

2011, 86, 241–256

Weekly epidemiological record **Relevé épidémiologique hebdomadaire**

10 JUNE 2011, 86th YEAR / 10 JUIN 2011, 86^e ANNÉE

No. 24, 2011, 86, 241–256

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

Contents

241 Vaccines against tick-borne
encephalitis: WHO position paper

Sommaire

241 Note de synthèse: position
de l'OMS sur les vaccins
contre l'encéphalite à tiques

Vacunas contra las encefalitis transmitidas por garrapatas: documento de posición de la OMS

De conformidad con su cometido de brindar orientación a los Estados Miembros en asuntos de política sanitaria, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados regularmente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que afectan a la salud pública internacional. Estos documentos se refieren principalmente al uso de las vacunas en programas de inmunización a gran escala. En ellos se resume la información básica esencial sobre las enfermedades y las vacunas, y al final se enuncia la posición actual de la OMS sobre el uso de estas últimas a nivel mundial. Los documentos han sido examinados por expertos de la OMS y expertos externos y desde 2006 son analizados y aprobados por el Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización (SAGE) de la OMS.¹ Los documentos de posición van dirigidos principalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y a los directores de los programas de vacunación, pero también pueden ser de interés para los organismos internacionales de financiación, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, los medios de información científica y el público.

Este es el primer documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra las encefalitis transmitidas por garrapatas. Las recomendaciones sobre el uso de estas vacunas fueron examinadas por el SAGE en su reunión de abril de 2011. En <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html> se pueden consultar los datos presentados en la reunión.

A lo largo de este documento, las notas al pie remiten a un número limitado de referencias básicas, incluidas referencias a cuadros de clasificación en los que se evalúa la solidez científica de algunas de las principales conclusiones; en un Documento de información general sobre las vacunas y la vacunación contra las encefalitis transmitidas por garrapatas² se proporciona una lista detallada de referencias.

Antecedentes

Epidemiología

Los virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas son una causa importante de infección viral del sistema nervioso central en los países del este, centro y norte de Europa, el norte de China, Mongolia y la Federación de Rusia. Las zonas donde la enfermedad es endémica abarcan toda la parte meridional del cinturón euroasiático de bosque no tropical, que se extiende desde el noreste de Francia hasta la isla japonesa de Hokkaido.³ Cada año se notifican unos 10 000 - 12 000 casos sintomáticos de encefalitis transmitida por garrapatas, pero se cree que la cifra total real es considerablemente superior. Incluso en las zonas más gravemente afectadas, la enfermedad se limita generalmente a determinados focos selváticos. Algunos países, como Alemania, definen áreas de riesgo a nivel de distrito en función del número de casos sintomáticos notificados. Sin embargo, no hay unos criterios estándar para el diagnóstico de las encefalitis transmitidas por garrapatas, ni tampoco una definición de las zonas consideradas de riesgo.

En la actualidad, la mayor incidencia de casos sintomáticos notificados corresponde a los Países Bálticos, Eslovenia y la Federación de Rusia. Así, por ejemplo, en 2009 la incidencia nacional por 100 000 habitantes fue de 10,40 en Estonia, 7,50 en Letonia, 6,89 en Lituania y 9,90 en Eslovenia.⁴ En 2006, la incidencia media de la enfermedad en la Federación de Rusia fue de 2,44, pero en el Distrito Federal de Siberia la morbilidad fue 5 veces mayor, incluidas algunas zonas en que las cifras fueron diez veces superiores a la media nacional. Se ha informado también de una alta incidencia de encefalitis transmitidas por garrapatas en el Distrito Federal noroccidental de la Federación de Rusia. Otros países que han informado de casos en su territorio, o que se consideran en situación de riesgo debido a la existencia de focos de alta prevalencia del virus en las garrapatas, son los siguientes: Albania, Alemania, Austria, Belarús, Bosnia, Bulgaria, China, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Grecia, Hungría, Italia, Mongolia, Noruega, Polonia, República de Corea, Rumania, Serbia, Suecia, Suiza, Turquía y Ucrania.^{2, 3}

En la mayoría de los entornos epidémicos la enfermedad afecta a los hombres con más frecuencia que a las mujeres. Todos los grupos de edad pueden verse afectados, pero la distribución de los casos depende de la región. En la zona de alta endemicidad de Siberia occidental, la población de 20 a 49 años era la de mayor riesgo, aunque el 20%-30% de los casos afectaban a menores de 14 años.⁵ En el sur de Alemania, durante 1994-1998, el 12% (79) de los 656 casos afectaron a niños de menos de 14 años, el 42% (276) a personas de 21-50 años, y el 24% (157) a personas de más de 60 años.⁶

Los cambios experimentados por el clima y la habitabilidad, así como por las actividades de esparcimiento, están alterando la epidemiología de las encefalitis transmitidas por garrapatas. El problema tiende a agravarse, toda vez que se ha empezado a notificar la enfermedad en regiones que no se consideraban endémicas, como por ejemplo diversas zonas de Alemania, Lituania, Escandinavia, varias regiones de la Federación de Rusia y Suiza.² Además, las zonas endémicas parecen estar extendiéndose a mayores altitudes, desde cotas inferiores a los 800 metros hasta unos 1500 metros sobre el nivel del mar, como se ha señalado recientemente en Austria y Eslovaquia.²

Hay tres subtipos de virus causantes de encefalitis transmitidas por garrapatas que pueden afectar al hombre:⁷ (i) el subtipo europeo, predominante en Europa occidental, septentrional, central y

oriental, (ii) el subtipo del Lejano Oriente, que se encuentra en zonas orientales de la Federación de Rusia, China y el Japón, y (iii) el subtipo siberiano, que se extiende por toda la Federación de Rusia (pero principalmente por las zonas asiáticas). En el Báltico, la parte europea de la Federación de Rusia y Siberia se superponen los tres subtipos.²

La mayoría de las infecciones por estos virus se deben a picaduras de garrapatas sufridas en actividades al aire libre en zonas boscosas, aunque en alrededor de un tercio de los casos confirmados los pacientes no recuerdan haber tenido ningún contacto con garrapatas antes de la enfermedad.⁵ La incidencia estacional de esta se debe a la mayor exposición en primavera, verano y otoño.⁸

El subtipo europeo se transmite principalmente a través de *Ixodes ricinus*, y los subtipos lejanorientales y siberiano se sirven sobre todo de *Ixodes persulcatus*. La proporción de garrapatas infectadas por el virus depende en gran medida del momento y el lugar; en zonas endémicas de Austria y el sur de Alemania se observó que el 1%-3% de las garrapatas eran portadoras del virus, mientras que en zonas muy afectadas de Lituania, la Federación de Rusia y Suiza, la prevalencia de infección de estos ácaros puede llegar en ocasiones al 10%-30%.² Sin embargo, la incidencia de la enfermedad entre los habitantes de una zona depende de diversos factores y no guarda una relación directa con la prevalencia del virus en la población local de garrapatas.^{3,9}

Las larvas, las ninfas y las garrapatas adultas se infectan al ingerir sangre de animales virémicos, sobre todo de pequeños roedores, y más tarde, en su siguiente ingestión de sangre, pueden infectar a distintas especies de vertebrados, incluido el hombre. Además, las garrapatas pueden adquirir el virus por vía transovárica o por coalimentación.

Más de cien especies diferentes de animales pueden verse infectadas por el virus, y algunas de ellas actúan como reservorio. Las vacas, cabras y ovejas infectadas pueden transmitir el virus a través de la leche o de productos lácteos no pasteurizados, e infectar así al hombre por vía alimentaria.¹⁰ No se ha descrito ningún caso de transmisión del virus de persona a persona.

Los intentos de eliminar la enfermedad mediante la exterminación química de la población de garrapatas han sido infructuosos; y el efecto protector de la ropa impregnada de insecticida o de los repelentes es de corta duración en el mejor de los casos. Sin embargo, las medidas de protección personal durante las actividades al aire libre en las zonas endémicas pueden reducir el riesgo de exposición al virus. Dos de esas medidas consisten en vestir ropa apropiada y examinar la piel todos los días en busca de garrapatas. El riesgo de infección es desdeñable en las personas que viven en zonas urbanas o no forestales y que no consumen productos lácteos no pasteurizados.

El virus, patogenia y diagnóstico etiológico

El virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, integrada por alrededor de 70 virus, entre ellos los virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis japonesa y el virus del Nilo Occidental. El virión está formado por una molécula de ARN monocatenario rodeado por la cápside y la proteína de envoltura (E). La proteína E contiene los determinantes antigénicos responsables de la hemaglutinación y la neutralización, y confiere inmunidad protectora en el huésped. Los tres subtipos de virus de estas encefalitis (occidental, siberiano y lejanoriental) están genética y antigénicamente muy relacionados y no presentan excesiva variación antigénica.¹¹ Cuando una

garrapata infectada pica a una persona, el virus se replica primero en las células cutáneas locales y luego en los ganglios linfáticos regionales y el sistema reticuloendotelial. Tras infectar el endotelio de los capilares, el virus cruza la barrera hematoencefálica. En los casos mortales uno de los cambios neuropatológicos característicos de la enfermedad es la polioencefalomielitis, que afecta especialmente a la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebelo.¹²

El diagnóstico etiológico de las encefalitis transmitidas por garrapatas debe confirmarse en laboratorio ya que las manifestaciones clínicas son relativamente inespecíficas. Durante la fase virémica inicial de la enfermedad, el virus puede ser detectado mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o recuperado mediante inoculación en cultivos celulares apropiados o ratones lactantes. Durante la segunda fase, un cuadro neurológico, el virus puede ser detectado ocasionalmente en el líquido cefalorraquídeo o el cerebro. Los anticuerpos contra el virus se pueden detectar normalmente cuando aparecen los síntomas neurológicos, empleándose para ello diversos métodos de serodiagnóstico, como la prueba de inmunosorción enzimática (ELISA), las pruebas de detección de anticuerpos neutralizantes (NT), y las técnicas de inhibición de la hemaglutinación (HI). En los casos de exposición previa a otros flavivirus, como ocurre con la vacunación contra la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa, las pruebas de detección de inmunoglobulina G específica para el virus pueden dar falsos positivos debido a la interferencia de anticuerpos de reacción cruzada. En estos casos se debe recurrir a una prueba NT altamente específica para determinar la inmunidad.¹³

La enfermedad

El periodo de incubación es de 2 a 28 días (en general 7-14 días); le siguen 1-8 días de signos y síntomas inespecíficos, como cansancio, dolor de cabeza y malestar general, habitualmente acompañados de fiebre superior a 38 °C. Después de un intervalo asintomático de 1 a 20 días, aproximadamente un tercio de los casos clínicos sufren una segunda fase de la enfermedad caracterizada por fiebre alta, con frecuencia superior a 40 °C, y signos de afectación del sistema nervioso central, como meningitis, encefalitis (sobre todo ataxia cerebelosa), mielitis o radiculitis. Los pacientes con encefalitis pueden desarrollar estupor y disfunción piramidal, así como signos de parálisis que con frecuencia afectan a los músculos de la región del hombro. Hasta en un 40% de los casos de encefalitis quedan secuelas permanentes en el sistema nervioso central, entre ellas diversos trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos característicos del síndrome postencefálico.⁵ No hay ningún tratamiento específico contra la encefalitis transmitida por garrapatas.

Diversas observaciones clínicas llevan a pensar que existe una relación entre la gravedad de la enfermedad y el subtipo viral implicado, pues la variedad lejanoriental tiende a causar cuadros más graves que la europea, y el subtipo siberiano parece tener un efecto intermedio. Se ha informado de tasas de letalidad superiores al 20% para el subtipo lejanoriental, de 6%-8% para el subtipo siberiano, y de 1%-2% para el europeo.⁷ Se han descrito casos de fiebre hemorrágica mortal asociados al subtipo lejanoriental; y casos raros de enfermedad crónica, de evolución lenta de más de 6 meses, asociados principalmente al subtipo siberiano, en particular casos infantiles.⁴ Sin embargo, los distintos criterios de selección de los pacientes y el distinto grado de acceso a los servicios médicos, así como la diferente exposición en función de la edad, podrían explicar parte de esas disparidades entre subtipos.

Vacunas contra las encefalitis transmitidas por garrapatas

La primera vacuna contra el virus se obtuvo en 1937 en la antigua Unión Soviética, donde los brotes causados por la enfermedad (a la sazón conocida como encefalitis primaveraestival rusa)

constituían un grave problema de salud pública. La vacuna viral de primera generación obtenida a partir de cerebro de ratón era eficaz, pero causaba eventos adversos con frecuencia. Las vacunas modernas, menos reactógenas, están basadas en cepas víricas producidas en cultivos celulares e inactivadas con formol. En la actualidad hay cuatro vacunas ampliamente usadas de calidad garantizada: FSME-Immun y Encepur, fabricadas en Austria y Alemania, respectivamente, a partir de las cepas europeas del virus; y TBE-Moscú y EnceVir, fabricadas en la Federación de Rusia a partir de cepas lejanorientales. Hay también una vacuna china, utilizada en las zonas fronterizas del norte del país, pero los datos sobre la composición, seguridad, eficacia y efectividad de esta vacuna no han sido publicados en revistas internacionales.

Aunque hay numerosos estudios observacionales que atestiguan su efectividad, no se han realizado ensayos controlados aleatorizados que demuestren la eficacia de estas vacunas como protección contra la enfermedad sintomática. Hoy día se consideraría contrario a la ética realizar tales ensayos para determinar la efectividad de esas vacunas.

La inmunogenicidad se evalúa mediante pruebas ELISA, NT o HI. La presencia de anticuerpos circulantes contra el virus por encima de concentraciones acordadas a nivel local (por ejemplo un título ≥ 10 de NT) se considera habitualmente un marcador indirecto de protección.¹⁴ Sin embargo, no hay estudios clínicos sistemáticos que sustenten esa hipótesis. Además, los datos sobre la inmunogenicidad de las distintas vacunas no son directamente comparables pues los fabricantes utilizan pruebas diferentes, y las comparaciones directas independientes son raras.

Las vacunas de Austria y Alemania

Las vacunas de Austria y Alemania se comercializan como FSME-Immun (nueva formulación a partir de 2001) y Encepur-Adults; sus respectivas formulaciones pediátricas son FSME-Immun Junior y Encepur-Children. La definición de niño abarca las edades de 1 a 15 años en el caso de FSME-Immun Junior, y de 1 a 11 años para la vacuna Encepur-Children. FSME-Immun y Encepur fueron autorizadas en 1976 y 1994, respectivamente.

La nueva formulación de FSME-Immun se basa en la cepa Neudörfl del subtipo europeo y utiliza seroalbúmina humana como estabilizador. El contenido de antígeno por dosis es de 2,4 μg para los adultos y 1,2 μg para los niños. Encepur se obtiene a partir de la cepa K23 y utiliza sacarosa como estabilizador. El contenido de antígeno es de 1,5 μg por dosis para los adultos, y 0,75 μg para los niños. Ambas vacunas se elaboran respetando los requisitos de fabricación de la OMS.¹⁵ Se producen en fibroblastos embrionarios de pollo inactivados con formaldehído, usando como adyuvante hidróxido de aluminio. Las vacunas no contienen tiomersal ni poligelina, pero en el producto final pueden hallarse trazas de formaldehído (solo en FSME-Immun), gentamicina, neomicina y clortetraciclina (solo en Encepur). El tiempo de conservación de ambas vacunas es de 30 meses si se almacenan a 2-8 °C. Se suministran en jeringuillas precargadas para administración intramuscular, con 0,5 ml para adultos y 0,25 ml para niños.

Según sus fabricantes, tanto con FSME-Immun como con Encepur se requieren 3 dosis para la primovacunación completa. En el calendario de vacunación habitual los intervalos de administración son de 1-3 meses entre la primera y la segunda dosis, y de 5-12 meses entre la segunda y la tercera (con Encepur este último intervalo es de 9-12 meses). Si se adopta la pauta acelerada de administración de FSME-Immun, la recomendación es vacunar los días 0 y 14, y administrar una tercera dosis a los 5-12 meses de la segunda dosis. Con Encepur, la pauta de vacunación acelerada consiste en administrar las dos primeras dosis los días 0 y 14, y la tercera 9-

12 meses después. Además, Encepur admite una pauta rápida de administración de dosis los días 0, 7 y 21, con una cuarta dosis al cabo de 12-18 meses. Para ambas vacunas los fabricantes recomiendan administrar una dosis de refuerzo tres años después de completar la primovacunación, y refuerzos posteriores a intervalos de 5 años (o de 3 años en las personas de más de 50 años; en Austria se recomiendan intervalos de 3 años en las personas mayores de 60 años).

A fin de determinar la pauta más adecuada para Encepur-Adults y Encepur-Children, se llevaron a cabo dos estudios controlados aleatorizados para comparar las respuestas inmunitarias (mediante ELISA y NT) inducidas con cuatro pautas diferentes: un estudio abarcó a 398 personas de más de 12 años,¹⁶ y el otro abarcó a 294 niños de 1 a 11 años.¹⁷ En ambos estudios se llegó a la conclusión de que la pauta de vacunación rápida los días 0, 7 y 21 da mejores resultados que la pauta de vacunar los días 0, 28 y 300, los días 0, 21 y 300, y los días 0, 14 y 300, en términos de inducción rápida de una respuesta inmunitaria y de logro de unos títulos de NT estables durante más de 300 días. No se dispone de estudios parecidos sobre la vacuna FSME-Immun.

Inmunogenicidad y efectividad de las vacunas

Se han publicado varios estudios sobre la inmunogenicidad tras la primovacunación con Encepur o con FSME-Immun.^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21} En una revisión Cochrane reciente²² se resumían los datos de seroconversión de 11 ensayos de vacunas, incluidos 4 ensayos controlados aleatorizados de vacunas ya autorizadas (Encepur-Children, Encepur-Adults y la nueva formulación de FSME-Immun). Esos cuatro ensayos abarcaron en total a 5063 niños y adultos, y con cada una de esas vacunas se determinó la seroconversión mediante pruebas ELISA, HI o NT en el 92%-100% de los vacunados. Se logró una inmunogenicidad similarmente alta con la pauta tradicional (días 0, 28 y 300) y con la pauta rápida (días 0, 7 y 21). En un ensayo controlado aleatorizado llevado a cabo posteriormente, más del 95% de los 334 niños estudiados desarrollaron títulos de neutralización ≥ 10 después de 2 dosis de Encepur-Children o FSME-Immun Junior.¹⁸

Hay poca información disponible sobre la inmunogenicidad y la efectividad de las vacunas en situaciones en que se han sobrepasado de forma considerable los intervalos de vacunación recomendados. En un estudio²³ sobre la persistencia de la memoria inmunitaria en personas cuya vacunación no se había realizado conforme al calendario recomendado por el fabricante, se llegó a la conclusión de que en la mayoría de los casos los signos de sensibilización inmunológica (manifestada por una respuesta nemónica de anticuerpos al antígeno de las encefalitis transmitidas por garrapatas) se mantenían con independencia del tiempo transcurrido desde la última vacunación (menos de 20 años), incluso en personas que previamente habían recibido solo una dosis, y en quienes eran seronegativos antes de recibir una dosis de refuerzo. Este hallazgo parece indicar que el tiempo transcurrido entre las primeras dos o tres dosis no es un factor decisivo para el éxito de la inmunización posterior. En cambio, es probable que la demostración de sensibilización inmunológica por sí sola sea insuficiente como marcador indirecto de protección contra la enfermedad.²⁴

Los casos intercurrentes en personas previamente vacunadas son raros, pero ocurren, sobre todo entre personas de edad avanzada. Así, en Austria se notificaron entre 2002 y 2008 25 casos de la enfermedad,²⁴ ocho de los cuales afectaron a personas que habían sido vacunadas de acuerdo con la pauta recomendada por el fabricante; durante 2000-2008 se dieron 27 casos en Suecia,²⁵ 21 de ellos en personas que habían recibido ≥ 2 dosis de acuerdo con la pauta oportuna.

Los estudios de efectividad sobre el terreno llevados a cabo en Austria entre 1994 y 2001 mostraron que las tasas de protección contra la enfermedad sintomática eran de 96,4%-100% después de 2 dosis de FSME-Immun, y de 96%-98,7% después de 3 dosis.²⁶ En estudios similares que abarcaron el periodo 2000-2006, la efectividad global de las vacunas (en su mayoría FSME-Immun) fue de alrededor del 99% entre las personas con una historia documentada de ≥ 3 vacunaciones conforme a la pauta recomendada.²⁷ La experiencia de Austria demuestra que, con las vacunas actuales, una cobertura alta de vacunación puede reducir espectacularmente la incidencia de encefalitis transmitidas por garrapatas.

Duración de la protección y necesidad de dosis de refuerzo

Los estudios longitudinales realizados muestran que la disminución anual de la media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes tras la primovacunación es pronunciada durante el primer año y luego se estabiliza. Los estudios a largo plazo realizados después de la primovacunación más ≥ 1 dosis de refuerzo muestran que la inmunidad dura más de los 5 años que se creía hasta ahora. El análisis comparativo parece indicar que los títulos tienden a persistir más tiempo después de ≥ 1 dosis de refuerzo que cuando solo ha habido primovacunación.^{18, 28, 29, 30, 31, 32, 33} Se han observado ritmos parecidos de disminución independientemente de la edad, pero las personas de 50 a 60 o más años tienen una mayor tendencia que los jóvenes a hacerse seronegativas, debido a que a esas edades se desarrollan títulos más bajos de anticuerpos después de las dosis de refuerzo.^{28, 29, 30, 31, 34, 35}

Datos obtenidos en Austria indican que, en más del 90% de las personas vacunadas, una dosis de refuerzo induce niveles de anticuerpos protectores que se mantienen estables durante al menos 6 años, y los ocasionales casos intercurrentes de la infección son independientes del tiempo transcurrido desde la última vacunación.²⁸ Datos posteriores procedentes de ese mismo país demuestran que en más del 90% de los vacunados los títulos de anticuerpos persisten por lo menos durante 8 años después de la última dosis de refuerzo.² No se dispone de datos similares de seguimiento tras la primovacunación, pero no hay ningún dato que apunte a una disminución pronunciada de los títulos de anticuerpos. No se ha establecido formalmente un umbral de títulos de anticuerpos protectores.

Como la ampliación de los intervalos entre dosis de refuerzo abarata los costos y puede mejorar la aceptabilidad, las recomendaciones sobre las dosis de refuerzo están siendo revisadas en varios países. En la actualidad, solo Suiza recomienda intervalos de 10 años entre la primera vacuna y el primer refuerzo, así como entre las dosis posteriores de refuerzo.³⁶

Seguridad de Encepur y FSME-Immun

Los eventos adversos eran relativamente frecuentes con las formulaciones de FSME-Immun y Encepur anteriores a 2001. Las formulaciones actuales suponen una mejora considerable en ese sentido, y estas vacunas se consideran seguras.³⁷

En la revisión Cochrane²² antes citada se resumen los datos sobre seguridad obtenidos en los 4 ensayos controlados aleatorizados de Encepur-Children, Encepur-Adults y la nueva formulación de FSME-Immun. En dichos ensayos participaron en total 5063 niños y adultos. Aunque se notificaron a menudo eventos adversos (eritema y dolor transitorios en el punto de inyección en menos del 45% de los casos y fiebre superior a 38 °C en menos del 5%-6% de los casos), ninguno de esos eventos fue grave o potencialmente mortal. Un ensayo controlado, multicéntrico, aleatorizado y simple ciego, realizado con 334 niños de 1 a 11 años, mostró que tanto FSME-

Immun Junior como Encepur-Children eran bien toleradas y tenían perfiles de seguridad comparables; no se notificaron eventos adversos graves relacionados con las vacunas.¹⁸ En un estudio clínico de fase III similar, controlado aleatorizado, multicéntrico y simple ciego, en el que se compararon la inmunogenicidad y seguridad de esas dos vacunas en 303 niños de 1 a 11 años, las tasas de reacciones sistémicas fueron bajas y parecidas en los dos casos.²¹

Se investigaron los eventos adversos registrados tras las dosis de refuerzo en una muestra de adultos de 18 a 67 años sometidos a primovacuna con dos dosis de FSME-Immun o Encepur-Adults y a una tercera vacunación con FSME-Immun. Los eventos adversos asociados a la dosis de refuerzo administrada 3 años más tarde fueron en su mayoría leves e infrecuentes.³¹ En otro estudio, un segundo refuerzo con Encepur administrado 3 años después del primer refuerzo fue bien tolerado por todos los vacunados.³⁸

Los estudios poscomercialización¹ realizados han confirmado la ausencia de eventos adversos graves tras la administración de estas vacunas. Así, en 2002, un estudio centinela independiente de farmacovigilancia detectó efectos adversos en el 0,41% de 25 905 vacunaciones realizadas con Encepur y FSME-Immun; las molestias más habituales fueron la aparición de fiebre entre leve y moderada, (< 40 °C), reacciones locales y dolor en el sitio de inyección. Análogamente, la farmacovigilancia llevada a cabo tras la distribución de más de 5 millones de dosis de vacuna no reveló ningún riesgo potencial relacionado con la seguridad. No se ha notificado ningún efecto de disminución de la inmunogenicidad o la seguridad al administrar las vacunas austriacas o alemanas simultáneamente con otras vacunas, por ejemplo en personas que van a viajar.

Vacunas rusas

En la Federación de Rusia se fabrican dos vacunas. La vacuna TBE-Moscú fue aprobada para su uso en adultos en 1982; en 1999, tras introducir nuevas mejoras en el proceso de purificación, fue aprobada para su uso en niños de más de 3 años. Desde 1982, más de 25 millones de personas de la Federación de Rusia y países vecinos han recibido esa vacuna. EnceVir fue autorizada en ese país en 2001, y también está autorizada para niños mayores de 3 años.³⁹

TBE-Moscú está basada en la cepa Sofjin del subtipo lejanoriental del virus. Tras una serie de pases en cerebro de ratón, el virus se sigue multiplicando en células embrionarias primarias de pollo. El virus así obtenido es inactivado con formol, filtrado, concentrado, tratado con el excipiente sulfato de protamina, estabilizado con albúmina humana (500 µg/dosis), gelatina y sacarosa, y finalmente liofilizado. La concentración de proteína vírica por dosis es de 0,50-0,75 µg, y la inmunogenicidad se ajusta a unos niveles preestablecidos. Antes de su uso, la vacuna liofilizada debe disolverse en un líquido que contiene hidróxido de aluminio como adyuvante.

Los pasos de desarrollo de EnceVir, basada en la cepa lejanoriental 205, son casi idénticos a los seguidos para obtener la vacuna TBE-Moscú. La concentración de proteína vírica por dosis es de 1,5-2,5 µg, se usa hidróxido de aluminio como adyuvante, y la vacuna contiene seroalbúmina humana (250 µg/dosis) como estabilizador; sin embargo, EnceVir no se liofiliza. Durante la fabricación se utiliza el antibiótico kanamicina, y en los productos finales se pueden hallar restos de sulfato de protamina.

Los procesos de producción tanto de TBE-Moscú como de EnceVir cumplen los requisitos de fabricación de la OMS¹⁴ y son objeto de control por las autoridades nacionales.³⁹ Cuando se

almacena a 2-8 °C, el tiempo de conservación de EnceVir es de 2 años y el de TBE-Moscú, de 3 años. Las dos vacunas son estables durante 2 días a 9-25 °C.

Las vacunas rusas no han sido autorizadas para menores de 3 años. A partir de esa edad se usan 0,5 ml de cualquiera de las vacunas, administrados por vía intramuscular. El fabricante de TBE-Moscú recomienda una pauta de primovacunación estándar de 2 dosis administradas con un intervalo de 1-7 meses, mientras que el fabricante de EnceVir recomienda dos dosis con un intervalo de 5-7 meses. En el caso de EnceVir, hay una pauta rápida para situaciones de emergencia, consistente en aplicar un intervalo de 1-2 meses entre las dos primeras dosis. En las dos pautas se requiere una dosis de refuerzo 12 meses después de la segunda dosis, y se recomiendan más dosis de refuerzo a intervalos de 3 años.

Inmunogenicidad y efectividad

Se procedió a comparar la inmunogenicidad (medida por las pruebas HI) de TBE-Moscú y FSME-Immun en niños de 7 a 17 años. Cuatro semanas después de la segunda dosis, el 91,5% de los que habían recibido TBE-Moscú y el 98,7% de los vacunados con FSME-Immun mostraban signos de seroconversión. En 2001-2002 se llevaron a cabo estudios de comparación de la inmunogenicidad de TBE-Moscú y EnceVir.⁴⁰ Mediante pruebas HI, se evaluó la respuesta inmunitaria tras 2 dosis de una u otra vacuna, TBE-Moscú o EnceVir, en 200 adultos, la mitad de los cuales habían recibido la segunda dosis al cabo de 2 meses, y la otra mitad a los 5 meses. Con TBE-Moscú se detectaron títulos de anticuerpos $\geq 1:80$ en el 84% de quienes recibieron la segunda dosis a los 2 meses y el 93% de quienes la recibieron a los 5 meses; con EnceVir los resultados correspondientes fueron del 82% para la segunda dosis a los 2 meses, y del 89% para la segunda dosis a los 5 meses.

En 2003, las autoridades reguladoras rusas llevaron a cabo una evaluación comparativa de TBE-Moscú y EnceVir en 325 niños y adolescentes.⁴¹ Se estratificó a los participantes en tres grupos de edad (3-6 años, 7-14 años y 15-18 años). Después de 2 dosis de vacuna administrada con dos meses de diferencia, en los vacunados con TBE-Moscú se produjo un incremento ≥ 4 veces de los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en el 96% de los niños de 3-6 años, el 93% de los niños de 7-14 años, y el 89% de los jóvenes de 15-18 años; los resultados correspondientes para EnceVir fueron del 84% en los niños de 3-6 años, el 97% en los de 7-14 años, y el 92% en los jóvenes de 15-18 años (intervalos de confianza no disponibles, por ser un estudio basado en cifras pequeñas).

En un estudio reciente en el que participaron en total 290 adultos se comparó la inmunogenicidad de TBE-Moscú, EnceVir, la nueva formulación de FSME-Immun y Encepur-Adults.⁴² La inmunogenicidad se midió a los 2-5 meses y 2 años después de la administración de tres dosis. Todas las vacunas indujeron la producción de anticuerpos neutralizantes contra la cepa P-73 del subtipo lejanoriental. Con TBE-Moscú, se detectaron anticuerpos en el 100% de los vacunados a los 2-5 meses y en el 94% al cabo de 2 años. En el caso de EnceVir, las cifras correspondientes fueron del 88% al cabo de 2-5 meses y el 84% después de 2 años; con FSME-Immun, los porcentajes fueron del 88,2% y el 78,1% respectivamente; y con Encepur-Adults el porcentaje fue del 100% en los dos casos (intervalos de confianza no disponibles, por ser un estudio basado en pequeñas cifras).

En 1996 se puso en marcha un programa de inmunización masiva en la región de Ekaterimburgo (Sverdlovsk), que demostró que las vacunas de fabricación rusa eran muy eficaces. En 2005, 2,7

millones de personas habían recibido tres dosis de alguna de las vacunas, en la mayoría de los casos de TBE-Moscú.⁴³ La cobertura de vacunación pasó del 35% al comienzo del programa al 55% en 2000, y al 72% en 2006. En esta región, la incidencia de casos por 100 000 habitantes se redujo de 42,1 en 1996 a 9,7 en 2000 y 5,1 en 2006. El número de casos se redujo en todos los grupos de edad.

La comparación del número de casos en los grupos vacunados y no vacunados apunta a que la efectividad de la vacuna aumentó del 62% en 2000 al 89% en 2006, pero este incremento puede deberse en parte a la aplicación de unos criterios diagnósticos más estrictos.⁴³ Después de la inmunización sistemática de los niños de la región de Krasnoyarsk, la incidencia de la enfermedad disminuyó de 48,5 en 1999 a 6,1 en 2003.¹

La vigilancia exhaustiva desplegada tras empezarse a administrar tres dosis primarias de EnceVir mostró que los títulos de anticuerpos se mantenían altos durante más de 3 años.⁴⁴ En la región de Ekaterimburgo, en 2006, la incidencia de casos intercurrentes entre las personas con antecedentes de vacunación completa se estimó en 1,5/100 000 (frente a 13,0/100 000 en las no vacunadas). En el programa iniciado en 1996 se utilizaron las vacunas rusas y las fabricadas en Austria y Alemania, pero aproximadamente un 80% de los vacunados recibieron TBE-Moscú.⁴³ No hay datos sobre la inducción y persistencia de la inmunidad en personas mayores tratadas con las vacunas rusas.

Seguridad de TBE-Moscú y EnceVir

No se ha publicado ningún resultado de ensayos controlados aleatorizados a gran escala sobre la seguridad de estas vacunas. Los estudios limitados llevados a cabo sobre sus efectos adversos sistémicos y locales parecen indicar un perfil de reactogenicidad moderada, sin diferencias importantes entre las dos vacunas. Durante 2002-2003, el Instituto Estatal de Normalización y Control de Productos Médicos Biológicos de Tarasevich evaluó la reactogenicidad local y sistémica de TBE-Moscú y de EnceVir en un ensayo que abarcó a 325 niños y 400 adultos.⁴¹ No se registraron eventos adversos graves. Se observó que las dos vacunas eran moderadamente reactógenas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Otros estudios han llegado a conclusiones similares sobre la seguridad de TBE-Moscú.² Además, la farmacovigilancia de EnceVir no reveló eventos adversos graves.

Sin embargo, en 2010 y 2011 algunos lotes de EnceVir se asociaron con frecuencia ($\leq 19\%$ de los vacunados) a fiebre alta y reacciones alérgicas, sobre todo en niños. Estos lotes fueron retirados por el fabricante y, a la espera de los resultados de la evaluación en curso, se recomienda no usar EnceVir en los niños de 3 a 17 años.⁴⁵ Se está desarrollando una formulación pediátrica de la vacuna que utiliza la mitad de la dosis de antígeno para adultos.

No hay ningún indicio de que la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas rusas disminuyan cuando se administran al mismo tiempo que otras vacunas (por ejemplo en el caso de los viajeros), pero las publicaciones independientes en este campo son limitadas.

Protección cruzada con las vacunas actuales

Algunos datos clínicos parecen indicar que las dos vacunas fabricadas en Austria y Alemania inducen inmunidad protectora no solo contra el subtipo homólogo, sino también contra los subtipos lejanorientales y siberiano. Considerando la similitud genética y antigénica de esos subtipos, así como la evidencia aportada por estudios no clínicos, es probable que se produzca tal

protección cruzada.⁴⁶ La inmunización de adultos con Encepur indujo la producción de anticuerpos con alta capacidad de neutralización de cepas de los dos subtipos, occidental y lejanoriental, del virus,^{42, 46} y, análogamente, las cuatro vacunas inducen anticuerpos neutralizantes contra el subtipo lejanoriental.⁴⁷ Además, un estudio realizado recientemente con muestras de suero postinmunización de personas tratadas con FSME-Immun mostró títulos de neutralización idénticos contra los virus europeo, lejanoriental y siberiano.⁴⁸ Otros datos sugestivos de un fenómeno de protección cruzada son los aportados por estudios realizados con animales que muestran que la inmunización de ratones con vacuna del subtipo europeo protege frente a los problemas letales que pueden causar diversos aislados de virus orientales.⁴⁶

Varios estudios llevan a pensar que las vacunas existentes pueden utilizarse indistintamente.²

Contraindicaciones y precauciones

Aunque las vacunas actualmente aprobadas se producen en células de embrión de pollo, se considera que la alergia leve a las proteínas de huevo no constituye una contraindicación.

La inducción de inmunidad protectora puede verse notablemente reducida en las personas sometidas a terapia inmunodepresora; en esos casos se debe determinar la respuesta de anticuerpos mediante técnicas serológicas, y administrar si es necesario una dosis adicional de la vacuna.² En general, conviene aplazar la vacunación si el paciente tiene fiebre superior a 38,5 °C u otros signos de enfermedad grave. Se debe administrar la vacuna a las embarazadas que vivan en zonas que presenten una alta incidencia de la enfermedad (> 5 casos por 100 000 habitantes al año). En las zonas con una incidencia moderada o baja (< 5 / 100 000) habrá que sopesar los riesgos y los beneficios de la vacuna (por ejemplo, los profesionales sanitarios deberán averiguar si la embarazada participa en actividades al aire libre que aumenten su riesgo de padecer la enfermedad).

Las personas que han estado expuestas a flavivirus distintos de los virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas pueden desarrollar anticuerpos cruzados que entorpezcan la respuesta serológica tras la vacunación contra las encefalitis transmitidas por garrapatas,^{12, 13} y se ha observado que los anticuerpos ya existentes contra la enfermedad pueden dificultar la respuesta de anticuerpos a la vacuna contra la encefalitis japonesa.⁴⁹

Profilaxis postexposición

Partiendo de la base de que es poco probable que la administración de la vacuna después de una picadura de garrapata induzca inmunidad antes de la eventual aparición de la enfermedad, y teniendo en cuenta el riesgo teórico de una potenciación dependiente de los anticuerpos, la profilaxis postexposición no está indicada en las personas no vacunadas que hayan sufrido una picadura.²

En Europa occidental, la inyección de inmunoglobulinas con altas concentraciones de anticuerpos contra el virus de las encefalitis causadas por garrapatas no tuvo efectos beneficiosos cuando se usó como profilaxis postexposición, por lo que esta medida ya no está indicada. Sin embargo, una revisión reciente de los resultados del uso de inmunoglobulinas en Rusia muestra un cierto efecto protector de la administración postexposición temprana de preparados de inmunoglobulina rusa.

Relación costo-efectividad de la vacunación

En las zonas con casos frecuentes de encefalitis transmitida por garrapatas, la enfermedad tiene un alto costo tanto para el individuo como para la sociedad, debido sobre todo a que con frecuencia ocasiona secuelas neurológicas a largo plazo.¹ Se estima que las campañas de vacunación llevadas a cabo en Austria durante 1991-2000 propiciaron un ahorro equivalente a US\$ 80 millones, gracias a los menores costos asociados al cuidado de los pacientes, la pérdida de productividad y las jubilaciones prematuras.⁵⁰ No se ha publicado ningún análisis reciente de la relación costo-efectividad de la vacunación. Se ha señalado, sin embargo, que esa variable depende en gran medida del precio de la vacuna y de la precisión con que se haya definido la población objetivo.

Política de la OMS sobre el uso de la vacuna

La inmunización es la protección más eficaz contra las encefalitis transmitidas por garrapatas.⁵¹ Se considera que las dos vacunas fabricadas en Austria y Alemania son seguras y eficaces en los mayores de un año. Los dos vacunas fabricadas en la Federación de Rusia también se consideran seguras y eficaces para los mayores de 3 años, aunque los datos justificativos son más limitados en el caso de los productos rusos.⁵² Las vacunas actuales parecen proteger contra todos los subtipos del virus que circulan por las zonas endémicas de Asia y Europa.⁵³

Como la incidencia de estas encefalitis puede variar considerablemente de una región geográfica a otra, incluso dentro de una misma región, las estrategias de vacunación deben basarse en evaluaciones del riesgo realizadas a nivel nacional, regional o de distrito, y deben adaptarse a la situación endémica local. Por consiguiente, el establecimiento de un sistema de notificación de los casos de la enfermedad es fundamental para poder determinar las medidas preventivas más idóneas. Análogamente, la toma de decisiones por las autoridades sanitarias sobre la vacunación programática podría basarse en un análisis de la relación costo-efectividad.

En las zonas de alta endemicidad (es decir, donde la incidencia media prevacunación de la enfermedad sintomática es superior a 5 casos por 100 000 habitantes al año), lo que implica un alto riesgo individual de infección, la OMS recomienda que se ofrezca la vacunación a todos los grupos de edad, niños incluidos. Se debe estudiar la posibilidad de incluir la vacuna contra las encefalitis transmitidas por garrapatas en los programas de vacunación a nivel regional o nacional, en función de la situación epidemiológica.

Como la enfermedad tiende a ser más grave en las personas de más de 50-60 años, este grupo de edad debe ser un objetivo importante de las actividades de vacunación.

Si la incidencia prevacunación de la enfermedad es moderada o baja (es decir, la media anual durante un periodo de 5 años es inferior a 5 casos por 100 000 habitantes) o se limita a determinadas zonas geográficas o ciertas actividades al aire libre, la vacunación se centrará en las personas de las cohortes más gravemente afectadas.

A las personas que vayan a viajar de zonas no endémicas a zonas endémicas se les debe ofrecer la posibilidad de vacunarse cuando hayan previsto realizar actividades frecuentes al aire libre.

La vacunación contra la enfermedad requiere una serie primaria de 3 dosis; y las personas que sigan estando en riesgo necesitarán probablemente una o más dosis de refuerzo.⁵⁴ Dentro del margen considerable de intervalos de dosis aceptables, las autoridades

nacionales competentes deberán seleccionar la pauta primaria más racional para sus programas de inmunización nacionales, regionales o de distrito.

En el caso de las vacunas fabricadas en Austria y Alemania, se recomienda un intervalo de 1-3 meses entre las 2 primeras dosis, y de 5-12 meses entre la segunda y la tercera dosis. Si se requiere una protección rápida, por ejemplo en personas que deban viajar a zonas endémicas, el intervalo entre las dos primeras dosis se puede reducir a 1-2 semanas.

Es escasa la información disponible sobre la duración de la protección tras la finalización de la serie primaria de 3 dosis y sobre la necesidad de posibles dosis de refuerzo y los intervalos óptimos entre ellas. Aunque hay muchos indicios de que los refuerzos podrían espaciarse considerablemente más en comparación con los intervalos actualmente recomendados por los fabricantes, la evidencia disponible es todavía insuficiente para formular una recomendación definitiva sobre la frecuencia óptima y el número de dosis de refuerzo.⁵⁴ Así pues, mientras no se disponga de información más concluyente, los países deben seguir recomendando que se usen las vacunas en función de la epidemiología local de la enfermedad y ateniéndose a las pautas en vigor.

Para las personas sanas de menos de 50 años se suelen ofrecer dosis de refuerzo a intervalos de 3-5 años, aunque en algunas zonas endémicas, como en Suiza, se están aplicando intervalos de hasta 10 años.

Dado que la enfermedad tiende a ser más grave, y la respuesta inmunitaria más débil, en las personas de 50 a 60 años o más, para estos grupos de edad quizá sea prudente mantener los intervalos entre dosis de refuerzo en 3-5 años, a la espera de disponer de información más concluyente.⁵³

Con las vacunas fabricadas en la Federación de Rusia, los intervalos recomendados son de 1-7 meses entre las dos primeras dosis, y de 12 meses entre la segunda y la tercera dosis. Se recomienda usar dosis de refuerzo cada 3 años en las personas que sigan expuestas permanentemente a este riesgo. El intervalo entre dosis de refuerzo actualmente recomendado debe mantenerse hasta que se obtengan más datos sobre la duración de la protección inducida por las vacunas rusas.

Independientemente de la duración de los intervalos, las pautas interrumpidas deben reanudarse sin repetir las dosis anteriores.

Aunque no hay ningún indicio de posibles interferencias en caso de uso simultáneo de alguna de las vacunas existentes contra las encefalitis transmitidas por garrapatas y de otro tipo de vacunas, es necesario investigar las posibles interacciones inmunológicas mediante los estudios oportunos. Además, se necesita más información sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna en las personas inmunizadas anteriormente contra la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa.

No está indicada la vacunación postexposición después de una picadura de garrapata. La administración de inmunoglobulina específica como profilaxis postexposición pasiva tampoco está indicada en Europa occidental, pero esa medida se utiliza a veces en la Federación de Rusia.

Sigue habiendo importantes lagunas de conocimientos que impiden formular directrices más específicas para controlar esta enfermedad. En particular, se requieren más investigaciones para evaluar la necesidad y el momento de los refuerzos. Se alienta a los países a evaluar la eficacia y la relación costo-efectividad de las pautas de vacunación aplicadas.

La vigilancia de las encefalitis transmitidas por garrapatas es fundamental para caracterizar su epidemiología, medir la carga de la enfermedad, identificar las zonas de alto riesgo y las nuevas zonas de actividad de la enfermedad, y documentar el impacto de las medidas de control. Es necesario además normalizar las definiciones de caso clínico y los requisitos de notificación, así como los procedimientos de seguimiento requeridos para detectar las secuelas a largo plazo que causan estas encefalitis. Se necesitan igualmente reactivos normalizados para poder comparar los resultados de las pruebas entre laboratorios.

En todas las zonas endémicas se debe difundir información sobre la enfermedad, su vector y las modalidades de transmisión, así como sobre las medidas profilácticas disponibles, por ejemplo en las escuelas, los consultorios médicos y los folletos de información turística.

¹ Para más información, véase <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.roszdravnadzor.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, 143:551–555 [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