

MIMOŘÁDNĚ VYSOKÁ PROTEKTIVNÍ ÚČINNOST OČKOVÁNÍ PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

RNDr. Marek Petráš

Specialista v oboru vakcinologie, Praha

Vakcíny proti klíšťové encefalitidě jsou inaktivované bez stopy živých virů. I když vakcinační kmeny byly získány pro obě komerčně dostupné vakcíny odlišně, zachovávají si vysokou antigenní homologii, tj. imunitní odpověď je kvalitativně stejná. Vakcíny se dodávají v dětské a dospělé verzi.

Rychlá dynamika imunitní odpovědi po očkování vede k ochraně každého druhého očkovance již po podání první dávky vakcíny. Vysoká séroprotektce se dostavuje u většiny očkovanych osob (> 95 %) do 14 dní po podání druhé dávky vakcíny. Druhou dávku vakcíny FSME-Immun je možné podávat ve zkráceném schématu již v intervalu 10–16 dní. Zrychlené schéma očkování s vakcínou Encepur vyžaduje podat 3 dávky v 0., 7. a 21. dni. Obě tato alternativní schémata ke standardnímu konvenčnímu schématu (tj. druhá dávka po 1–3 měsících a třetí dávka po 5–12 měsících) se zakončují podáním jedné dávky do 12 měsíců po podání předchozí dávky. Klinická protektivní účinnost tohoto očkování je mimořádná, neboť dosahuje konzistentně více než 97 %.

Ochrana vůči klíšťové encefalitidě je aktivně zprostředkována protektivními neutralizačními protilátky a pasivně imunologickou pamětí, která se indukuje souběžně s tvorbou imunitní odpovědi. Bohužel relativně krátkodobá inkubační doba onemocnění neumožňuje spoléhat jen na imunologickou paměť, ale vyžaduje aktivní přítomnost protektivních protilátek. Imunologická paměť hraje významnou roli při jejich obnově po posilujícím očkování (booster dávka vakcíny FSME-Immun se podává po 3–5 letech, zatímco vakcína Encepur výhradně jen po 3 letech).

Klíčová slova: očkování proti klíšťové encefalitidě, inaktivovaná vakcína, imunogenita, klinická účinnost, perzistence ochrany.

Med. Pro Praxi 2008; 5(11): 410–412

Očkování se stalo v posledních desetiletích nezbytnou součástí prevence klíšťové encefalitidy, jejíž hlavní ohnisko výskytu převládá ve středoevropských zemích (Rakousko, Česko, Německo, Polsko a Slovensko a Maďarsko). Míra proočkovanosti v zemích postižených tímto infekčním rizikem zpravidla nedosahuje ani 30 % populace, s výjimkou Rakouska, kde je až 90 % populace proočkováno. Díky tomu je zde incidence onemocnění pod kontrolou a bez ohledu na sezónní přemnožení klíšťat zůstávají v nebezpečí jen neočkovaní jedinci, jak potvrzují přehledy z posledních let. Tyto a další výsledky potvrzují mimořádnou protektivní účinnost komerčně dostupných vakcín.

Očkovací látky

První komerčně dosud používaná vakcína se datuje od roku 1971. Předchůdkyně dnešní vakcíny FSME-Immun byla vyvinuta v Institutu virologie ve Vídni (profesor Kunz) a Mikrobiologickém výzkumném institutu v Port Down ve Velké Británii.

Základem této vakcíny se stal virus klíšťové encefalitidy izolovaný z poolu krve získané od pěti dárců po přisátí klíštěte v oblasti Neudorf v Rakousku. Odtud dostal virový kmen jméno – Neudorf.

Původní virus byl pasážován na mozkových buňkách sacích myši a po sběru se virová suspenze dále klonovala na buňkách kuřecích embryí. Adaptovaný virus, opětovně pasážován na sacích myších, se stal základem pro konečný seed virus potřebný k výrobě vakcíny.

Protože tato původní virová suspenze obsahovala do 2 % zbytkové buněčné suspenze z myších mozků, došlo později ještě k dalšímu pasážování na buňkách kuřecích embryí, čímž se riziko plynoucí ze zbytkové suspenze myších buněk významně snížilo. Mimo to se do výrobního procesu zařadila ještě fyzikální (kontinuální centrifugace) a chromatografická purifikace výrobní vakcinační suspenze, což vedlo k dokonalému odstranění i zbytkových molekulárních myších proteinů z původního kultivačního média. Dnešní výrobní postup zahrnuje navíc promývání kuřecích embryonálních buněk inokulovaných výrobní virovou suspenzí. Konečná vakcinační suspenze se před zahuštěním dále čistí centrifugací a klasifikací.

Zhruba o 20 let později byla představena druhá, u nás používaná, vakcína proti klíšťové encefalitidě, Encepur. K její výrobě se používá virový kmen K23, který byl izolován z infikovaných klíšťat sesbíraných v městském lese v Karlsruhe v Německu. Pro výrobu vakcíny se původní virus pomnožil na primární buněčné kultuře z fibroblastů kuřecích embryí. Následně se virová suspenze filtrovala a dále centrifugovala.

Obě vakcíny jsou definované jako inaktivované virové suspenze, tj. bez přítomnosti živých virů. Inaktivace se provádí chemicky, tj. inaktivací formaldehydem.

Obě vakcíny se sice liší v použitém virovém kmeni, ty však zůstávají antigenně vysoce homologní, což zajišťuje shodu obou vakcín v tvorbě imunitní odpo-

vědi. Vakcinační inaktivovaná suspenze se váže na minerální nosič, reprezentovaný hydroxidem hliníovým. Mimo to se v obou vakcínách ve stopovém množství objevují antibiotika používaná během výroby v kulturačních médiích (jako jsou neomycin, gentamycin a tetracyklin). Vakcíny FSME-Immun a Encepur jsou vyráběny v dospělé a dětské verzi, které se vzájemně liší množstvím vakcinační účinné látky, tj. v dětské verzi je obsažena poloviční koncentrace dospělé dávky.

Imunitní odpověď a séroprotektce

Protektivní imunitní odpověď vůči klíšťové encefalitidě zajišťují sérové neutralizační protilátky IgG indukované jak očkováním, tak vlastním onemocněním. Minimální protektivní hladina neutralizačních protilátek byla stanovena neutralizační titrací sér získaných od osob, které prožily toto onemocnění. Její hodnota je definována titrem rovným nebo vyšším než 1 : 10. Vzhledem k obtížnosti stanovení této metody se v běžné praxi používá rozšířená metoda ELISA. Je-li hladina protilátek stanovována touto metodou, pak se séroprotektivní mez definuje v rozmezí 100–150 EU/ml v závislosti na uspořádání soupravy ELISA.

Nevýhodou metody ELISA je její nízká specifita a vysoká citlivost, díky které detekuje nejen sérové neutralizační protilátky specifické vůči klíšťové encefalitidě, ale rovněž specifické vůči dalším flavivirovým nákazám nebo dokonce arbovirovým nákazám, jako jsou horečka dengue, žlutá zimnice či japonská encefalitida, horečka Západního Nilu atd. Při zvyšující se celosvětové

v migraci obyvatel existuje zvýšené riziko falešné positivity stanovené metodou ELISA, proto je vhodné vedle tohoto vyšetření provádět i cestovatelskou anamnézu, která napomůže k přesnějšímu odhadu přítomnosti protilátek specifických vůči klíšťové encefalitidě.

Ukázalo se, že protilátky po očkování proti středo-evropské (někdy označované jako západní) klíšťové encefalitidě vedou ke vzniku ochrany nejen vůči ní, ale rovněž i vůči klíšťovým encefalitidám ruského i asijského typu. Protilátky působí zkříženě i vůči všem ostatním klíšťovým encefalitidám.

Imunogenita a protektivní účinnost

Obě komerční vakcíny prokazují nejen ve studiích ale i v praxi vysoce spolehlivou ochranu. Vzhledem k tomu, že vakcína FSME-Immun se dnes používá téměř 40 let, jsou klinické údaje a zkušenosti s ní významně vyšší než s mladší vakcínou Encepur.

Obě vakcíny dosahují vysoké sérokonverze a séroprotektce (zpravidla vyšší než 95 %) již po podání prvních dvou dávek podle konvenčního schématu, tj. v intervalu 1–3 měsíců. Navíc u vakcíny FSME-Immun byla tato imunogenita potvrzena přesnější a spolehlivější metodou neutralizační titrace.

Pouze u malých dětí ve věku 6 až 12 měsíců se sérokonverze dosahuje jen asi 70 %, a to v závislosti na hladině mateřských protilátek specifických vůči klíšťové encefalitidě, které s očkováním interferují. To je rovněž důvod, proč výrobci doporučují očkovat děti starší 12 měsíců.

Rychlá dynamika tvorby imunitní odpovědi potvrzuje silnou imunizační schopnost vakcíny proti klíšťové encefalitidě, tj. již první dávka stačí zhruba 50 % očkovaných k vytvoření alespoň krátkodobé ochrany (tj. hladiny protektivních protilátek bývají dosaženy u každé druhé očkové osoby).

Nejen u dospělých, ale i u dětí je možné využívat zrychlené schéma očkování platného pouze pro vakcínu FSME-Immun, tj. podávat druhou dávku po 14 dnech od podání první dávky. Výsledky takových studií potvrzují vysokou sérokonverzi, vyšší než 90 %, která se dostaví do 14 dní po podání druhé dávky. Navíc protektivní účinek zrychleného schématu očkování přetrvává minimálně 12 měsíců. Pro zajištění dlouhodobé ochrany výrobce doporučuje podat třetí dávku nejpozději do 12 měsíců. Bylo totiž zjištěno, že pozdní ochranný účinek po očkování s pouhými dvěma dávkami častěji selhává (asi 4krát více) než účinek očkování s více než 3 dávkami (tj. základní očkování se 3 dávkami a minimálně jedna booster dávka).

Naopak u vakcíny Encepur lze využít tzv. zkrácené schéma očkování, tj. podávání celkem 3 dávek v 0., 7. a 21. dni. Klinické studie potvrdily vysokou imunogenitu této vakcíny při uvedeném schématu, kdy 1 měsíc po podání 3 dávek byla dosažena téměř 100 % sérokonverze. Protože protektivní účinek

nemusí dosahovat u všech takto očkovaných spolehlivou dlouhodobou ochranu, doporučuje výrobce podat do 12 měsíců ještě 4. dávku, která zajistí přetrvávání ochrany u většiny očkovaných osob i v dalších letech.

Osoby starší 60 let si obecně po jakémkoli očkování vytvářejí nižší imunitní odpověď než mladší osoby. Tato skutečnost se potvrzuje i v případě očkování proti klíšťové encefalitidě. Sérologická ověření ukázala, že osoby starší 60 let významně lépe odpovídají na očkování vakcínou FSME-Immun na rozdíl od vakcíny Encepur. Podání prvních dvou dávek obou vakcín vede k dostatečně vysokým hladinám protektivních protilátek u více než 85 % osob starších 60 let očkovaných vakcínou FSME-Immun a jen zhruba u 60 % osob očkovaných vakcínou Encepur. Tomuto zjištění odpovídá i doporučení výrobce vakcíny Encepur sérologicky kontrolovat postvakcinační protilátky v období 30–60 dní po podání druhé dávky (případně po podání 3. dávky ve zkráceném schématu očkování), a je-li hladina nedostatečná, pak aplikovat dodatečnou dávku vakcíny.

Klinická účinnost očkování proti klíšťové encefalitidě je dostupná pouze pro vakcínu FSME-Immun, neboť tato vakcína je používána dlouhodobě v Rakousku, kde bylo dosaženo enormní proočkovanosti místní populace (až 88 %), což umožňuje zhodnotit epidemiologicky protektivní účinnost tohoto očkování, která dosahuje vysokých hodnot. Pohybuje se v rozmezí 90–100 %, a to v závislosti na stupni proočkovanosti. Nejvyšší ochrana je zajištěna právě u těch jedinců, kteří se nechávají pravidelně očkovat

(tj. posilující očkování) vždy po 3 až 5 letech. Navíc poslední analýza potvrdila, že prodloužením intervalu mezi booster dávkami z původních 3 let na 5 let, nevede ke snížení protektivní účinnosti tohoto očkování. Protektce je zajištěna u více než 98 % pravidelně očkovaných (tj. 3 základní dávky a booster dávky ve stanovených intervalech). I nepravidelné očkování (tj. očkování se 2 dávkami nebo při nedodržení booster dávky v předepsaných intervalech) dosahuje vysoké účinnosti až 97 %.

Kromě toho se odhaduje, že vysoká proočkovanost vůči klíšťové encefalitidě v rakouské populaci zachránila v letech 2000–2006 až 20 lidských životů a ochránila před onemocněním asi 2800 osob.

I přes vysokou protektivní účinnost obou vakcín nelze ochranu očkováním přeceňovat, neboť v praxi byly zaznamenány jednotlivé případy jeho selhání. V letech 2000–2006 v Rakousku selhalo řádné očkování proti klíšťové encefalitidě u 14 osob a u 27 osob nepravidelně očkovaných (tj. očkovaných pouze 2 dávkami nebo bez řádné booster dávky). Ve srovnání s ostatním očkováním patří očkování proti klíšťové encefalitidě k mimořádně spolehlivým, což dokumentuje nízký až zanedbatelný počet jeho selhání při absenci kolektivní imunity.

Perzistence

Dlouhodobé klinické studie sledující přetrvávání imunogenity tohoto očkování dokládají, že ještě po 8 letech po základním očkování přetrvávají hladiny neutralizačních protilátek u většiny očkovaných osob (zhruba 80 %).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

nežádoucí účinek	četnost	popis
lokální reakce	velmi časté: $\geq 10\%$	bolest a citlivost v místě vpichu; reakce se objevují nejpozději do 7 dní po očkování, spontánně odezní
	neobvyklé (méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	zarudnutí, otok, zatvrdnutí v místě vpichu
celkové reakce	časté: $\geq 1\%$ a $< 10\%$	nauzea, únava, nevolnost, myalgie a artralgie, bolest hlavy; tyto reakce obvykle vymizí i bez léčby do 72 hodin po očkování
	neobvyklé (méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	zvracení, zvýšená teplota, horečka
	vzácné: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	malátnost, návaly, pocení, diareja, otok přilehlých lymfatických uzlin (místa vpichu), granulom
	velmi vzácné: $< 0,01\%$	nespecifické poruchy vidění, rozmazané vidění a světloplachost, bolest očí, serom, přechodná trombocytopenie
	neobvyklé (méně časté): $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	lymfadenopatie
neurologické reakce	vzácné: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	parestezie (svědění, necitlivost), artralgie a myalgie v krční oblasti; tyto symptomy jsou vzácné a ustoupí bez následků v průběhu několika dnů
	velmi vzácné: $< 0,01\%$	poruchy centrálního nebo periferního nervového systému jako je postupující paralýza, v těžkých případech s respirační paralýzou (např. Guillain-Barré syndrom), ztuhlost, poruchy chůze, meningismus, závrať, neuritida
alergická reakce	vzácné: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	generalizovaná urtikárie, slizniční edém, stridor, dušnost, bronchospasmus anebo hypotenze
	velmi vzácné: $< 0,01\%$	hypersenzitivita, anafylaktický šok, zarudnutí, svědění, kopřivka

Na rozdíl od jiných infekčních onemocnění, která mají relativně dlouhou dobu inkubace, je třeba se v případě tohoto očkování spoléhat nejen na imunologickou paměť vytvořenou po očkování či prožití tohoto onemocnění, ale i na aktivní přítomnost protilátek, jejichž hladina musí být minimálně stejná, jako je protektivní mez. To je z důvodu, že inkubační doba onemocnění klíšťovou encefalitidou je relativně krátká (odhaduje se zhruba na 3 až 30 dní), během které by se nemusely včas vytvořit dostatečně vysoké hladiny protektivních protilátek v důsledku aktivace imunologické paměti po expozici klíšťové encefalitidy. Předpokládá se, že doba potřebná pro tvorbu těchto protilátek z imunologické paměti je 5 až 7 dní, zatímco inkubace může proběhnout již za 3 dny.

Imunologická paměť je součástí imunitní odpovědi po očkování a může hrát roli nejen při aktivní ochraně (tj. obnově protilátek po expozici), ale rovněž při obnově protekce při posilujícím (booster) očkování.

I přesto, že vysoké hladiny protilátek přetrvávají u většiny očkovaných osob po dobu několika let, výrobci vakcín obezřetně doporučují pravidelné podávání posilujících (booster) dávek. V případě vakcíny FSME-Immun se má první booster dávka podat do 3 let po základním očkování a pak každá následující dávka každých 5 let. U osob starších 60 let však výrobce ponechává v platnosti podávat booster dávku vždy po 3 letech. Důvodem je věkem oslabený imunitní systém, u něhož právě imunologická paměť může selhávat, což by mohlo vést ke snížené protektivní účinnosti takového očkování.

Naopak výrobce vakcíny Encepur ponechává podávání booster dávky v intervalu 3 let bez ohledu na věk očkované osoby.

Další informace

Dlouhodobé poznatky a zkušenosti očkování s vakcínou FSME-Immun potvrdily, že lze v případě promeškání termínu očkování předepsaného výrobce vakcíny FSME-Immun dále očkovat bez potřeby opakovat některou z předešlých dávek či zahajovat očkování od počátku nebo provádět sérologické ověření imunitní odpovědi. Tyto podmínky však platí výhradně pro očkování s vakcínou FSME-Immun (u vakcíny Encepur tyto klinické údaje chybí).

Došlo-li k promeškání řádného termínu podání druhé dávky vakcíny FSME-Immun, pak je možné ji podat nejpozději do 12 měsíců po podání první dávky. V případě, že došlo k promeškání termínu podání 3. dávky nebo booster dávky, je možné příslušnou dávku podat kdykoli do 10 let, bez potřeby očkovaní zahajovat od počátku nebo provádět sérologické ověření. Bylo-li však poslední očkování provedeno před více než 10 lety, pak se doporučuje po podání další dávky provést sérologické ověření (4–8 týdnů). V případě, že se potvrdí absence protilátek nebo přítomnost protilátek v koncentraci nižší než je protektivní mez, je třeba v očkování pokračovat a podanou dávku považovat za první dávku základního očkování.

V praxi se stává, že v požadované době nemusí být k dispozici jedna z komerčních vakcín. Pokud jde o podávání booster dávky, je možné vyčkat na

„svou“ vakcínu, aniž by hrozilo zvýšené riziko z promeškání termínu očkování. Naopak v případě základního očkování se může situace zkomplikovat. Jak již bylo uvedeno u vakcíny FSME-Immun, existují dlouhé intervaly mezi jednotlivými dávkami, a proto je možné vyčkat do doby obnovené dodávky na trh. I tak však mohou vzniknout situace, kdy potřeba očkovat je dále neodkladná a vzniká otázka, zda je možné jednu vakcínu nahradit druhou.

I když výrobci obou vakcín to výslovně nedoporučují, existuje argument umožňující obě vakcíny zaměnit. Samozřejmě to platí výhradně jen v případě očkování podle konvenčního schématu, tj. v žádném případě ne zrychleného nebo zkráceného schématu. Důvodem není riziko poškození očkovanice, ale nedostatek klinických údajů v případě takového postupu.

Je-li tedy třeba, pak je možné záměnu provést při konvenčním schématu očkování, tj. druhá dávka se podává 1–3 měsíce od podání 1. dávky a třetí dávka se podává v intervalu 9–12 měsíců od podání druhé dávky. Tento postup připouští skutečnost, že oba vakcinační kmeny jsou antigenně vysoce homologní a dílčí klinická studie záměny booster dávky prokázala kontinuitu imunogenity.

RNDr. Marek Petráš

Specialista v oboru vakcinologie
Za návsí 2450/11, 106 00 Praha 10
e-mail: petras@vakciny.net

Literatura

- Ecker M, Allison SL, Meixner T, et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 1999; 80: 179–185.
- Eder G, Kollaritsch H. Antigen dependent adverse reactions and seroconversion of a tick borne encephalitis vaccine in children. *Vaccine* 2003; 21: 3575–3583.
- Ehrlich HJ, Löw-Baselli A, Pavlova B, Pöllabauer EM, Fritsch S, Maritsch F, Barrett N. FSME-IMMUN Erwachsene: Der „neue“ FSME-Impfstoff von Baxter. *Ellipse* 2002; 18: 41–42.
- Harabacz I, Bock H, Jitngst C, et al. A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different dosages and two immunization regimens. *Vaccine* 1992; 10: 145–150.
- Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundl M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25(43): 7559–7567.
- Heinz FX, Kunz C, Fauna II. Preparations of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis by continuous flow zonal ultracentrifugation. *J Med Virol* 1980; 6: 213–221.
- Hofmann H, Haschke F, Popow C, et al. Verkürzung des Intervalls bei FSME-Impfung bei asthmakranken Kindern. *Wiener Klin Wochenschr* 1981; 93: 358–360.
- Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21(Suppl 1): 36–40.
- Holzmann H, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP, et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: Cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 1992; 10: 345–349.
- Jílková E, Vejvalková P, Stiborová I, Král V, Skorkovský J. Hodnocení odpovědnosti starších osob v průběhu očkování proti klíšťové meningoencefalitidě. *Vakcinologie* 2008; 1: 25.
- Klockmann U, Bock H, Franke V, et al. Preclinical investigations of the safety, immunogenicity and efficacy of a purified, inactivated tick-borne encephalitis vaccine. *J Biol Standard* 1989; 17: 331–342.
- Klockmann U, Krivanec K, Stephenson JR. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* 1991; 9: 210–212.
- Kockmann U, Bock H, Kwasny II, et al. Humoral immunity against tick-borne encephalitis virus following manifest disease and active immunization. *Vaccine* 1991; 9: 42–46.
- Kollaritsch H, Möstl K. *Impfen 2007 Ratgeber*. Dr. Peter Müller Verlag, Wien, 2007.
- Kunz C, Hofmann H, Stary A. Field studies with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine. *Zentralbl Bakteriol Hyg J Abt Orig A* 1976; 243: 141–144.

- Kunz C. Epidemiology of tick-borne encephalitis and the impact of vaccination on the incidence of disease. In Eibl MM, Huber C, Peter HH, Wahn U (eds). *Symposium in Immunology V*. Berlin: Springer-Verlag, 1996: pp 143–149.
- Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21: S2/S5–S5.
- Kunz C, Heinz FX, Hofmann II. Immunogenicity and reactogenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis. *J Med Virol* 1980; 6: 103–109.
- Loew-Baselli A, et al. Immunogenicity and safety study with FSME-IMMUN 0.5 ml using rapid immunization schedule; *International Journal of Medical Microbiology* 2006; 296(S1): 213–214.
- Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Fritsch S, Milosits M, Vartian N, Himly Cr Harmacek R, Maritsch R, Pavlova B, Ehrlich H. FSME-IMMUN 0.5 ml: New Clinical Data on Rapid Immunization. *Ellipse* 2004; 20.
- Rendi-Wagner P, Kundl M, Zent O, et al. Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation. *Vaccine* 2004; 23: 427–434.
- Rendi-Wagner P, Kundl M, Zent O, et al. Protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis: Antibody persistence longer than expected? *Vaccine* 2004; 22: 2743–2749.
- Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK, et al. Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. *Vaccine* 2003; 21: 3584–3592.
- Zent O, Beran J, JilgWet coll. Clinical evaluation of a polyglycerine-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults. *Vaccine* 2003; 21: 738–741.
- Zent O, Jilg W, Plentz A, 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.
- Zent O, Plentz A, Schwarz, et al. TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: Are 3-year booster intervals really necessary? *Vaccine* 2004; 23: 312–315.
- Zent O, Schwarz TF, Plentz A, et al. TBE booster immunization in adults – first experience with a new tick-borne encephalitis vaccine free of protein-derived stabilizer. *Int J Med Microbiol* 2004; 293(Suppl 37): 134–138.