

السجل الوبائي الأسبوعي

١٠ حزيران/يونيو ٢٠١١، العام السادس والثمانون

العدد: 24, 2011, 86, 241-256

<http://www.who.int/wer>

المحتويات

٢٤١ ورقة موقف منظمة الصحة العالمية من اللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد

ورقة موقف منظمة الصحة العالمية من اللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد

تقوم منظمة الصحة العالمية، عملاً بولايتها القاضية بتوفير الإرشادات اللازمة للدول الأعضاء بشأن مسائل السياسة الصحية، بإصدار سلسلة محدثة من ورقات محدثة بانتظام تشرح موقفها من اللقاحات وتوليفات اللقاحات المستخدمة ضدّ أمراض لها أثر صحي عمومي على الصعيد الدولي. وتتناول تلك الورقات، أساساً، استخدام اللقاحات في برامج التمنيع الواسعة النطاق؛ وتلخص أهمّ المعلومات الأساسية عن الأمراض واللقاحات الخاصة بها، وتنتهي بتبيان موقف المنظمة الحالي من استخدام تلك اللقاحات في جميع أنحاء العالم. وقد خضعت تلك الورقات لاستعراض من قبل خبراء من داخل المنظمة وخارجها ويتم، منذ عام ٢٠٠٦، استعراضها واعتمادها من قبل فريق الخبراء الاستشاري الاستراتيجي التابع للمنظمة والمعني بالتمنيع^١. والجدير بالذكر أنّ ورقات موقف المنظمة مصمّمة كي تستخدم من قبل مسؤولي الصحة العمومية ومديري برامج التمنيع على الصعيد الوطني. غير أنّها قد تستقطب أيضاً اهتمام وكالات التمويل الدولية ودوائر صناعة اللقاحات والأوساط الطبية ووسائل الإعلام المتخصصة في المجال العلمي وعامة الجمهور.

وهذه الورقة هي أول ورقة تشرح فيها منظمة الصحة العالمية موقفها من اللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد. وناقش فريق الخبراء الاستشاري الاستراتيجي المعني بالتمنيع التوصيات الخاصة بتلك اللقاحات في الاجتماع الذي عقده في نيسان/أبريل ٢٠١١. ويمكن الاطلاع على البيانات المعروضة في ذلك الاجتماع على الموقع الإلكتروني التالي:

<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

وفي هذه الورقة توفر الحواشي عدداً محدوداً من المراجع الأساسية، بما في ذلك مراجع تحتوي على جداول تصنيفية تقيّم نوعية البيانات العلمية فيما يخص بضعة من الاستنتاجات الرئيسية؛ وهناك قائمة مرجعية أشمل ترد في وثيقة المعلومات الأساسية بشأن اللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد والتطعيم ضدّه^٢.

معلومات أساسية

وبائيات المرض

يمثّل فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد أحد الأسباب الرئيسية للعداوى الفيروسية التي تصيب الجهاز العصبي المركزي في بلدان شرق ووسط وشمال أوروبا، وفي شمال الصين ومنغوليا والاتحاد الروسي. وتشمل المناطق التي يتوطنها التهاب الدماغ المنقول بالقراد الجزء الجنوبي من الحزام الغابي الأوراسي غير الاستوائي، الممتد من شمال شرق فرنسا إلى جزيرة هوكايدو اليابانية^٣. ويتم، كل عام، الإبلاغ عن حدوث نحو ١٠ ٠٠٠ إلى ١٢ ٠٠٠ حالة سريرية من حالات التهاب الدماغ المنقول بالقراد، غير أنّ البعض يرى أنّ ذلك العدد أقل بكثير من العدد الإجمالي الحقيقي. ومن الملاحظ، حتى في أشدّ المناطق تضرراً، أنّ المرض

عادة ما يكون محصوراً في بؤر غابية خاصة. وتعرّف بعض البلدان، مثل ألمانيا، المناطق المعرضة للخطر على الصعيد المحلي استناداً إلى عدد الحالات السريرية المبلغ عنها. بيد أنه لا توجد معايير تشخيصية موحدة فيما يخص التهاب الدماغ المنقول بالقراد، ولا تعريف بخصوص المناطق التي تعتبر معرضة للخطر.

ويجري الإبلاغ، حالياً، عن أكبر معدلات وقوع الحالات السريرية في دول بحر البلطيق وسلوفينيا والاتحاد الروسي. فقد كان معدل وقوع الحالات لكل ١٠٠ ٠٠٠ ساكن على الصعيد الوطني يناهز، في عام ٢٠٠٩ مثلاً، ١٠,٤٠ في إستونيا و٧,٥٠ في لاتفيا و٦,٨٩ في ليتوانيا و٩,٩٠ في سلوفينيا.^٤ وفي عام ٢٠٠٦، كان معدل وقوع المرض يناهز ٢,٤٤ في الاتحاد الروسي، ولكن معدل الإصابة بلغ خمسة أضعاف ذلك في منطقة سيبيريا الاتحادية، بل أنه بلغ عشرة أضعاف المعدل الوطني في بعض المناطق الفرعية من تلك المنطقة. كما تم الإبلاغ عن ارتفاع معدلات وقوع المرض في المنطقة الشمالية الغربية الاتحادية التابعة للاتحاد الروسي. ومن البلدان الأخرى التي أبلغت عن حدوث حالات في أراضيها، أو التي تعتبر معرضة للخطر نتيجة ارتفاع معدلات انتشار الفيروس بين القراد، ألمانيا والنمسا وبيلاروس والبوسنة وبلغاريا والصين وكرواتيا والدانمرك وفنلندا وألمانيا واليونان وهنغاريا وإيطاليا ومنغوليا والنرويج وبولندا وجمهورية كوريا ورومانيا وصربيا وسلوفاكيا وسلوفينيا والسويد وسويسرا وتركيا وأوكرانيا.^{٢,٣}

ويميل المرض، في معظم الظروف الوبائية، إلى إصابة الذكور بوتيرة أكبر من الإناث. وقد تُصاب جميع الفئات العمرية بالمرض، ولكن توزيع الحالات قد يختلف باختلاف المناطق. فمن الملاحظ، في منطقة سيبيريا الغربية التي يتوطنها المرض بقوة، أن أفراد الفئة العمرية ٢٠-٤٩ سنة كانوا الأكثر عرضة لمخاطر الإصابة بالمرض، ولو أن ٢٠٪ إلى ٣٠٪ من الحالات سُجّلت بين أطفال تقل أعمارهم عن ١٤ سنة.^٥ ولوحظ أيضاً، في جنوب ألمانيا في الفترة بين عامي ١٩٩٤ و١٩٩٨، أن ١٢٪ (٧٩) من مجموع الحالات البالغ عددها ٦٥٦ حالة حدثت بين أطفال تقل أعمارهم عن ١٤ سنة، وأن ٤٢٪ (٢٧٦) حدثت بين أشخاص من الفئة العمرية ٢١-٥٠ سنة، وأن ٢٤٪ (١٥٧) حدثت بين أشخاص تتجاوز أعمارهم ٦٠ سنة.^٦

والتغيرات التي تطرأ على المناخ والسكن، وعلى الأنشطة الترفيهية، تسهم حالياً في تغيير وبائيات التهاب الدماغ المنقول بالقراد. وقد يشكل المرض مشكلة متنامية لأنه يجري الإبلاغ عنه في مناطق لم تعرف سابقاً بأنها من مناطق توطنه - مثل بعض المناطق الواقعة في ألمانيا وليتوانيا واسكندنافيا وعدة مناطق من الاتحاد الروسي وسويسرا. كما يبدو أن رقعة المناطق الموطونة تزداد علواً، فقد زاد ارتفاعها من أقل من ٨٠٠ متر فوق سطح البحر إلى نحو ١٥٠٠ متر، كما تم الإبلاغ عنه مؤخراً في النمسا وسلوفاكيا.^٢

هناك ثلاثة أنماط فرعية من فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد تتسبب في إصابة البشر بالمرض:^٧ (١) ينتشر النمط الفرعي الأوروبي في المناطق الغربية والشمالية والوسطى والشرقية من أوروبا؛ (٢) ينتشر نمط الشرق الأقصى الفرعي في المناطق الشرقية من الاتحاد الروسي وفي الصين واليابان؛ (٣) ينتشر النمط الفرعي السيبيري في جميع أنحاء الاتحاد الروسي (ولكن في المناطق الآسيوية بالدرجة الأولى). وتدور جميع الأنماط الفرعية الثلاثة، سوية، في منطقة بحر البلطيق والجزء الأوروبي من الاتحاد الروسي وفي سيبيريا.^٢

وتحدث معظم حالات العدوى بالفيروس نتيجة التعرّض للدغات القراد خلال الاضطلاع بأنشطة في المناطق الغابية، ولو أن المرضى لا يتذكرون، في ثلث الحالات المؤكدة تقريباً، أي تعرّض للقراد قبل إصابتهم بالمرض.^٥ ويتزامن موسم وقوع المرض مع زيادة التعرّض للقراد أثناء فصول الربيع والصيف والخريف.^٨

وينتقل النمط الفرعي الأوروبي، أساساً، عن طريق اللبود الخروعي، وينتقل نمط الشرق الأقصى الفرعي والنمط الفرعي السيبيري عن طريق اللبود الفوقي الثم. وتتباين نسبة القراد الحامل للفيروس تبايناً كبيراً حسب الزمان والمكان. فقد تبين، في المناطق الموطونة من النمسا وجنوب ألمانيا، أن ١٪ إلى ٣٪ من القراد يحمل الفيروس، في حين قد تتاهز نسبة انتشار العدوى بين القراد، في المناطق المتضررة بشدة من ليتوانيا والاتحاد الروسي وسويسرا، ١٠٪ إلى ٣٠٪ في بعض الأحيان.^٢ غير أن معدل وقوع المرض بين سكان منطقة ما

يعتمد على مجموعة مختلفة من العوامل ولا توجد علاقة مباشرة بينه وبين معدل انتشار الفيروس في سرب القراد المحلي. ٣،٩

وتكتسب يرقات القراد وحورواته وعناصره البالغة العدوى عندما تمتص دم الحيوانات الحاملة للفيروس، لاسيما القوارض الصغيرة؛ وقد تنقلها بعد ذلك إلى أنواع فقارية، بما فيها البشر، خلال امتصاصها لدماء تلك الأنواع. وقد يكتسب القراد الفيروس أيضاً في مبيض القردة الأم أو عند الاشتراك في امتصاص دم ثوي واحد.

وقد يكتسب أكثر من ١٠٠ نوع حيواني الفيروس، وتؤدي بعضها دور المستودع. ويمكن أن تنقل الأبقار أو الماعز أو الأغنام الموبوءة الفيروس في لبنها غير المعقم أو مشتقات لبنها غير المعقمة، ونقله بالتالي إلى البشر عن طريق الغذاء. ١٠ ولم يتبين، حتى الآن، انتقال الفيروس بين البشر.

ولم تُتوج محاولات التخلص من المرض بالقضاء على سرب القراد كيميائياً بأي نجاح؛ ولم يسفر استخدام الألبسة المحتوية على مبيدات الحشرات، أو استخدام المواد المنفرة، إلا عن أثر حمائي مؤقت، في أفضل الأحوال. غير أن التزام تدابير الحماية الشخصية عند القيام بأنشطة في الهواء الطلق في المناطق الموطونة من الأمور الكفيلة بالحد من مخاطر التعرض للفيروس؛ وتشمل تلك التدابير ارتداء الألبسة المناسبة ومراقبة البشرة يوميا لتبين ما إذا كان هناك قراد عليها. والجدير بالإشارة إلى أن مخاطر اكتساب العدوى ضئيلة بالنسبة للأشخاص الذين يقيمون في المناطق الحضرية أو المناطق الخالية من الغابات، والذين لا يستهلكون مشتقات الألبان غير المعقمة.

الفيروس وإراضيته وتشخيص أسبابه

ينتمي فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد إلى جنس الفيروس المصفر التابع إلى فصيلة الفيروسات المصفرة، التي تضم نحو ٧٠ فيروساً بما في ذلك فيروس حمى الضنك وفيروس الحمى الصفراء وفيروس التهاب الدماغ الياباني وفيروس غرب النيل. ويتألف الفيرويون من جزيء أحادي الطاق من الحمض النووي الريبي محاط بالغشاء المركزي والبروتين الغلافي (E). ويحتوي ذلك البروتين على المحددات المستضدية المسؤولة عن التراص الدموي والاستعداد، ويؤدي إلى استحداث المناعة الحمائية لدى الثوي. والجدير بالذكر أن الأنماط الفرعية الثلاثة من فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد (النمط الفرعي الأوروبي، والنمط الفرعي السيبيري، ونمط الشرق الأقصى الفرعي) مترابطة ارتباطاً وثيقاً من الناحيتين الجينية والمستضدية، وعليه لا يوجد اختلاف كبير في المستضدات بينها. ١١ وبعد تعرض شخص ما للدغ قرادة تحمل العدوى يقوم الفيروس بالتنسخ أولاً في الخلايا الجلدية الموضعية، ثم في العقد اللمفية الناحية وفي الجملة الشبكية البطانية. ويخترق الفيروس الحاجز الدموي - الدماغ بعد غزوه البطانة الشعرية. ومن التغيرات الباثولوجية العصبية التي تطبع الحالات المميّنة من هذا المرض التهاب سنجابية الدماغ والنخاع، الذي يظهر بشكل بارز في الحبل النخاعي وجذع الدماغ والمخيخ. ١٢

ويقتضي تشخيص أسباب التهاب الدماغ المنقول بالقراد تأكيداً مخبرياً لأن علاماته السريرية غير نوعية نسبياً. وأثناء مرحلة المرض الأولية التي يغزو فيها الفيروس الدم يمكن الكشف عن الفيروس من خلال تفاعل البوليميراز المتسلسل أو إبرازه عن طريق التلقيح في مزارع خلوية مناسبة أو في فأر رضيع. وفي المرحلة الثانية التي تدعى المرحلة العصبية يمكن، في حالات نادرة، الكشف عن الفيروس في السائل الدماغي النخاعي أو في الدماغ. ويمكن، عادة، الكشف عن مستضدات الفيروس عند ظهور الأعراض العصبية، ويستخدم التشخيص المصلي أساليب مختلفة منها مقايسة الممتر المناعي المرتبط بالأنزيم، واختبارات الأضداد المستعدلة، وتقنيات تثبيط التراص الدموي. وفي حالات خلفية التعرض لفيروسات مصفرة أخرى، بما في ذلك الخضوع لتطعيم ضد الحمى الصفراء أو التهاب الدماغ الياباني، قد تؤدي اختبارات الكشف عن الغلوبولين المناعي G النوعي المحدد للفيروس إلى نتائج إيجابية خاطئة بسبب تعدد تفاعلات الأضداد. ولا بدّ في تلك الحالات، من استخدام اختبارات الأضداد المستعدلة، النوعية للغاية، لأغراض تبين المناعة. ١٣

المرض

تتراوح فترة الحضانة بين يومين و ٢٨ يوماً (تتراوح بين ٧ أيام و ١٤ يوماً في معظم الحالات) وتتبعها فترة تتراوح بين يوم واحد و ٨ أيام وتطبعها علامات غير نوعية، مثل التعب والصداع والوعكة العامة، تأتي عادة مرفوقة بحمى تعادل شدتها أو تفوق ٣٨ درجة مئوية. وبعد فترة عديمة الأعراض تتراوح بين يوم واحد و ٢٠ يوماً يشهد ثلث الحالات تقريباً مرحلة مرضية ثانية تتميز بحمى تفوق شدتها ، غالباً، ٤٠ درجة مئوية وعلامات تشير إلى تضرر الجهاز العصبي المركزي، مثل التهاب السحايا أو التهاب الدماغ (الاسيما الرنج المخيخي) أو التهاب النخاع أو التهاب الجذر. وقد يُصاب من يعانون من التهاب الدماغ بذهول وخلل في السبيل الهرمي، فضلاً عن حالات شلل تطال، عادة، عضلات الذراع. وفي ٤٠٪ من حالات التهاب الدماغ أو أقل من ذلك يؤدي المرض إلى عقابيل دائمة في الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك أنواع مختلفة من الشكاوى العصبية النفسية التي تطبع المتلازمة التالية لالتهاب الدماغ.^٥ ولا يوجد أيّ علاج خاص بالتهاب الدماغ المنقول بالقراد.

وقد تبين من المشاهدات السريرية وجود علاقة بين وخامة المرض والنمط الفيروسي الفرعي المعني، إذ يبدو أنّ نمط الشرق الأقصى الفرعي يتسبب في حدوث مرض أكثر وخامة مما يحدثه النمط الأوروبي، في حين يبدو أنّ النمط الفرعي السيبيري يحتل مرتبة وسطى. أمّا معدلات إماتة الحالات المبلغ عنها فقد بلغت أو تجاوزت ٢٠٪ فيما يخص نمط الشرق الأقصى الفرعي، وتراوح بين ٦٪ و ٨٪ فيما يخص النمط الفرعي السيبيري، وتراوح بين ١٪ و ٢٪ فيما يخص النمط الفرعي الأوروبي.^٧ ولوحظ وجود صلة بين نمط الشرق الأقصى الفرعي وحمل نزفية مميتة. وتم الإبلاغ عن حدوث حالات مرضية مزمنة ونادرة من جراء النمط الفرعي السيبيري بالدرجة الأولى اتسمت ببطء تطورها طيلة ٦ أشهر أو أكثر، ومنها حالات أصابت الأطفال.^٤ غير أنّ تباين معايير اختيار المرضى وتباين فرص الحصول على الخدمات الطبية، فضلاً عن اختلافات التعرض حسب العمر، من الأمور التي قد تفسر بعضاً من تلك التفاوتات القائمة بين الأنماط الفرعية.

اللقاحات المضادة لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد

تم استحداث أول لقاح ضدّ الفيروس في عام ١٩٣٧ في الاتحاد السوفييتي السابق، حيث أثار فاشيات المرض (الذي كان يُدعى آنذاك التهاب الدماغ الربيعي والصيفي الروسي) قلقاً صحياً عمومياً كبيراً. وكان لقاح الجيل الأول الفيروسي المشتق من دماغ الفئران ناجحاً ولكنه تسبب في حدوث آثار ضارة منكررة. وتستند اللقاحات الحديثة الأقل إحداثاً للتفاعل على سلالات الفيروس المعطلة بالفورمالين والمنتجة في المزارع الخلوية. وهناك، الآن، أربعة لقاحات مضمونة الجودة تستخدم على نطاق واسع: لقاحا FSME-Immun و Encepur اللذان يُصنعان في النمسا وألمانيا، على التوالي، ويستندان إلى السلالات الأوروبية للفيروس؛ ولقاحا TBE-Moscow و EnceVir اللذان يُصنعان في الاتحاد الروسي ويستندان إلى سلالات الشرق الأقصى. وهناك أيضاً لقاح صيني يجري استخدامه في مناطق الصين الحدودية الشمالية. ولم تنشر في المجلات الدولية أية تفاصيل عن تركيبة ذلك اللقاح ومأمونيته ونجاعته.

ومع أنّ العديد من الدراسات الرصدية تشهد على نجاعة تلك اللقاحات، فإنه لم يُضطلع حتى الآن بأية تجارب مضبوطة عشوائية لإثبات نجاعتها في الحماية من المرض السريري. ولن يكون من الأخلاقي الآن إجراء تجارب مضبوطة عشوائية لتبيين نجاعة تلك اللقاحات.

ويتم تقييم الاستمناع بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم أو اختبارات الأضداد المستعدلة أو تقنيات تثبيط التراص الدموي. وعادة ما يُعتبر وجود أضداد الفيروس الدائرة بتركيزات تعادل أو تفوق التركيزات المتفق عليها محلياً (مثل عيار استعدالي ≤ 10) أحد المؤشرات البديلة على الحماية.^{١٤} ولكنه لا توجد دراسات سريرية منهجية تثبت هذا الافتراض. كما أنه لا يمكن إجراء مقارنة مباشرة بين البيانات الخاصة بالاستمناع الذي توفره مختلف اللقاحات نظراً لاستخدام صانعي اللقاحات اختبارات مختلفة، ونظراً لندرة المقارنات المباشرة المستقلة.

اللقاحان النمساوي والألماني

يجري تسويق اللقاحان النمساوي والألماني باسمي FSME-Immun (تركيبية جديدة بدأ الأخذ بها بعد عام ٢٠٠١) وEncepur-Adults؛ والتركيبتان الخاصتان بالأطفال هم، على التوالي، FSME -Immun Junior وEncepur-Children. وفيما يخص FSME-Immun Junior يُعرّف الأطفال بالفئة العمرية ١-١٥ سنة، أمّا Encepur-Children فهم يُعرّفون بالفئة العمرية ١-١١ سنة. وتم، أصلاً، ترخيص لقاحي FSME-Immun وEncepur في عامي ١٩٧٦ و١٩٩٤، على التوالي.

وتستند تركيبية لقاح FSME-Immun إلى سلالة Neudörfli التي تنتمي إلى النمط الفرعي الأوروبي؛ ويُستخدم ألبومين المصل البشري لأغراض التثبيت. وتبلغ كمية الأضداد في كل جرعة ٢,٤ مكروغرام بالنسبة للبالغين و١,٢ مكروغرام بالنسبة للأطفال. أمّا لقاح Encepur فهو يستند إلى السلالة الفيروسيّة k23. ويُستخدم السكروز لأغراض التثبيت. وتبلغ كمية الأضداد في كل جرعة ١,٥ مكروغرام بالنسبة للبالغين و٠,٧٥ مكروغرام بالنسبة للأطفال. ويتم إنتاج كلا اللقاحين وفق شروط التصنيع التي حدّتها منظمة الصحة العالمية. ١٥. ويتم إنتاجهما في خلايا الأرومة الليفية للدجاج، وتعطيلهما بالفورمالدهيد باستخدام هيدروكسيد الألمنيوم كمادة مساعدة. واللقاحان لا يحتويان على مادتي البوليغليسين أو الثيوميرسال، ولكن يمكن العثور على مقادير ضئيلة من الفورمالدهيد (في لقاح FSME-Immun فقط) والجنتاميسين والنيوميسين والكلورتراسيكلين (في لقاح Encepur فقط) في المنتجات النهائية. ويظل كلا اللقاحين صالحين للاستعمال لمدة ٣٠ شهراً عندما يُخزنان في درجة حرارة تتراوح بين درجتين و ٨ درجات مئوية. ويتم توفيرهما في محاقن معبأة مسبقاً لأغراض الحقن في العضل، وتحتوي كل محقنة على ٠,٥ ميليلتر بالنسبة للبالغين و٠,٢٥ ميليلتر بالنسبة للأطفال.

ويقتضي كل من اللقاحين FSME-Immun وEncepur، حسب تعليمات صانعيهما، إعطاء ثلاث جرعات من أجل استكمال المقرّر التمنيعي الأولي. وفيما يخص الجدول التطعيمي التقليدي فإنّ الفترة الفاصلة بين الجرعتين ١ و ٢ تتراوح بين شهر واحد وثلاثة أشهر، في حين تتراوح الفترة الفاصلة بين الجرعتين ٢ و ٣ بين خمسة أشهر و ١٢ شهراً (يُشترط، فيما يخص لقاح Encepur، الفصل بين الجرعتين ٢ و ٣ بفترتين تتراوح بين ٩ أشهر و ١٢ شهراً). وفيما يتعلق بالجدول المعجل الخاص بلقاح FSME-Immun، فإنه يوصى بالتطعيم في اليومين صفر و ١٤، وإتباع ذلك بجرعة ثالثة بعد ٥ أشهر إلى ١٢ شهراً من الجرعة الثانية. وفيما يتعلق بلقاح Encepur، فإنّ الجدول المعجل يقتضي التطعيم في اليومين صفر و ١٤، وإعطاء جرعة ثالثة بعد ذلك بفترة تتراوح بين ٩ أشهر و ١٢ شهراً. كما يمكن استخدام لقاح Encepur لأغراض التطعيم السريع في الأيام صفر و ٧ و ٢١، وإتباع ذلك بجرعة رابعة بعد فترة تتراوح بين ١٢ و ١٨ شهراً. ويوصي صانعو كلا اللقاحين، بإعطاء جرعة معززة، بعد استكمال سلسلة التطعيم الأولى بثلاث سنوات، وجرعات معززة لاحقة أخرى كل خمس سنوات (أو كل ثلاث سنوات بالنسبة للأفراد الذين تتجاوز أعمارهم ٥٠ عاماً؛ وفي النمسا يوصى بإعطاء تلك الجرعات المعززة كل ثلاث سنوات لمن تتجاوز أعمارهم ٦٠ عاماً).

ولتحديد الجدول الأنسب للقاحي Encepur-Adults وEncepur-Children، تم الاضطلاع بدراسيتين مضبوطتين عشوائيتين من أجل مقارنة الاستجابات المناعية (بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم واختبارات الأضداد المستعدلة) المحصلة من أربعة جداول مختلفة؛ وشملت إحدى الدراستين ٣٩٨ فرداً تبلغ أو تتجاوز أعمارهم ١٢ عاماً، بينما شملت الدراسة الثانية ٢٩٤ طفلاً تتراوح أعمارهم بين عام واحد و ١١ عاماً. وخلصت كلا الدراستين إلى أنّ الجدول التمنيعي السريع الذي يشترط التطعيم في الأيام صفر و ٧ و ٢١ أظهر نتائج أفضل من التطعيم في الأيام صفر و ٢٨ و ٣٠٠؛ ومن التطعيم في الأيام صفر و ٢١ و ٣٠٠؛ ومن التطعيم في الأيام صفر و ١٤ و ٣٠٠، من حيث سرعة إحداث الاستجابة المناعية ومن حيث ثبوت العيارات الاستعدالية لفترة تساوي أو تتجاوز ٣٠٠ يوم. ولا توجد دراسات مماثلة فيما يخص لقاح FSME-Immun.

استمناع اللقاحات ونجاعتها

تم نشر عدة دراسات بشأن الاستمناع عقب الخضوع لتمنيع أولي بلقاح Encepur أو لقاح FSME-Immun. ولخص استعراض كوكرين الصادر في الآونة الأخيرة^{٢٢} البيانات الخاصة بانقلاب تفاعلية المصل والمستقرة من ١١ تجربة أجريت على اللقاحات وشملت أربع تجارب مضبوطة عشوائية أجريت على اللقاحات المرخصة حالياً (لقاحا Encepur-Children و Encepur-Adults والتركيبية الجديدة للقاح FSME-Immun). وشملت التجارب الأربع، في المجموع، ٥٠٦٣ طفلاً وبالغاً وتم، فيما يخص كل لقاح، الحصول على انقلاب تفاعلية المصل وقياسه بمقاييس الممتز المناعي المرتبط بالأنزيم أو اختبارات الأضداد المستعدلة أو تقنيات تثبيط التراص الدموي لدى ٩٢٪ إلى ١٠٠٪ من المطعمين. كما تم بلوغ مستوى عال من الاستمناع بفضل كل من الجدول التقليدي (الأيام صفر و ٢٨ و ٣٠٠) والجدول السريع (الأيام صفر و ٧ و ٢١). وفي تجربة مضبوطة عشوائية لاحقة ظهرت لدى أكثر من ٩٥٪ من مجموع الأطفال المشمولين بالتجربة والبالغ عددهم ٣٣٤ طفلاً عيارات استعدالية ≤ ١٠ بعد تلقي جرعتين من لقاح Encepur-Children أو لقاح FSME-Immun Junior^{١٨}.

ولا توجد معلومات كثيرة عن استمناع ونجاعة اللقاحات في الحالات التي تم فيها، بشكل كبير، تمديد الفترات الموصى بها الفاصلة بين الجرعات. وخلصت دراسة^{٢٣} أجريت بشأن ثبوت الذاكرة المناعية لدى الأفراد الذين لم يُتبع، في تمنيعهم، الجدول الذي يوصي به صانع اللقاح إلى جود علامات تدل، في معظم الحالات، على ثبوت البرمجة المناعية (المتجلية في الاستجابة الإذكارية لمستضد التهاب الدماغ المنقول بالقراد) بغض النظر عن طول الفترة المنقضية منذ آخر تطعيم (أي ≥ ٢٠ سنة) وذلك حتى لدى الأفراد الذين لم يتلقوا إلا جرعة واحدة من قبل، ولدى الذين كانوا سلبي المصل قبل تلقي جرعة معززة. وتشير هذه النتيجة إلى أن الفترة الفاصلة بين الجرعتين الأوليين أو الجرعات الثلاث الأولى ليست من العوامل الحاسمة لنجاح عمليات التمنيع اللاحقة. ومن جهة أخرى فإن إثبات البرمجة المناعية وحدها قد لا يمثل مؤشراً بديلاً كافياً على الحماية ضد المرض.^{٢٤}

والجدير بالذكر أنه من النادر تطوّر المرض لدى الأشخاص الذي طعموا من قبل، ولكن ذلك قد يحدث، لاسيما لدى المسنين. فقد تم الإبلاغ عن حدوث ٢٥ حالة من المرض في النمسا^{٢٤} خلال الفترة بين عامي ٢٠٠٢ و ٢٠٠٨، ألمّت ٨ حالات منها بأشخاص خضعوا، قبل ذلك، للتطعيم وفق الجدول الذي يوصي به صانع اللقاح؛ وسُجّل، أثناء الفترة بين عامي ٢٠٠٠ و ٢٠٠٨، وقوع ٢٧ حالة في السويد،^{٢٥} تعلقت ٢١ حالة منها بأشخاص تلقوا جرعتين أو أكثر وفق الجدول المناسب.

وأظهرت دراسات النجاعة الميدانية في النمسا خلال الفترة بين عامين ١٩٩٤ و ٢٠٠١ أن معدل الحماية ضدّ المرض السريري كان يتراوح بين ٩٦،٤٪ و ١٠٠٪ عقب تلقي جرعتين من لقاح FSME-Immun، وبين ٩٦٪ و ٩٨،٧٪ عقب تلقي ثلاث جرعات.^{٢٦} وفي دراسات مماثلة شملت الفترة بين عامي ٢٠٠٠ و ٢٠٠٦، بلغت نسبة النجاعة الإجمالية للقاحات (وللقاح FSME-Immun بالدرجة الأولى) نحو ٩٩٪ لدى من تبين، بشكل موثّق، تلقيهم ثلاث تطعيمات أو أكثر وفق الجدول الموصى به.^{٢٧} وتبين التجربة النمساوية أن رفع نسبة التغطية باللقاحات الراهنة من الأمور التي يمكنها أن تؤدي إلى انخفاض هائل في معدلات وقوع التهاب الدماغ المنقول بالقراد.

فترة الحماية والحاجة إلى جرعات معززة

تبيّن الدراسات الطولية أن الانخفاض السنوي المُسجّل في المعدل الهندسي لعيارات الأضداد المستعدلة عقب الخضوع لسلسلة التطعيم الأولية يكون حاداً خلال العام الأول ثم يتباطأ. وتظهر الدراسات الطويلة الأجل التي أجريت على أناس عقب خضوعهم لتمنيع أولي مشفوع بجرعة واحدة أو أكثر من الجرعات المعززة أن المناعة تدوم أكثر من السنوات الخمس المتوقعة سابقاً. ويشير التحليل المقارن إلى أن فترة ثبوت العيارات قد تكون أطول بعد الخضوع لجرعة واحدة أو أكثر من الجرعات المعززة مقارنة بفترة دوامها عقب الخضوع

للتمنيع الأولي وحده. ١٨، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢، ٣٣ وتم تسجيل معدلات انخفاض مماثلة لدى جميع الفئات العمرية، ولكن من المرجح أن يصبح الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين ٥٠ سنة و ٦٠ سنة سلبية المصل أكثر من الأفراد الأقل سناً نظراً لانخفاض العيارات الاستعدادية لديهم عقب خضوعهم لجرعات معززة. ٣٠، ٣١، ٣٤، ٣٥، ٢٨، ٢٩

وتشير البيانات الواردة من النمسا إلى أن الجرعة المعززة أدت، لدى أكثر من ٩٠٪ من المطعمين، إلى ظهور أضرار بمستويات حامية ظلت ثابتة لمدة ستة أشهر أو أكثر من ذلك، وأن هناك حالات من العدوى تحدث مهما كانت الفترة المنقضية منذ الخضوع لآخر تمنيع. ٢٨ وأظهرت بيانات لاحقة وردت من النمسا ثبوت عيارات الأضرار المستعدلة لدى أكثر من ٩٠٪ من المطعمين طيلة ثمانية أعوام أو أكثر من ذلك عقب الخضوع لآخر تمنيع معزز. ٢ ولا توجد بيانات مماثلة فيما يخص الفترة التالية للتمنيع الأولي، ولكن ليس هناك ما يشير إلى حدوث انخفاض قوي في عيارات الأضرار. ولم يتم تحديد أية عتبة رسمية فيما يخص عيارات الأضرار الحامية.

ونظراً لإسهام تمديد الفترات الزمنية الفاصلة بين الجرعات المعززة في خفض التكاليف واحتمال إسهامه في تحسين المقبولية يجري، في كثير من البلدان، تنقيح التوصيات الخاصة بتلك الجرعات. وسويسرا هي البلد الوحيد الذي يوصي حالياً بترك عشر سنوات بين سلسلة التطعيم الأولية والجرعة المعززة الأولى، والالتزام بالفترة نفسها بين الجرعات المعززة التالية. ٣٦

مأمونية لقاح Encepur و FSME-Immun

سُجِّل وقوع آثار ضارة بشكل متكرر نسبياً من جرّاء تركيبات ما قبل عام ٢٠٠١ للقاحي FSME-Immun و Encepur. أما التركيبات الحالية فتعكس تحسناً كبيراً في هذا الصدد، وقد أصبح هذان اللقاح يُعتبران من اللقاحات المأمونة. ٣٧

ويُلخص استعراض كوكرين ٢٢ المذكور أعلاه بيانات المأمونية المتأنية من أربع تجارب مضبوطة عشوائية أجريت على لقاحي Encepur-Children و Encepur-Adults والتركيبية الجديدة للقاح FSME-Immun. وشملت تلك التجارب أطفالاً وبالغين بلغ عددهم الإجمالي ٥٠٦٣ فرداً. وعلى الرغم من شيوع الإبلاغ عن آثار ضارة (احمرار عابر وألم في موضع الحقن لدى $\geq ٤٥\%$ من الحالات وحمى لدى تعادل شدتها أو تفوق ٣٨ درجة لدى $\geq ٥-٦\%$)، فإن تلك الآثار لم تطرح أية خطر أو تهدد حياة أيّ من المصابين بها. وخلصت تجربة مضبوطة عشوائية أحادية التعمية ومتعددة المراكز، شملت ٣٣٤ طفلاً تتراوح أعمارهم بين عام واحد و ١١ عاماً أن كلا من لقاحي FSME-Immun Junior و Encepur-Children يتسم بدرجة تحمل جيدة وأنهما متشابهين من حيث مستوى المأمونية؛ ولم يُبلغ عن حدوث أيّ أثر ضار وخيم له من جرّاء التطعيم. ١٨ وفي المرحلة الثالثة من دراسة مضبوطة عشوائية مماثلة (أحادية التعمية ومتعددة المراكز)، أجريت بغرض مقارنة استمناع اللقاحين المذكورين ومأمونيتيهما لدى ٣٠٣ أطفال تتراوح أعمارهم بين عام واحد و ١١ عاماً، أن معدلات مجموع التفاعلات كانت منخفضة ومماثلة فيما يخص كلا اللقاحين. ٢١

وتم تحريّ الآثار الضارة التي قد تحدث عقب الخضوع لجرعات معززة لدى البالغين من الفئة العمرية ١٨-٦٧ سنة خضعوا لسلسلة تمنيعية أولية تتمثل في جرعتين من كل من لقاح FSME-Immun أو لقاح Encepur-Adults وتطعيم ثالث بلقاح FSME-Immun. ولوحظ أن الآثار الضارة المرتبطة بالجرعة المعززة التي أُعطيت بعد ثلاث سنوات كانت خفيفة ونادرة في معظم الحالات. ٣١ كما لوحظ، في دراسة أخرى، أن جميع المطعمين تحمّلوا جيداً جرعة معززة ثانية من لقاح Encepur أعطيت لهم بعد ثلاث سنوات من الجرعة المعززة الأولى. ٣٨

وقد أكدت الدراسات التي أجريت بعد عملية التسويق^١ عدم وجود آثار ضارة وخيمة عقب الخضوع لهاذين اللقاحين. وبالتالي أشارت دراسة مستقلة خافرة أجريت بعد عملية التسويق، في عام ٢٠٠٢، إلى حدوث آثار ضارة بعد ٠,٤١٪ من عمليات التطعيم بلقاحي Encepur وFSME-Immun والبالغ مجموعها ٩٠٥ ٢٥ عملية تطعيم؛ وكانت أشيع الشكاوى حمى خفيفة إلى متوسطة الشدة (أقل من ٤٠ درجة مئوية)، وتفاعلات وألم في موضع الحقن. وبالمثل لم تكشف عملية الترخيص التالية للتسويق التي تم الاضطلاع بها عقب توزيع أكثر من خمسة ملايين جرعة من اللقاحين عن أية مخاطر محتملة من حيث المأمونية. ولا توجد أية تقارير تشير إلى تضاعف الاستمناع أو المأمونية عند إعطاء اللقاح النمساوي أو اللقاح الألماني بالتزامن مع إعطاء لقاحات أخرى لفئات سكانية معينة، كالمسافرين على سبيل المثال.

اللقاحات الروسية

يُصنع في الاتحاد الروسي لقاحان اثنان. وفي عام ١٩٨٢ جرت الموافقة على إعطاء البالغين لقاح TBE-Moscow؛ في حين لم يُوافق على إعطائه للأطفال البالغين من العمر ثلاث سنوات فما فوق إلا في عام ١٩٩٩، بعد إدخال مزيد من التحسينات على عملية تنقيته. وطعم بهذا اللقاح، في الاتحاد الروسي والبلدان المجاورة له، أكثر من ٢٥ مليون شخص منذ عام ١٩٨٢. وفي عام ٢٠١١ رُخص باستخدام لقاح EnceVir في الاتحاد الروسي، كما رُخص بإعطائه للأطفال البالغين من العمر ثلاث سنوات فما فوق.^{٣٩}

ويستند لقاح TBE-Moscow إلى السلالة الفيروسيّة Sofjin المنتمية إلى نمط الشرق الأقصى الفيروسي الفرعي. ويحضر هذا اللقاح بتمرير الفيروس عدة مرات في دماغ الفئران ثم نشره في خلايا الدجاج الجينية الأولية. ويُعطّل الفيروس المحصل بواسطة الفورمالين ويُرشح ويُركز ويُعالج بسواغ سلفات البروتامين ويُضاف إليه الألبومين البشري (بمقدار ٥٠٠ ميكروغرام/ الجرعة) والهلام والسكروز من أجل تثبيته، ويجفد في نهاية المطاف. ويتراوح تركيز البروتين الفيروسي في الجرعة الواحدة بين ٠,٥٠ و٠,٧٥ ميكروغرام، ويُعدّل مستوى الاستمناع وفقا لمعايير محددة مسبقا. وقبل استخدام اللقاح المجفد يُذاب في سائل يحتوي على مادة هيدروكسيد الألومنيوم المساعدة.

وتكاد تكون الخطوات المتبعة في استحداث لقاح EnceVir القائم على سلالة الشرق الأقصى الفيروسيّة ٢٠٥ مطابقة لتلك المتبعة في إنتاج لقاح TBE-Moscow. ويتراوح تركيز البروتين الفيروسي في لقاح EnceVir بين ١,٥ و٢,٥ ميكروغرام، ويُستخدم هيدروكسيد الألومنيوم كمادة مساعدة، ويحتوي اللقاح على ألبومين المصل البشري (بمقدار ٢٥٠ ميكروغرام/ الجرعة) لتأمين ثباته، بيد أن هذا اللقاح لا يُجفد. ويستخدم أثناء مراحل تصنيعه المضاد الحيوي كاناميسين، وقد يحتوي الناتج النهائي على بقايا سلفات البروتامين.

وتُطبق شروط التصنيع التي حددتها منظمة الصحة العالمية^{١٤} على عمليات إنتاج لقاحي TBE-Moscow وEnceVir كليهما، وتتولى السلطات الوطنية مراقبة تصنيعهما.^{٣٩} وعند تخزين اللقاحين المذكورين في درجة حرارة تتراوح بين درجتين اثنتين وثمانين درجة مئوية، فإن مدة صلاحيتهما تدوم ثلاث سنوات وستين اثنتين، على التوالي. وكلا اللقاحان يظل ثابتا لمدة يومين في درجة حرارة تتراوح بين ٩ درجات و٢٥ درجة مئوية.

ولا يُرخص بإعطاء اللقاحين الروسيين للأطفال دون سن ثلاث سنوات من العمر، ويُعطى جميع الذين تزيد أعمارهم على ذلك جرعة من أي واحد منهما بمقدار ٠,٥ ميليلتر عن طريق الحقن العضلي. ويوصى مصنعو لقاح TBE-Moscow باتباع الجدول المعياري للتصنيع الأولي والمتمثل في إعطاء جرعتين على مدى فترة تتراوح بين شهر واحد وسبعة أشهر؛ أما مصنعو لقاح EnceVir فيوصون بإعطاء جرعتين على مدى فترة تتراوح بين خمسة أشهر وسبعة أشهر. وهناك جدول سريع لحالات الطوارئ فيما يخص لقاح EnceVir على النحو التالي: مدة زمنية تتراوح بين شهر واحد وشهرين اثنتين تتخلل فترة إعطاء أول جرعتين من اللقاح. وكلا الجدولان يقتضي إعطاء جرعة معززة من اللقاح بعد مضي ١٢ شهرا على إعطاء الجرعة الثانية، ويوصى بإعطاء جرعات معززة أخرى كل ثلاث سنوات.

معدلات الاستمناع والنجاعة

قُورنت معدلات الاستمناع (المقيسة وفقاً لاختبارات تثبيط التراص الدموي) الخاصة بلقاحي TBE-Moscow وFSME-Immun لدى أطفال تتراوح أعمارهم بين ٧ سنوات و ١٧ سنة. وبعد مرور أربعة أسابيع على إعطائهم الجرعة الثانية من اللقاحين، انقلبت تفاعلية المصل لدى نسبة ٩١,٥٪ من الذين تلقوا اللقاح الأول و ٩٨,٧٪ ممن تلقوا اللقاح الثاني. وقد أُجريت خلال عامي ٢٠٠١ و ٢٠٠٢ دراسات مقارنة عن معدلات استمناع لقاحي TBE-Moscow وEnceVir ٤٠. وتم، عن طريق اختبارات تثبيط التراص الدموي، تقييم الاستجابة المناعية لدى ٢٠٠ بالغ تلقوا جرعتين من أحد اللقاحين المذكورين، نصفهم أخذ الجرعة الثانية بعد مضي شهرين اثنين فيما أخذها نصفهم الآخر بعد مرور خمسة أشهر. وبلغت عيارات الأضداد ١:٨٠ أو أكثر لدى ٨٤٪ من الذين أخذوا الجرعة الثانية من لقاح TBE-Moscow بعد مرور شهرين اثنين، ولدى ٩٣٪ ممن أخذوها بعد مضي خمسة أشهر؛ وفيما يخص لقاح EnceVir بلغت عيارات الأضداد المقدر المذكور لدى ٨٢٪ من الذين أخذوا الجرعة الثانية بعد مرور شهرين ولدى ٨٩٪ ممن أخذوها بعد مضي خمسة أشهر.

وفي عام ٢٠٠٣، أجرت السلطة التنظيمية الوطنية الروسية تقييماً مقارناً للقاحي TBE-Moscow وEnceVir لدى ٣٢٥ طفلاً ومراهقاً. ٤١ وقُسم المشاركون في التقييم إلى ثلاث فئات عمرية (هي ٣-٦ سنوات و ٧-١٤ سنة و ١٥-١٨ سنة). وبعد إعطاء تلك الفئات جرعتين من اللقاحين مع ترك شهرين بين الجرعة الأولى والثانية، تبين أن ثمة زيادة قدرها أربعة أضعاف أو أكثر في عيارات الأضداد المحددة بتقنية تثبيط التراص الدموي لدى ٩٦٪ ممن تتراوح أعمارهم بين ٣ سنوات و ٦ سنوات ولدى ٩٣٪ ممن تتراوح أعمارهم بين ٧ سنوات و ١٤ سنة ولدى ٨٩٪ ممن تتراوح أعمارهم بين ١٥ سنة و ١٨ سنة؛ بينما سُجلت الزيادة المذكورة، فيما يخص لقاح EnceVir، لدى ٨٤٪ ممن تتراوح أعمارهم بين ٣ سنوات و ٦ سنوات ولدى ٩٧٪ ممن تتراوح أعمارهم بين ٧ سنوات و ١٤ سنة ولدى ٩٢٪ ممن تتراوح أعمارهم بين ١٥ سنة و ١٨ سنة (هوامش الثقة غير متاحة - الدراسة استندت إلى أعداد قليلة).

وعكفت دراسة أُجريت مؤخراً وشملت ٢٩٠ فرداً بالغاً على مقارنة معدلات الاستمناع الخاصة بلقاحي TBE-Moscow وEnceVir والتركيبية الجديدة من لقاحي FSME-Immun وEncepur-Adults ٤٢. وقيست معدلات الاستمناع على مدى فترة تراوحت بين شهرين وخمسة أشهر وبعد سنتين من إعطاء ثلاث جرعات من اللقاحات المذكورة. وتسببت جميع اللقاحات في توليد أضداد مستعدلة ضد السلالة P-73 المنتمية إلى نمط الشرق الأقصى الفرعي. وكُشف عن وجود أضداد لدى ١٠٠٪ ممن تلقوا لقاح TBE-Moscow بعد مضي فترة تراوحت بين شهرين وخمسة أشهر، ولدى ٩٤٪ ممن تلقوه بعد مضي سنتين. وفيما يخص لقاح EnceVir، فقد كُشف عن الأضداد لدى ٨٨٪ من المطعمين بعد مضي فترة تراوحت بين شهرين وخمسة أشهر ولدى ٨٤٪ من المطعمين بعد مضي سنتين؛ أما فيما يتعلق بلقاح FSME-Immun، فقد كُشف عن وجود أضداد لدى ٨٨,٢٪ من المطعمين بعد مضي فترة تراوحت بين شهرين وخمسة أشهر، ولدى ٧٨,١٪ من المطعمين بعد مضي سنتين؛ في حين كُشف عن أضداد لدى ١٠٠٪ ممن تلقوا لقاح Encepur-Adults بعد مضي فترة تراوحت بين شهرين وخمسة أشهر ولدى ١٠٠٪ ممن تلقوه بعد سنتين (هوامش الثقة غير متاحة - الدراسة استندت إلى أعداد قليلة).

واستهل، في عام ١٩٩٦، برنامج للتمنيع الجموعي في منطقة سفيردلوفسك، وأثبت ذلك البرنامج أن اللقاحات الروسية الصنع ناجعة للغاية. وبحلول عام ٢٠٠٥، بلغ عدد المطعمين بثلاث جرعات من أحد اللقاحات الروسية، ٢,٧ مليون شخص، علماً بأن اللقاح المستخدم هو لقاح TBE-Moscow في معظم الحالات. ٤٣ وارتفع مستوى التغطية ببرنامج التطعيم من ٣٥٪ عند استهلال البرنامج إلى ٥٥٪ في عام ٢٠٠٠ وإلى ٧٢٪ في عام ٢٠٠٦. وفي هذه المنطقة انخفض معدل وقوع الحالات لكل ١٠٠ ٠٠٠ ساكن من ٤٢,١ في عام ١٩٩٦ إلى ٩,٧ في عام ٢٠٠٠، وإلى ٥,١ في عام ٢٠٠٦. وتم تخفيض عدد الحالات بين جميع الفئات العمرية.

وتبين من مقارنة عدد الحالات بين الفئات المُطعمة باللقاح والفئات غير المُطعمة به أن نجاعة اللقاح ازدادت من ٦٢٪ في عام ٢٠٠٠ إلى ٨٩٪ في عام ٢٠٠٦، وقد تعزى، تلك الزيادة جزئياً إلى استخدام معايير أكثر صرامة في مجال التشخيص. ٤٣ وعقب تمنيع الأطفال روتينيا في منطقة كراسنويارسك، انخفض معدل وقوع المرض من ٤٨,٥ في عام ١٩٩٩ إلى ٦,١ في عام ٢٠٠٣.

وتبين من ترصد واسع النطاق أُجري بعد إعطاء ثلاث جرعات أولية من لقاح EnceVir أن عيارات الأضداد ظلت مرتفعة لمدة ثلاث سنوات أو أكثر. ٤٤ وتم في منطقة سفيردولوفسك في عام ٢٠٠٦، حساب معدل الحالات التي اخترقت صفوف المُمنعين بشكل تام وبلغ ذلك المعدل ١,٥ حالة لكل ١٠٠ ٠٠٠ ساكن (فيما بلغ معدل الحالات بين صفوف غير المُمنعين ١٣ حالة لكل ١٠٠ ٠٠٠ ساكن). وقد استخدمت اللقاحات الروسية، وتلك المصنعة في النمسا وألمانيا، في البرنامج الذي استُهل في عام ١٩٩٦، ولكن ٨٠٪ تقريباً من مجموع المُطعمين تلقوا لقاح TBE-Moscow. ٤٣ ولا توجد بيانات عن معدلات التحريض واستمرار المناعة لدى المسنين ممن تلقوا اللقاحات الروسية.

مأمونية اللقاحين TBE-Moscow و EnceVir المضادين لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد

لم تنشر دراسات عن أي تجارب واسعة النطاق أُجريت تحت المراقبة على عينات عشوائية لاختبار مأمونية هذين اللقاحين. أما الدراسات الصغيرة النطاق عن الآثار العصبية والموضعية المناوئة فتوحي بوجود تفاعل متواضع وبعدم وجود اختلافات كبيرة بين اللقاحين. وفي الثنائية ٢٠٠٢-٢٠٠٣ قام معهد تاراسيفيتش الحكومي للتوحيد القياسي ومراقبة المنتجات البيولوجية بتقييم ردود الفعل الموضعية والعصبية للقاح TBE-Moscow ولقاح EnceVir المضادين لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد، وذلك في تجربة على ٣٢٥ طفلاً و٤٠٠ بالغ. ٤١ ولم تسجل أي آثار مناوئة. وتبين أن هذين اللقاحين يحدثان مناعة بقدر معتدل ولم يسفرا من الناحية الإحصائية عن أي اختلافات كبيرة بينهما. وتوصلت دراسات أخرى ٢ إلى استنتاجات مشابهة بخصوص مأمونية لقاح TBE-Moscow. أضف إلى ذلك أن التردد اللاحق لتسويق EnceVir لم يكشف عن أي آثار مناوئة.

ومع ذلك ارتبطت بعض دفعات EnceVir في العامين ٢٠١٠ و٢٠١١ ببعض حالات متكررة من الحمى وردود الفعل الأرجية (لدى ١٩٪ من المطعمين أو أقل من ذلك) وخصوصاً لدى الأطفال. وقد سحبت الشركة الصانعة تلك الدفعات، وبعد تقييمات متواصلة لم يعد لقاح EnceVir موصى به للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ٣ سنوات و١٧ سنة. ٤٥ ويجري الآن تحضير تركيبة من هذا اللقاح للأطفال تساوي نصف جرعة البالغين من المستضد.

ولا يوجد ما يدل على أن قدرة اللقاحات الروسية على إحداث المناعة أو أن مأمونيتها قد انخفضت عندما أعطيت مع لقاحات أخرى (للمسافرين مثلاً)، لكن الدراسات المستقلة المنشورة في هذا المجال مازالت محدودة.

الحماية الشاملة باللقاحات الراهنة

مازالت الأدلة السريرية محدودة على أن اللقاحين اللذين يصنعان في النمسا وألمانيا يستحثان المناعة ضد النمط الفرعي المطابق وكذلك ضد النمطين الفرعيين "الشرق الأقصى" و"سيبيريا". ولعل التشابه الجيني والمستضدي بين هذه الأنماط الفرعية، بالإضافة إلى الأدلة الناجمة عن دراسات غير سريرية، يجعل الحماية الشاملة مرجحة. ٤٦ وتمنيع البالغين بالإنسيبور يستحث أضعافاً لها قدرة عالية على استعدال السلالة الفرعية الغربية والسلالة الفرعية للشرق الأقصى من الفيروس، ٤٢، ٤٦ وعلى هذا النحو تستحث اللقاحات الأربعة أضعافاً تستعدل نمط الشرق الأقصى الفرعي. ٤٧ هذا وقد أُجريت مؤخراً دراسة بعينات مصلية بعد التطعيم أخذت من مشاركين في تجربة أعطوا فيها اللقاح FSME-Immun، فأثبتت نفس عيارات الاستعدال ضد الفيروس الأوروبي وفيروس الشرق الأقصى والفيروس السيبيري. ٤٨ وهناك إثبات آخر للمناعة الشاملة ظهر من

دراسات سابقة للمرحلة السريرية بلقاح النمط الأوروبي الفرعي بينت أن تمنيع الفئران بلقاح مصنوع من النمط الأوروبي الفرعي استحث حماية ضد منوعة من معزولات الفيروس الشرقي.^{٤٦}

وبينت عدة دراسات أن اللقاحات الراهنة قابلة للاستعمال بالتبادل فيما بينها.^٢

موانع الاستعمال والتحذيرات

تنتج اللقاحات المرخصة حالياً في خلايا صغار بيض التفريخ، ومع ذلك فإن الأرجية المتوسطة لبروتين البيض لا تعتبر من موانع الاستعمال.

وقد تتخفض بشدة المناعة المستحثة في الأشخاص الجاري علاجهم بأدوية مثبطة للمناعة، وفي هذه الحالات ينبغي تقييم استجابة الأضداد باستخدام التقنيات المصلية وكذلك - حسب الاقتضاء - بإعطاء جرعة إضافية من اللقاح.^٢ وعموماً ينبغي تأجيل التطعيم إذا ارتفعت درجة حرارة المريض إلى أكثر من ٣٨,٥ مئوية أو إذا ظهرت عليه علامات أي مرض وخيم. وينبغي تطعيم الحوامل اللواتي يعشن في المناطق التي يكثر فيها انتشار الأمراض (أكثر من ٥ حالات/١٠٠٠٠٠ نسمة في السنة). أما في مناطق الانتشار المعتدل أو المنخفض (أقل من ٥ حالات/١٠٠٠٠٠ نسمة في السنة) فينبغي النظر في مخاطر وفوائد اللقاح (كأن يجري مهنيو الصحة مثلاً تقييماً لما إذا كانت الحامل تمارس أنشطة خارج المنزل من شأنها أن تزيد خطر الإصابة بالمرض).

والناس الذين يتعرضون للفيروسات المصفرة غير فيروس التهاب الدماغ المنقول بالقراد قد تزداد لديهم الأضداد التي تتداخل مع الاستجابة المصلية بعد التطعيم ضد التهاب الدماغ المنقول بالقراد،^{١٣،١٢} وتبين أن الأضداد الموجودة في أجسامهم من قبل تتداخل مع استجابة الأضداد التي يحدثها لقاح التهاب الدماغ الياباني.^{٤٩}

الوقاية بعد التعرض

بافتراض أن التطعيم بعد لدغة القراد لا يرجح أن يستحث المناعة قبل احتمال ظهور المرض، وبالنظر إلى المخاطر النظرية لتعزيز الارتباط بالأضداد لا يوصى بالوقاية بعد تعرض المريض غير المطعم للدغة القراد.^٢

وفي أوروبا الغربية لم يسفر حقن الغلوبولين المناعي الذي يحتوي على نسب تركيز عالية من الأضداد لمكافحة التهاب الدماغ المنقول بالقراد عن أي أثر مفيد عندما تم الحقن على سبيل الوقاية بعد التعرض للدغة، ولذلك لم تعد هذه الطريقة موصى بها. وعلى العكس بين استعراض حديث للتجارب الروسية بالغلوبيولينات المناعية وجود أثر وقائي ما عندما تم الحقن بعد التعرض بمستحضرات غلوبولينية مناعية روسية.

المردودية الاقتصادية للتطعيم

في الأماكن التي ينتشر فيها التهاب الدماغ المنقول بالقراد كانت التكاليف الاقتصادية لهذا المرض باهظة على الأفراد وعلى المجتمع، وخصوصاً بسبب العقابيل العصبية المتكررة لأجل طويل.^١ وتقيد التقديرات بأن حملات التمنيع في النمسا في الفترة ١٩٩١-٢٠٠٠ وفرت ما يعادل ٨٠ مليون دولار أمريكي لأنها خفضت تكاليف رعاية المرضى وفقدان الإنتاجية والتقاعد المبكر. ولم تنشر مؤخرًا أي تحليل للمردودية الاقتصادية للتطعيم. ومع ذلك يعتقد أن هذه المردودية ستتأثر بقوة بأسعار اللقاحات وبدقة تحديد المجموعات السكانية الواجب تمنيعها.

سياسة المنظمة بشأن استعمال اللقاحات

التمنيع هو أقوى وسيلة للحماية من التهاب الدماغ المنقول بالقراد.^{٥١} ويعتبر اللقاح النمساوي واللقاح الألماني مأمونين وفعالين في الأشخاص الذين يربو عمرهم على سنة واحدة تقريباً. واللقاحات التي ينتجها الاتحاد الروسي تعتبر مأمونة وفعالة في الأشخاص الذين يربو عمرهم على ٣ سنوات تقريباً، حتى وإن كانت البيانات الداعمة محدودة.^{٥٢} ويبدو أن اللقاحات الراهنة تحمي من جميع الأنماط الفرعية من الفيروسات السارية في مناطق توطن المرض في آسيا وأوروبا.^{٥٣}

ولما كان معدل حدوث التهاب الدماغ المنقول بالقراد يتفاوت بشدة بين الأقاليم الجغرافية، بل وفي داخل الإقليم الواحد، فينبغي أن تعتمد استراتيجيات التمنيع على تقييم المخاطر في داخل البلد أو أقاليمه أو بلدياته، وأن تكون هذه الاستراتيجيات مناسبة للحالة الوبائية المحلية. وعلى هذا الأساس لابد من الإبلاغ عن الحالات قبل البت في أنسب التدابير الوقائية. وعلى هذا النحو ينبغي أن تتخذ سلطات الصحة قراراتها بشأن برامج التطعيم مستندة إلى تحليل المردودية الاقتصادية.

وفي المناطق التي يزداد فيها توطن هذا المرض إلى مستويات عالية (أي حيثما كان متوسط انتشار المرض سريرياً قبل التطعيم أكثر من ٥ حالات/١٠٠٠٠٠ نسمة في السنة)، بما يدل على ارتفاع خطر الإصابات الفردية، توصي منظمة الصحة العالمية بتطعيم جميع الفئات العمرية، ولاسيما الأطفال. ولذلك ينبغي النظر في إدراج التطعيم ضد التهاب الدماغ المنقول بالقراد في برامج التمنيع الإقليمية والوطنية، وذلك حسب الحالة الوبائية.

ولما كان هذا المرض يزداد وخامة في من تتراوح أعمارهم بين أكثر من ٥٠ سنة ولغاية ٦٠ سنة، فإن هذه الفئة العمرية تشكل هدفاً مهماً للتمنيع.

وحيثما كان حدوث المرض قبل التطعيم يتراوح بين المعتدل والمنخفض (أي حيثما كان المتوسط السنوي على مدى ٥ سنوات يصل إلى أكثر من ٥ حالات/١٠٠٠٠٠ نسمة) أو محدوداً بحدود أماكن جغرافية معينة أو يُعزى إلى أنشطة معينة في الهواء الطلق، ينبغي أن يستهدف التمنيع الأفراد الذين يتعايشون مع أشد المجموعات إصابة.

وينبغي كذلك تطعيم المسافرين من المناطق الخالية من هذا المرض إلى مناطق توطنه إذا كانت زياراتهم تنطوي على ممارسة أنشطة في الهواء الطلق.

والتطعيم ضد هذا المرض يتطلب إعطاء مجموعة أولية تتكون من ٣ جرعات. ولا بأس من إعطاء جرعة معززة أو أكثر لمن يظلون عرضة لخطر هذا المرض.^{٥٤} وفي النطاق المقبول الفاصل بين جرعة وأخرى ينبغي للسلطات الوطنية المختصة أن تختار أفضل جدول للتطعيم الأولي يصلح عقلاً لبرامجها التمنيعية في البلد أو أقاليمه أو بلدياته.

وفي حالة اللقاحين المصنوعين في النمسا وألمانيا، يوصي بفترة فاصلة تتراوح بين شهر وثلاثة أشهر بين الجرعة الأولى والثانية، وتتراوح بين ٥ أشهر و١٢ شهراً بين الجرعة الثانية والثالثة. وعند الاحتياج إلى حماية عاجلة - في حالة المسافرين مثلاً إلى مناطق التوطن - فلا بأس من خفض الفترة الفاصلة إلى أسبوع واحد أو أسبوعين.

ولا يعرف الكثير عن مدة الحماية التي تكفلها أول ٣ جرعات وعن مدى الحاجة إلى إعطاء جرعة معززة وتوقيتها. وهناك ما يشير إلى أن بالإمكان مبادعة الجرعة المعززة لمدة أطول من تلك التي أوصى بها منتج اللقاحين، لكن البيئتين غير كافية للتوصية بصفة قاطعة بأفضل تواتر للجرعات وأفضل عدد لها.^{٥٤} ولذلك ينبغي

للبلدان أن توصي باستعمال اللقاحين وفقاً للمعلومات الوبائية المحلية واتباع الجداول الزمنية الراهنة ريثما تصدر المعلومات القاطعة.

وقد جرت العادة على إعطاء من تربو أعمارهم على ٥٠ سنة جرعة معززة بعد ٣ سنوات إلى ٥ سنوات. ومع ذلك ففي بعض مناطق التوطن مثل سويسرا أصبحت هذه الفترة الفاصلة نحو ١٠ سنوات.

وبما أن المرض يزداد وخامة والاستجابات المناعية تزداد ضعفاً في الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين ٥٠ سنة و ٦٠ سنة فما أكثر، فقد يكون الأفضل من باب الحذر الإبقاء على الفترات الفاصلة الخاصة بالجرعات المعززة في حدود ٣ سنوات إلى ٥ سنوات لهذه الفئات العمرية ريثما تصدر معلومات أكثر دقة.^{٥٣}

أما اللقاحات المصنوعة في الاتحاد الروسي فيوصى لها بفترة فاصلة تتراوح بين شهر و ٧ أشهر بين الجرعتين الأولى والثانية و ١٢ شهراً بين الجرعتين الثانية والثالثة. أما الجرعة المعززة فيوصى بأخذها كل ٣ سنوات لمن يحتمل تعرضهم باستمرار. وينبغي الحفاظ على الفترة الفاصلة الموصى بها حالياً للجرعة المعززة ريثما تصدر بيانات أخرى عن مدة الحماية التي تستحقها اللقاحات الروسية.

وبصرف النظر عن مدة التأخر في إعطاء اللقاح بسبب نسيان الجداول الزمنية ينبغي استئناف هذه الجداول دون تعويض الجرعة المنسية.

ولا يوجد ما يدل على وجود أي تداخل بين اللقاحات الراهنة المضادة لالتهاب الدماغ المنقول بالقراد واللقاحات الأخرى التي تؤخذ بالتزامن معها، لكن مسألة التفاعلات المناعية المحتمل حدوثها تحتاج إلى التحليل في دراسات ملائمة. هذا فضلاً عن أن المزيد من المعلومات مازال مطلوباً عن الاستجابة المناعية للقاح في الأشخاص الذين تم تمنيعهم من قبل ضد الحمى الصفراء أو التهاب الدماغ الياباني.

ولا يوصى بالتطعيم بعد التعرض للدغ القراد. ولا يوصى في أوروبا الغربية بالوقاية السلبية بغلوبولينات معينة بعد التعرض، لكن هذه الوقاية تستعمل أحياناً في الاتحاد الروسي.

وتوجد فجوات كبيرة في المعلومات تعرقل صياغة توجيهات محددة لمكافحة هذا المرض. وتقتضي الضرورة على وجه الخصوص تقييم الحاجة إلى الجرعات المعززة وتحديد توقيتها. وحذاً لو قامت البلدان بتقييم نجاعة نظم التمنيع السارية ومردوديتها الاقتصادية.

ولا غنى عن ترصد التهاب الدماغ المنقول بالقراد لتحديد خصائصه الوبائية، وقياس عبء مرضه، وتحديد مناطق الخطر الكبير ومناطق انخفاض نشاط هذا المرض، وتوثيق آثار التدابير المضادة له. ولا بد من التوحيد القياسي في تعاريف الحالات السريرية وشروط تقديم التقارير، وشروط عمليات المتابعة لتحديد العقابيل الطويلة الأجل الناجمة عن التهاب الدماغ المنقول بالقراد. وتقتضي الحاجة أيضاً بتوحيد الكواشف حتى تتسنى مقارنة نتائج مختلف المختبرات.

وينبغي أن تصبح المعلومات عن هذا المرض في مناطق توطنه وعن نواقله وأنماط انتقاله وتوافر التدابير الوقائية متاحة فوراً ولاسيما للأقسام الطبية في المدارس وفي النشرات السياحية.

¹ For additional information, see <http://www.who.int/immunization/sage/en/>.

² Kollaritsch H et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf, accessed May 2011).

-
- ³ Süss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond—the epidemiological situation as of 2007. *EuroSurveillance*, 2008,13(26):pii =18916 (<http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleId=18916>, accessed May 2011).
- ⁴ Stefanoff P et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine*, 2011, 29:1283–1288.
- ⁵ Poponnikova TV. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40):S59–S62.
- ⁶ Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2008, 22:561–575.
-
- ⁷ Fauquet CM et al, eds. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, CA, Elsevier Academic Press, 2005: 986
- ⁸ Gritsun TS et al. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Research*, 2003, 57:129–146.
- ⁹ Süss J et al. TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in *Ixodes ricinus* removed from humans. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40):S63–S68.
- ¹⁰ Holzmann H et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15:1671–1673.
-
- ¹¹ Ecker M et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*, 1999, 80:179–185.
- ¹² Gelpi E. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *Journal of Neurovirology*, 2006, 12:322–327.
- ¹³ Sonnenberg K et al. State-of-the-art serological techniques for detection of antibodies against tick-borne encephalitis virus. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293(Suppl. 37):S148–S151.
-
- ¹⁴ Holzmann H et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *Journal of Medical Virology*, 1996, 48:102–107.
- ¹⁵ Requirements for tick-borne encephalitis vaccine (inactivated) [Annex 2]. Geneva, World Health Organization, 1997, WHO technical report series 889. Available from http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_889.pdf; accessed May 2011.
- ¹⁶ Schondorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*, 2007, 25:1470–1476.
- ¹⁷ Schoendorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Human Vaccines*, 2007, 2:42–47.
- ¹⁸ Wittermann C et al. Antibody response following administration of two tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*, 2009, 27:1661–1666.
- ¹⁹ Ehrlich HJ et al. Randomised, phase II dose finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24:5256–5263.
- ²⁰ Loew-Baselli LA et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24:5256–5263.
- ²¹ Poellabauer E.M et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:4680–4685.
- ²² Demicheli V et al. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD000977.
- ²³ Schosser R et al. Seropositivity before and seroprotection after a booster vaccination with FSME-IMMUN® adults in subjects with a time interval of > 4,5 years since the last TBE vaccination. Abstract presented at the 10th International Jena Symposium on tick-borne diseases (formerly IPS), Weimar, Germany, 19–21 March 2009.
-
- ²⁴ Stiasny K et al. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*, 2009, 27:7021–7026.
- ²⁵ Andersson CR et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2010, 28:2827–2831.
- ²⁶ Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*, 2003, 21(Suppl. 1): S50–S55.

- ²⁷ Heinz FX et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2007, 25:7559–7567.
- ²⁸ Paulke-Korinek M et al. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine*, 2009, 27:7027–7030.
- ²⁹ Rendi-Wagner P et al. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:5097–5101.
- ³⁰ Rendi-Wagner P et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis—longer than expected? *Vaccine*, 2004, 22:2743–2749.
- ³¹ Rendi-Wagner P et al. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296 (Suppl. 40):S202–S207.
- ³² Loew-Baselli A et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18–67 years. *Human Vaccines*, 2009, 5: 551–556.
- ³³ Plentz A et al. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine*, 2009, 27:853–856.
- ³⁴ Hainz U et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 2005, 23:3232–3235.
- ³⁵ Weinberger B et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine*, 2010, 28:3511–3515.
-
- ³⁶ [Recommendations on immunization against tick-borne encephalitis]. *Bulletin des Bundesamt für Gesundheit (Schweiz)*, 2006, 13:225–231 [Available in German only].
- ³⁷ Zent O et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine*, 2003, 21:4655–4660.
- ³⁸ Beran J et al. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using the rapid vaccination schedule. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293 (Suppl. 37):S130–S133.
-
- ³⁹ Vorob'eva MS et al. [Vaccines, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 52:30–36 [Available in Russian only].
- ⁴⁰ Gorbunov MA et al. Results of clinical evaluation of EnceVir vaccine against tick-borne encephalitis. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*, 2002, 5:49 [Available in Russian only].
- ⁴¹ Pavlova BG et al. [Immunization of children and adolescents with inactivated vaccines against tick-borne encephalitis]. *Biopreparations*, 2003, 1:24–28 [in Russian].
- ⁴² Leonova GN et al. Evaluation of vaccine Encepur-Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*, 2007, 25:895–901.
-
- ⁴³ Romanenko VV et al. [Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 6: 22–25 [Available in Russian only].
- ⁴⁴ Il'ichenko TE et al. [Organization of Public Health], *Siberian Journal of Medicine*, 2009, 2:50–55 [Available in Russian only].
- ⁴⁵ See <http://www.rozdravnadzor.ru/i/upload/files/1304670552.66323-5245.pdf>
-
- ⁴⁶ Klockmann U et al. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 1991, 9: 210–212.
- ⁴⁷ Leonova GN et al. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*, 2009, 27:2899–2904.
- ⁴⁸ Orlinger KK et al. A tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:1556–1564.
-
- ⁴⁹ Schuller E et al. Effect of pre-existing anti-tick-borne encephalitis virus immunity on neutralising antibody response to the Vero cell derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine candidate IC51. *Vaccine*, 2008, 26:6151–6156.

⁵⁰ Schwarz B. [Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990]. Wiener Medizinische Wochenschrift, 1993, 113:551–555 [Available in German only].

⁵¹ Grading of scientific evidence – Table I (vaccine efficacy and effectiveness). Available at http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_efficacy.pdf

⁵² Grading of scientific evidence – Table II (vaccine safety). Available at http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_safety.pdf

⁵³ Grading of scientific evidence – Table III (induction of cross-protection). Available at http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_crossprotection.pdf

⁵⁴ Grading of scientific evidence – Tables IVa and IVb (duration of protection after primary immunization only and after primary immunizations plus one booster dose). Available at http://www.who.int/entity/immunization/TBE_duration_protection.pdf