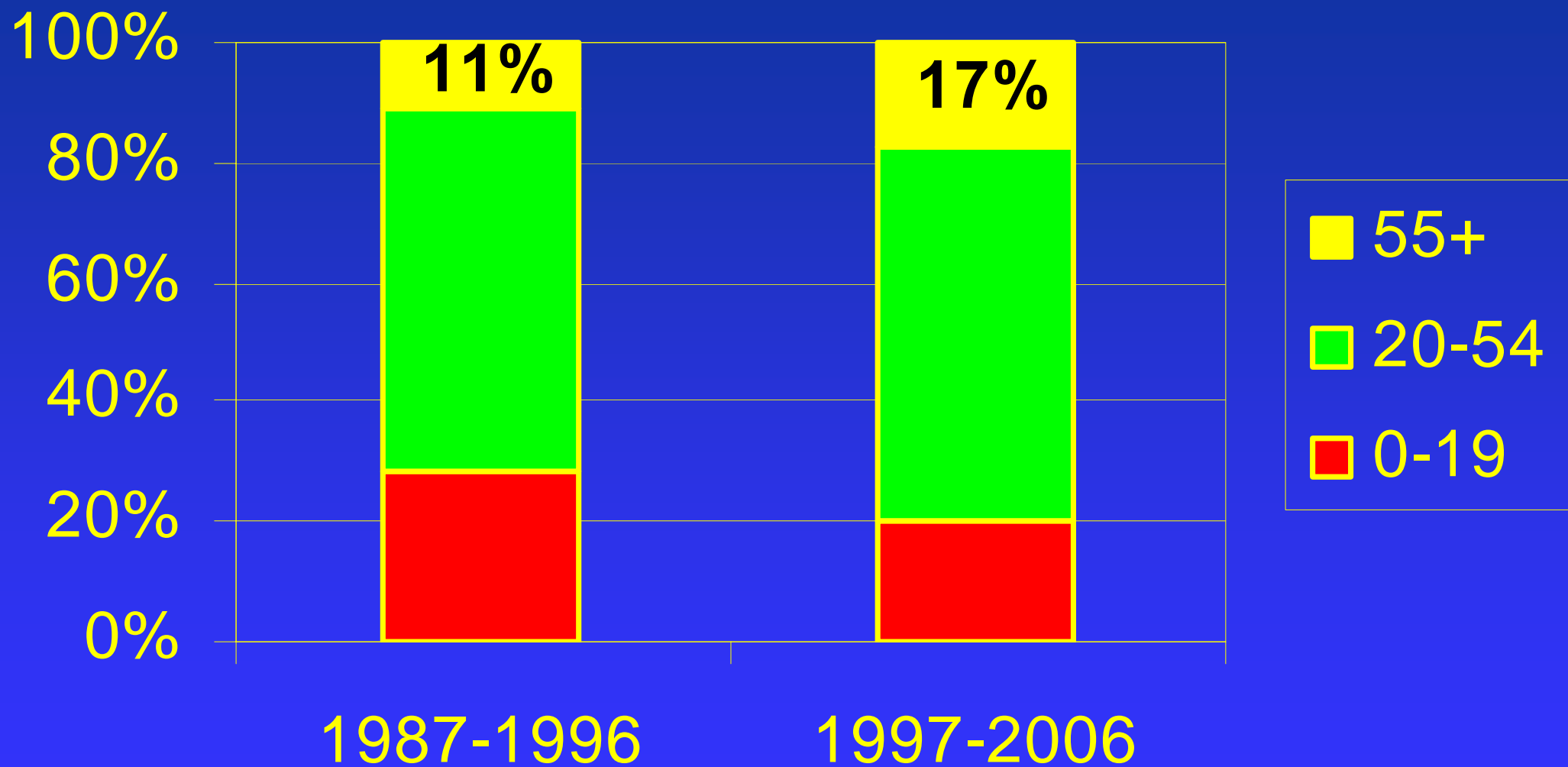
„New Agers „
se cítí mladí

Nezávislost, mobilita, zvědavost,
radost, spotřeba, radost ze života

Asketická generace
končí

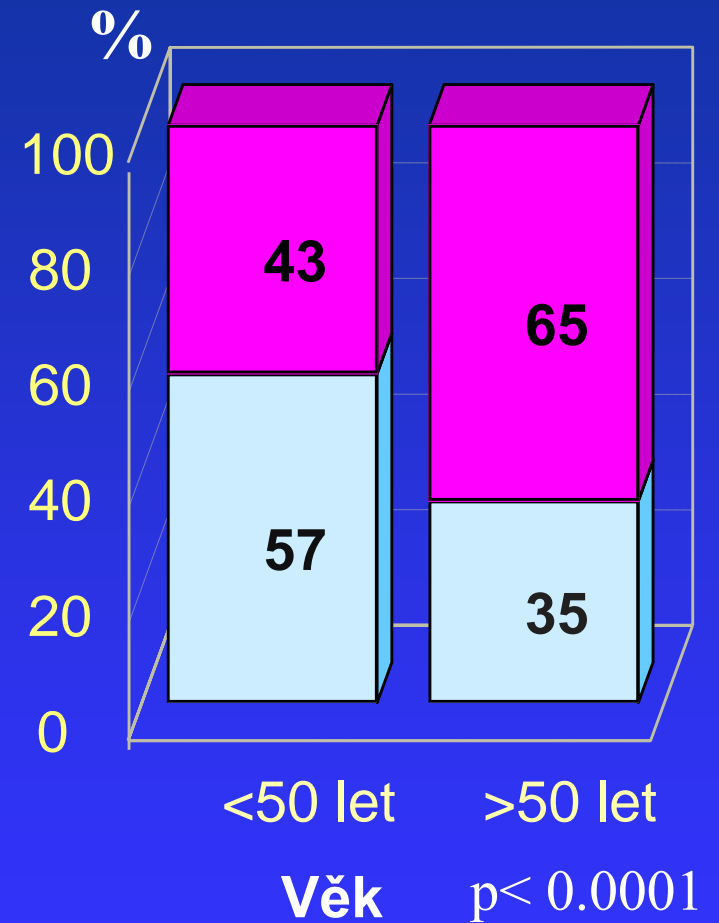
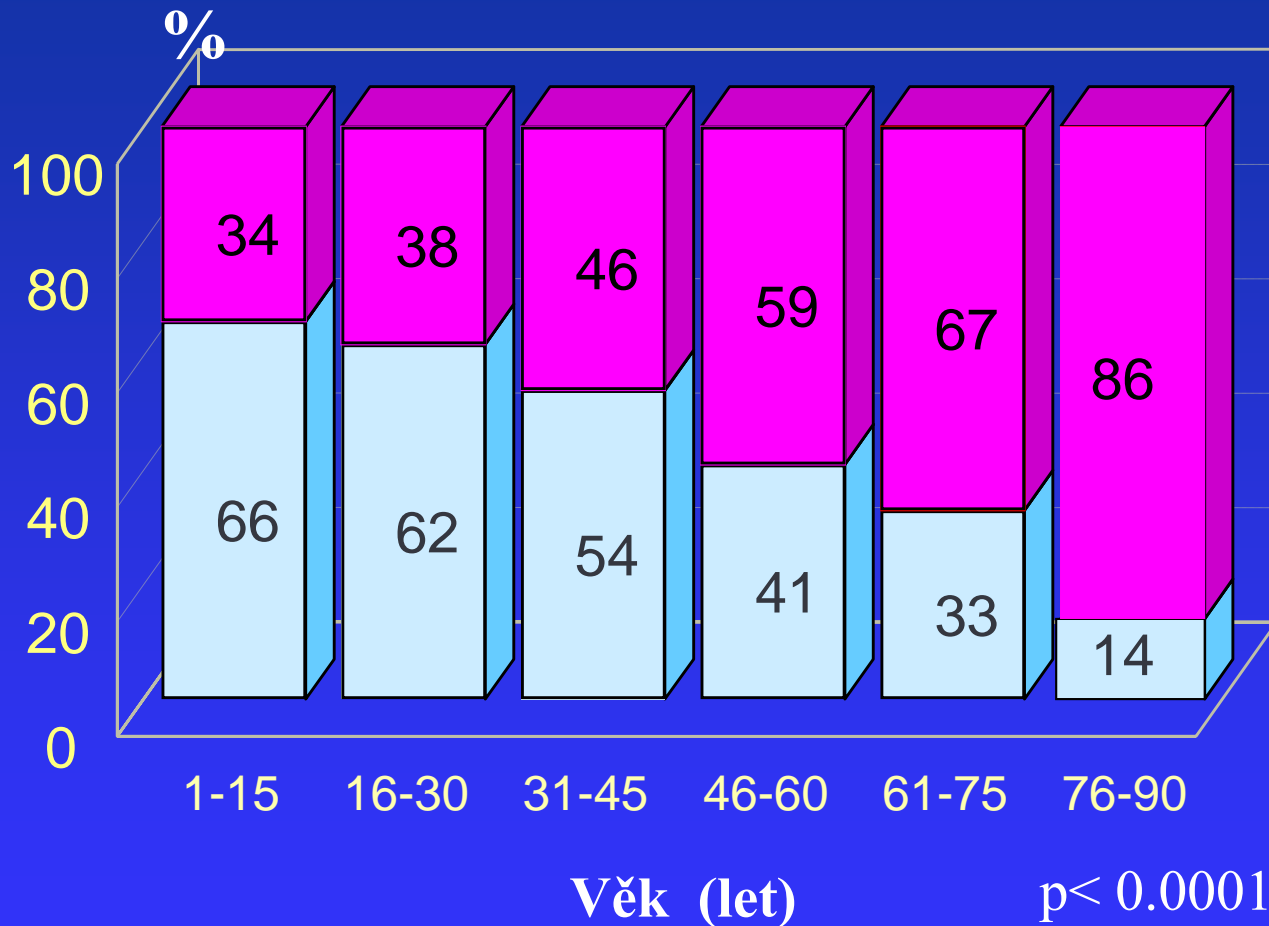
Stáří znamená seberealizaci, nikoli přežívání

KE v ČR podle věkových skupin



Data: SZÚ Praha

Věk a klinický průběh KE

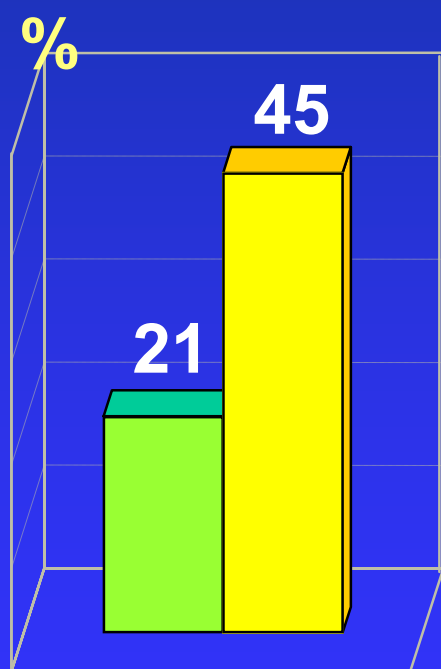


■ Meningitida ■ Encefalitida/Myelitida

R. Kaiser, Pforzheim, Německo

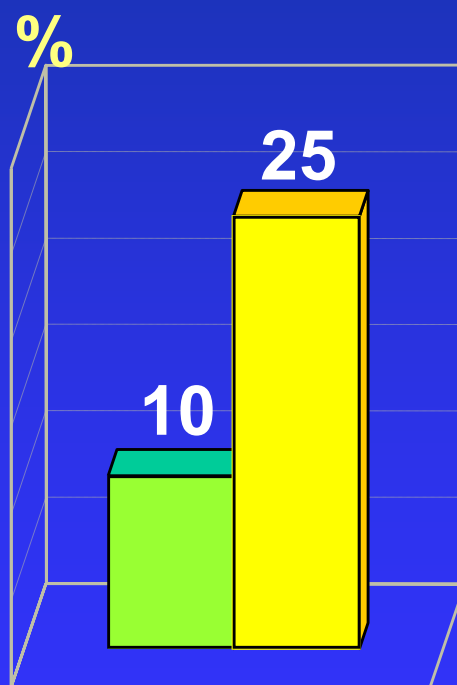
Klinický průběh KE u generace 50+

Poruchy vědomí



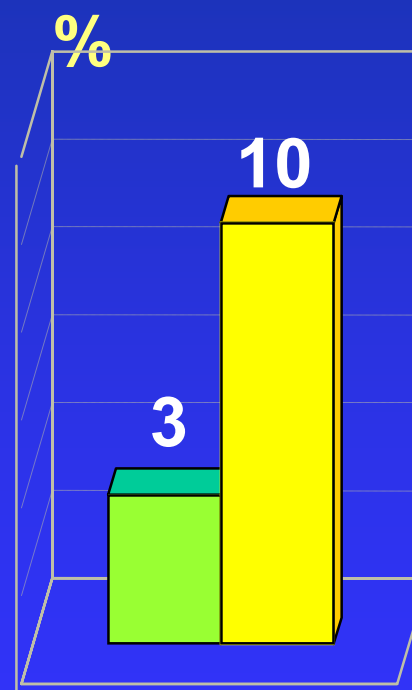
$p < 0.0001$

Zmatenost



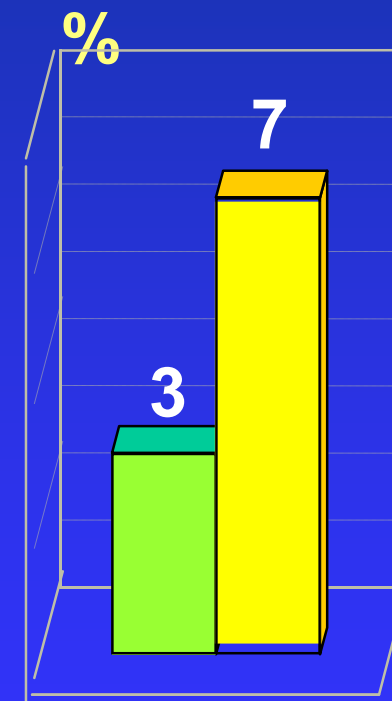
$p < 0.0001$

JIP



$p < 0.0001$

UPV



$p < 0.0001$

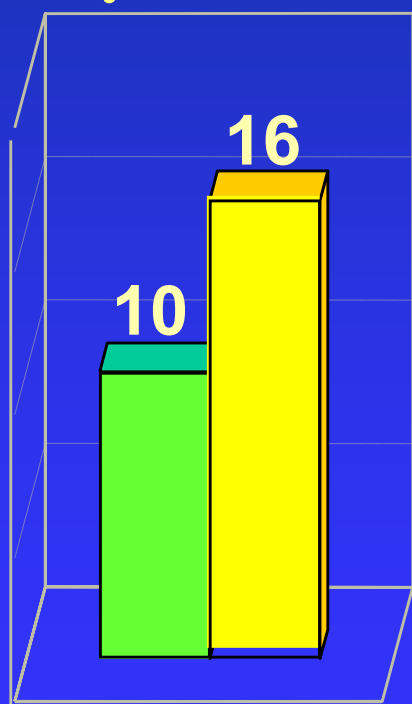
< 50 > 50

R. Kaiser, Pforzheim, Německo

Klinický průběh KE u generace 50+

Pobyt v nemocnici

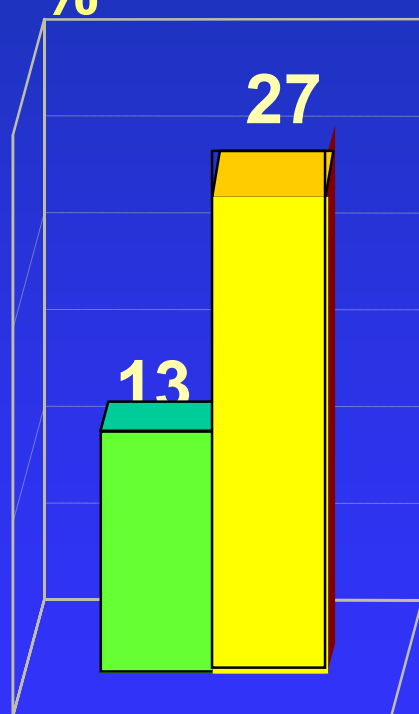
dny



$p < 0.03$

Rehabilitace

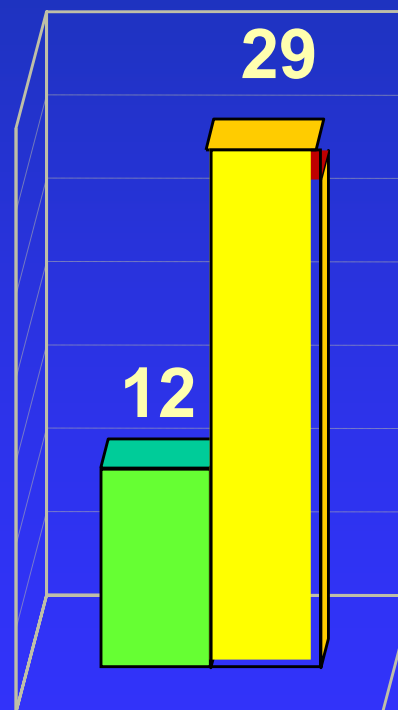
%



$p < 0.0001$

Následky > 6 měsíců

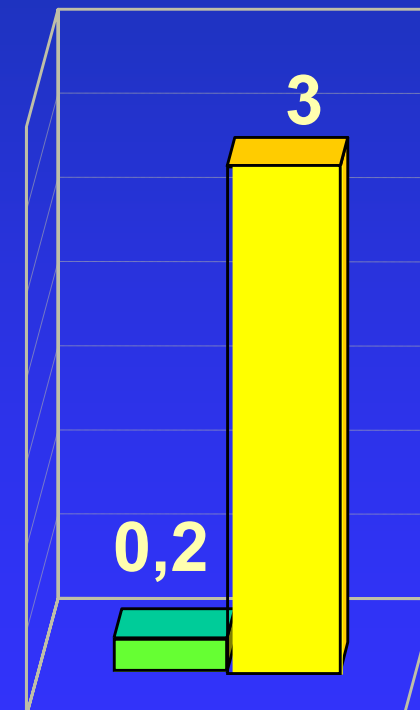
%



$p < 0.0001$

Úmrtí

%



$p < 0.0001$

 < 50  > 50

R. Kaiser, Pforzheim, Německo

*Klíšťová meningoencefalitida
a kvalita života*

Kvalita života po klíšťové encefalitidě

KE v roce 2003 na INO NČB: 93 nemocných
16 dětí do 15 let

Dotazník SF-36 nabídnut 74 dospělým

Odpověď: 50 nemocných

3,4 (0,5 – 5) měs. po propuštění

Zařazeno: 49 pacientů (31 mužů, 18 žen)

věk: $48,7 \pm 14,7$ (18-72) let.

Oxfordský test SF- 36 kvality života podmíněné zdravím

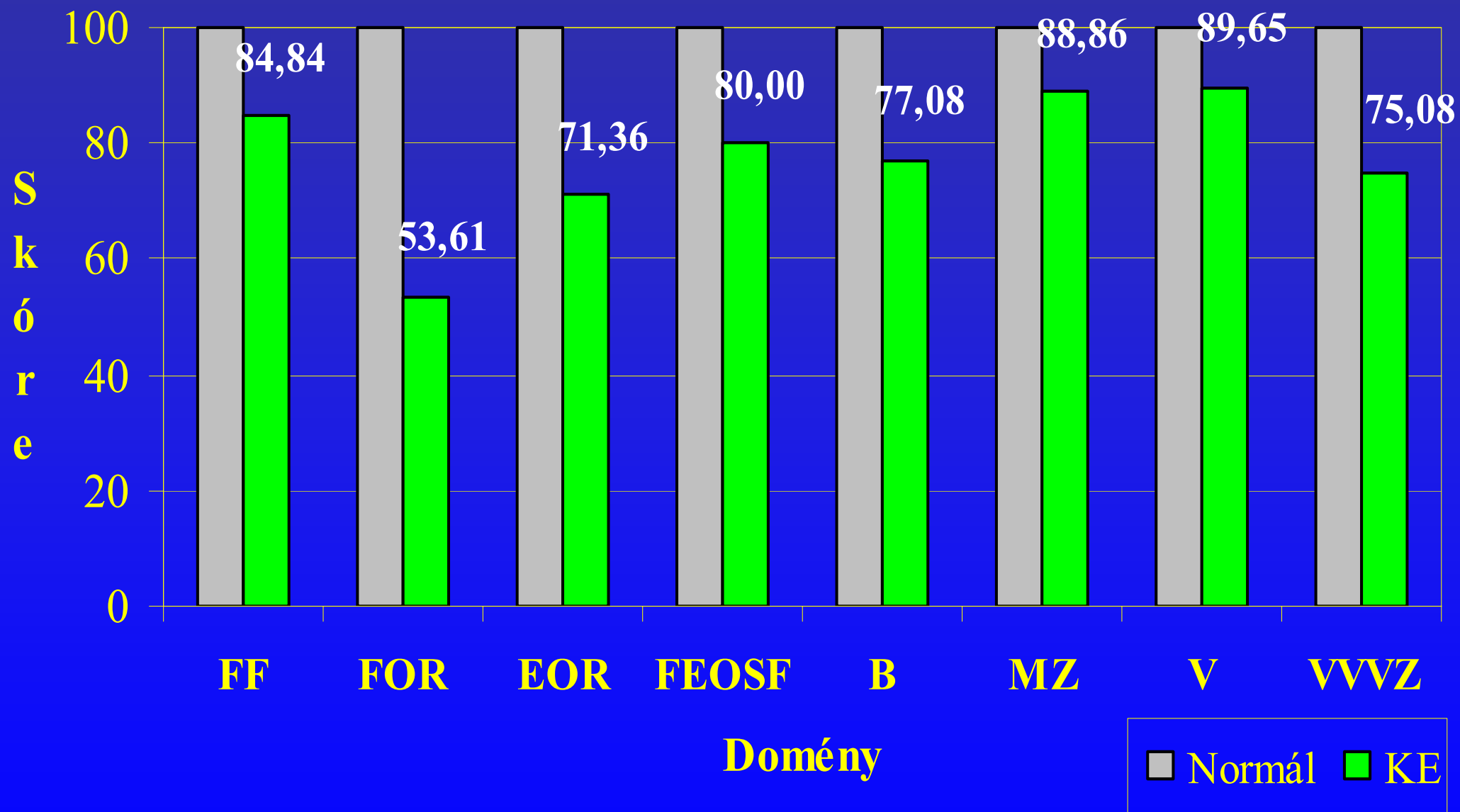
Domény:

- Fyzické funkce
- Fyzické omezení rolí
- Emoční omezení rolí
- Fyzické a emoční omezení sociálních funkcí
- Bolest
- Mentální zdraví
- Energie/Vitalita
- Všeobecné vnímání vlastního zdraví

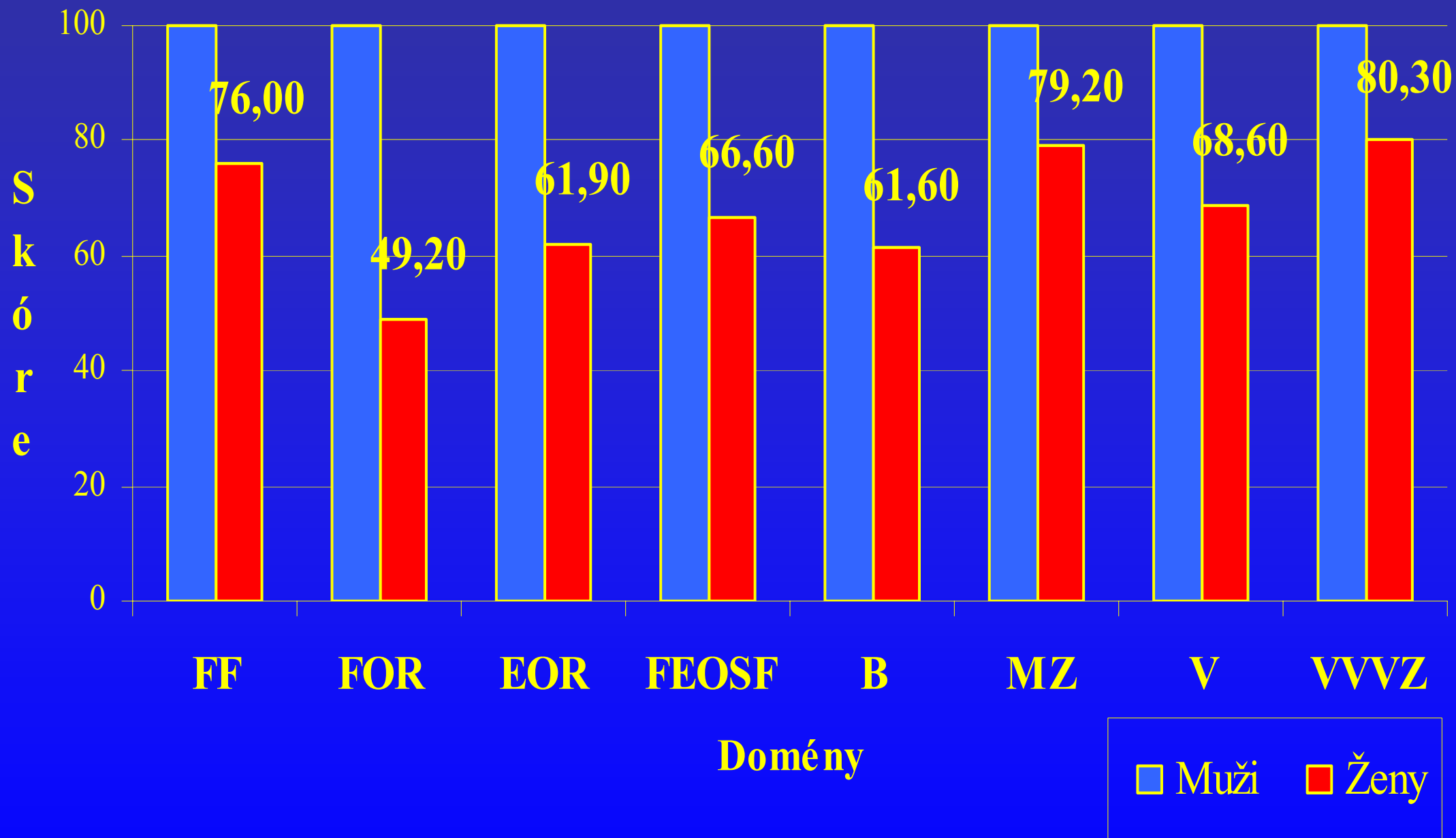
*Normy SF-36 pro evropskou populaci: Oxford Healthy Life Survey -
Oxford, Anglie, 1991 - 92*

*Normy pro střeoevropskou populaci ověřil Petr s
(skupina českých policistů)*

Test SF- 36 po klíšťové encefalitidě



Test SF- 36: KE - srovnání žen s muži



*Prevence
a profylaxe*

Ochrana proti klíšťatům

Pohyb v přírodě

Oděv (těsný)

Repelenty (na tělo, oděv)

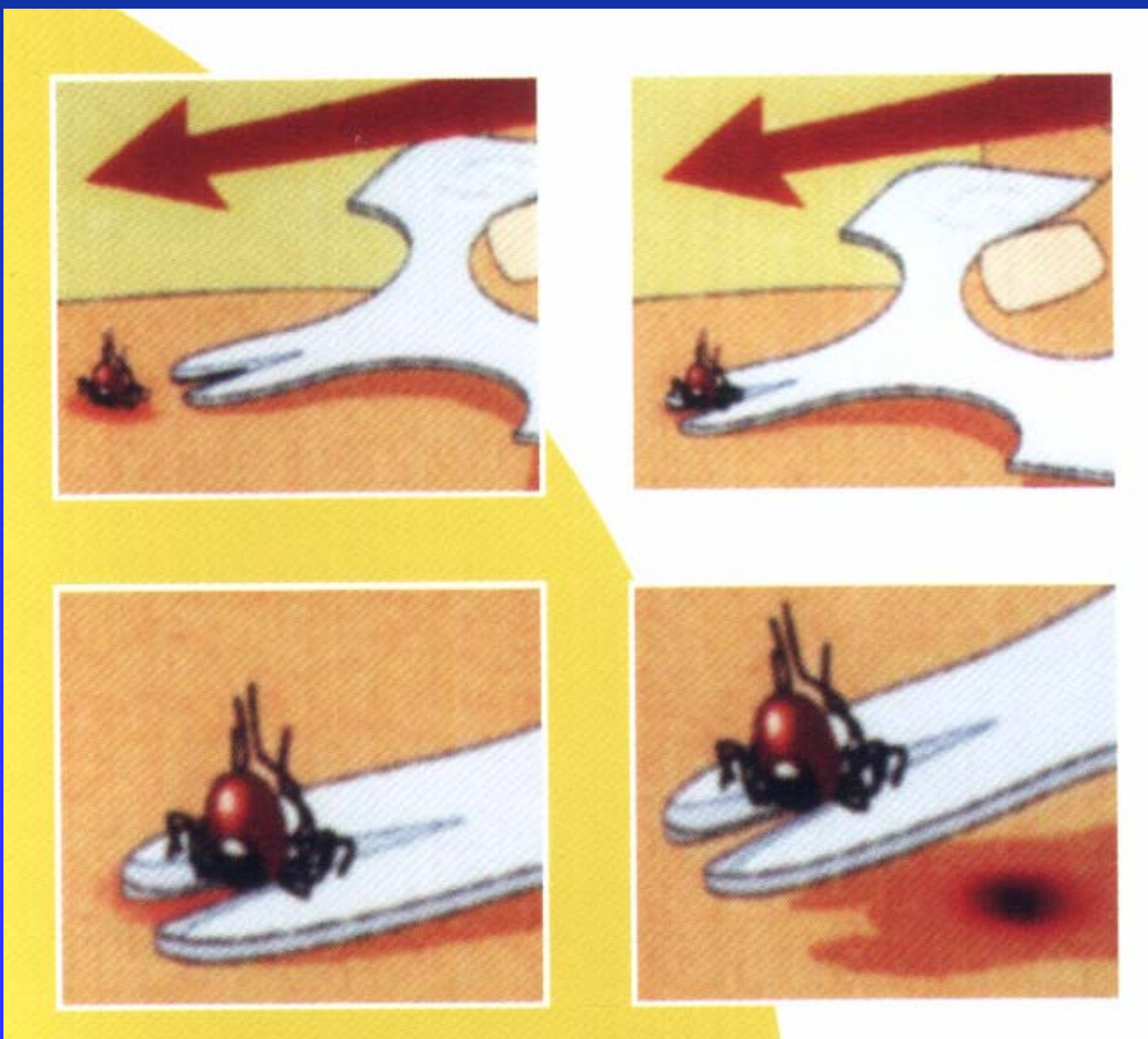
Prohlídka

Včasné odstranění klíštěte
redukce rizika přenosu
(B.b. zpravidla po 12 hod)

Snížení populace klíšťat-
ničení křovin
zahrady: hrabání listí



Ochrana proti klíšťatům



Historie očkování

70. léta Christian Kunz *kmen Neudörfl*

Nyní na trhu záp.a stř. Evropy vakcíny dvou výrobců:

FSME IMMUN Baxter AG (dříve Immuno AG): *Neudörfl*

Encepur Novartis Vaccines (dříve Chiron Behring): *K23*

Vysoká homogenitu obou kmenů (sekvenování genomu)

Obě vakcíny obsahují usmrcený virus:

silně imunogenní \Rightarrow neutralizující protilátky (protektivní imunita), zkříženě reagují s evropskými i asijskými kmeny (vč. sibiřských a dálně vých.). Obě vakcíny

Obě vakcíny prodělaly vývoj:

k minimalizaci vedlejších účinků (stabilizátor)

k vytvoření dětské varianty a zkráceného schématu

Vakcína

Obě jmenované vakcíny obsahují inaktivovaný celý virus absorbovaný na aluminium hydroxid

Během vývoje (u obou) změny, především stabilizátoru.

FSME IMMUN – pokus o odstranění albuminu → Ticovac (nebyl uveden do ČR) větší počet VU, hlavně teplot.

Poznatek, že vakcína s albuminem ⇒ lepší cytokinový profil (nižší indukce TNF-alfa) → návrat k FSME s albuminem.

Encepur – měl stabilizátor polygelin -alergické reakce u dětí nová formule již tento stabilizátor nemá.

Dětská verze vakcíny

FSME IMMUN původně určen pro všechny věkové skupiny.

Encepur zprvu pro všechny věkové skupiny stejnou dávkou Ag
Při jeho širším užití se ukázalo, že hl. u předškolních dětí byl větší výskyt teplot.

Ukázalo se, že poloviční dávka antigenu byla u dětí stejně imunogenní, ale lépe snášená

Dětské verze mají poloviční dávku antigenu.

Konvenční schéma očkování

Pro obě vakcíny již delší dobu nezměněno.

1. dávka v den 0

2. dávka za 1-3 měsíce

3. dávka o 9-12 měsíců později

protektivní imunita \approx po 2 týdnech po druhé dávce.

vhodné začít na podzim či v zimě: po 2. dávce v jarních měsících již rozvinuta protektivní imunita.

Zkrácené schéma očkování

Vhodné pro použití v sezóně v případě neplánovaného odjezdu do přírodního ohniska

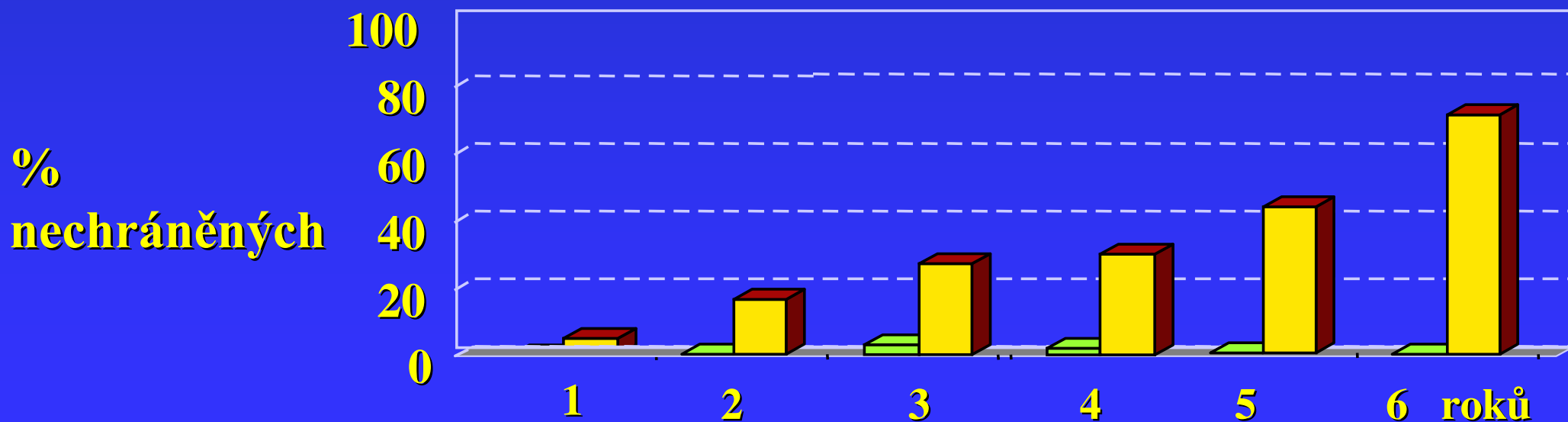
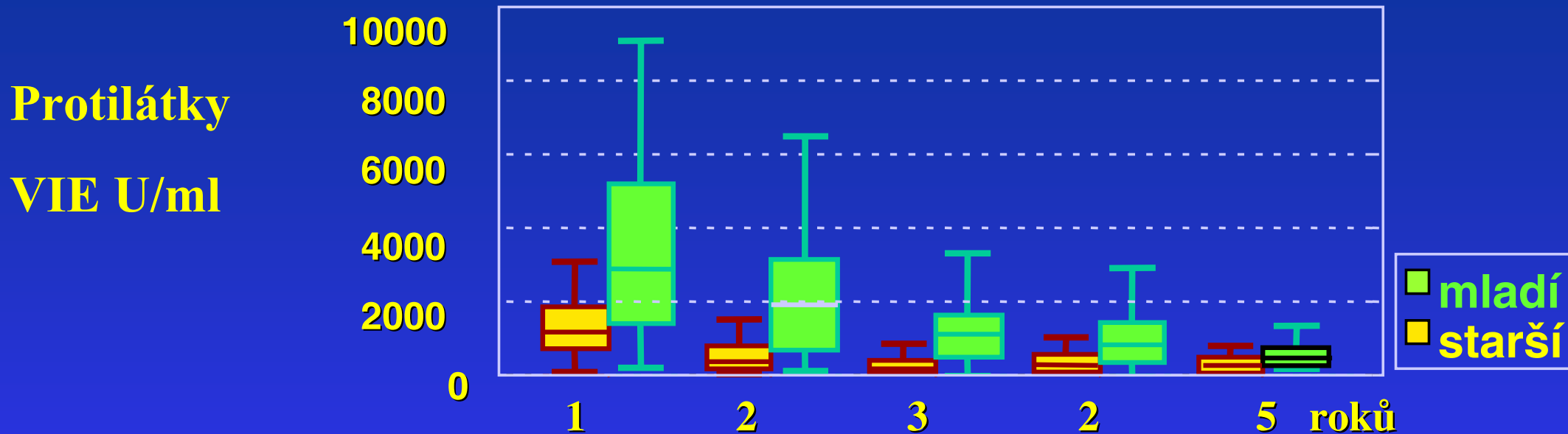
FSME IMMUN : den 0 - za 2 týdny - za 5-12 měsíců

Významných hladin protilátek u více než 90% očkovaných bylo dosaženo metodou ELISA IgG přibližně po 2 týdnech a virus neutralizačních protilátek již po týdnu.

Encepur : den 0 – den 7 - den 21

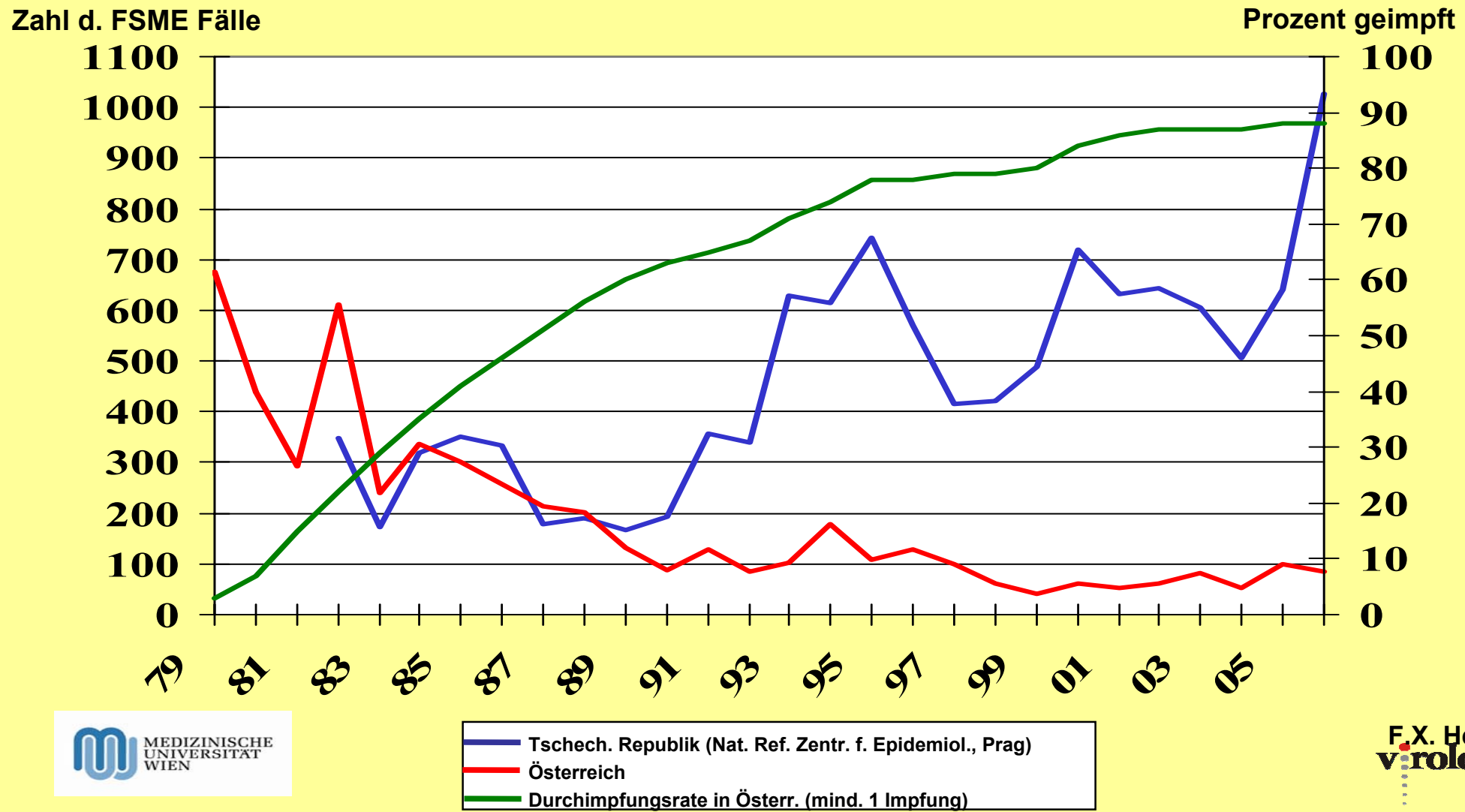
Sérokonverzi je možno očekávat nejdříve za 14 dnů po 2. dávce. Při imunizaci prováděné podle zkráceného schématu první booster dávka musí být podána za 12 - 18 měsíců

Imunita u mladých a starších po očkování KE





KE v Rakousku a Česku 1979 - 2006



Efektivita očkování proti KE v Rakousku: 99,3 % (F.X.Heinz)

Projekt Římov

Znamé endemické městečko: kdysi poutní a nyní rekreační

Všech 531 obyvatel obdrželo dotazník, odpovědělo: 70%

Zařazeno: **280 trvalých obyvatel obce** (muži: 48%)

Data: 1. Dotazník

EPIDAT

2. Zdokumentované onemocnění klíšťovkou

3. Zdokumentované očkování proti klíšťovce

Serologie: Immunozy *FSME IgG Progen Immuno*

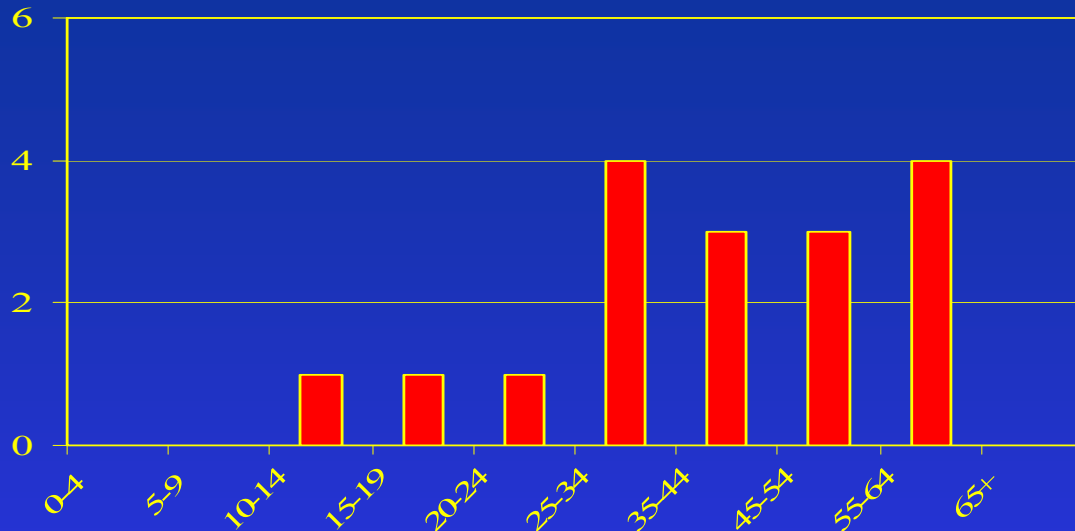
<63 VIE U/ml = NEG

63-126 = HRANIČNÍ

> 126 = POZIT

studie byla podpořena firmou **BAXTER**

Projekt Římov



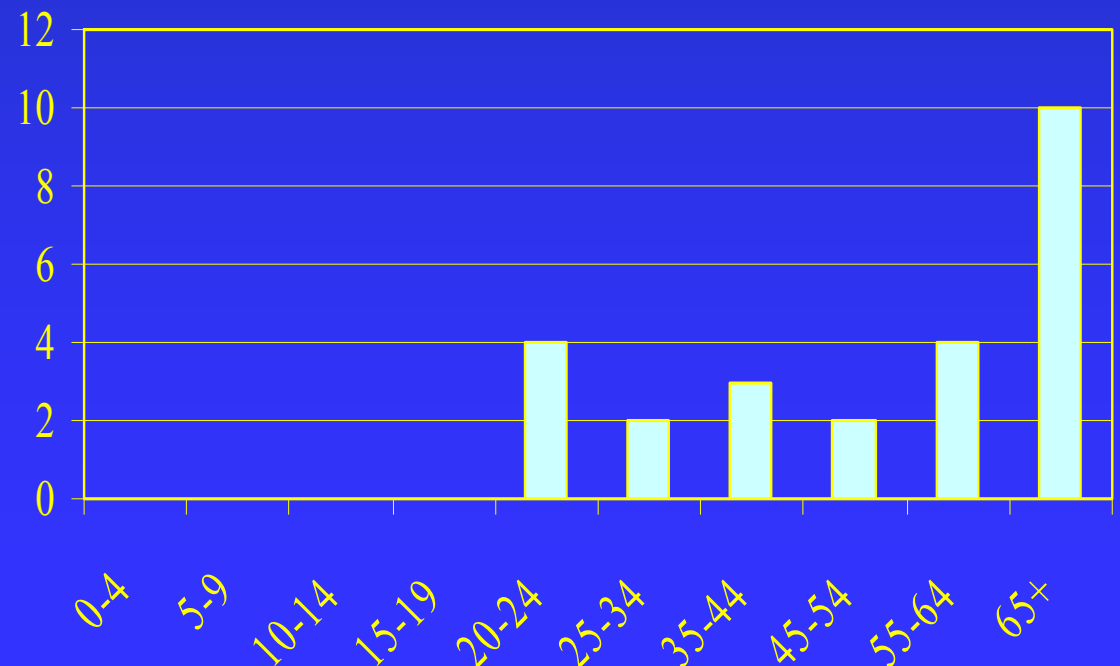
Prodělaná KE: 17 = 6%

(6 mužů, 11 žen)

100% protektivní titry IgG

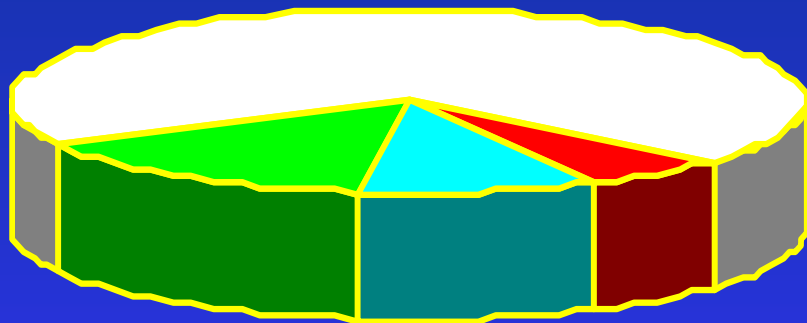
(>600 IU/ml : 15)

Asympt. sérokonverze: 27
= 10% (13 mužů, 14 žen)
100% protektivní titry IgG



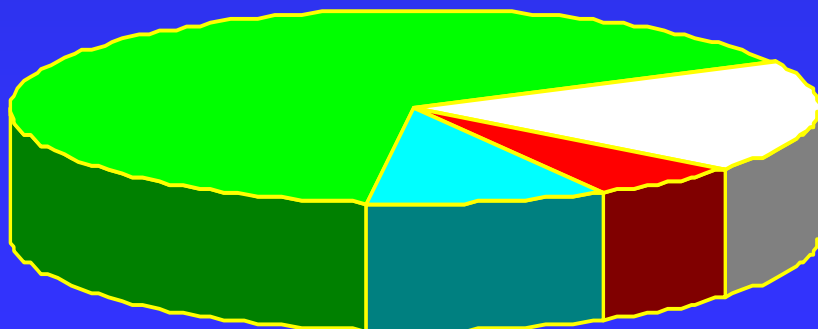
Římov: obyvatelé chránění proti KE





PŘED INTERVENCÍ



Očkovaní : 43 =15%
(17 mužů, 26 žen). Klienti očkovaní v letech 1989 – 1996 měli nadále i bez přeočkování protektivní titry (130 až >600)

PO INTERVENCI



-  **KE v předchorobí**
-  **Asympt. sérokonverze**
-  **Očkovaní**
-  **Vnímaví k nákaze**

Římov: obyvatelé odmítající očkování

Odmítli očkování i po informaci, že mají negativní protilátky a jsou tedy k nákaze vnímaví

Celkem: 52 = 19%

Věk: 37.6 ± 20.7 (1 - 77) roků

Trvalý pobyt v ohnisku 18.7 ± 17.4 (1 - 66) roků

Někteří rodiče středního věku

odmítli očkování dokonce i pro své děti!!

Závěry I.

Klíšťová encefalitida je způsobena flavivirem, který je jedním z nejčastějších vyvolavatelů virového zánětu mozku v mnoha zemích Evropy a v ruské části Asie.

Ohnisko klíšťové encefalitidy se udržuje mezi zvířetem (hlodavec) a klíštětem za vhodných klimatických podmínek.

Člověk je náhodným hostitelem klíštěte, pravděpodobnost přisátí je ovlivněna délkou pobytu a chováním v přírodě.

Pravděpodobnost nákazy po přisátí je ovlivněna lokální situací (% infikovaných klíšťat)

Závěry II.

Klíšťová encefalitida je v ČR nemocí volného času.

Riziko přinášejí rekreační aktivity v přírodním ohnisku

Tam, kde je KE endemická, jsou postiženi onemocněním dospělí i děti.

Nemoc u dětí je obecně mírnější, avšak těžší onemocnění se mohou objevit a dokonce vést k trvalému narušení kvality života pro neuropsychické následky.

S narůstajícím věkem se zvyšuje procento závažných průběhů a následků.

Závěry III.

Následkem zlepšení sociálních podmínek a zdravotní péče se prodlužuje v rozvinutých zemích délka života, mění se současně i postoje, zájmy, aktivity a ekonomická síla příslušníků generace 50+.

KE ohrožuje v našich podmínkách závažným průběhem právě starší lidi, kteří žijí v endemické oblasti, nebo tam tráví letní sezónu formou aktivního odpočinku v přírodě

Závažnost nemoci u starších se projevuje vyšším počtem obtíží během akutní nemoci, dnů léčení na JIP, potřeby ventilace, rehabilitace, výskytu obrn, dlouhodobých následků a úmrtí a dlouhodobým významným zhoršením kvality života

Závěry IV.

V současnosti není známa protivirová léčba klíšťové encefalitidy, léčba je symptomatická

Můžeme jí však úspěšně předcházet aktivní imunizací.

Prevence použitím speciálního odívání a/nebo užitím repelentů není dostatečně spolehlivá.

Imunita je individuální a proto je rozhodnutí o očkování výsledkem osobního rozhodnutí a odpovědnosti klienta (u dítěte jeho rodičů).

S nárůstem počtu nemocných je ale velmi vhodné nové zhodnocení, jakou roli by v předcházení této nemoci měl sehrát stát a zdravotní pojišťovny

Děkuji za pozornost