

Tekenencefalitis

Fons Van Gompel, Leo Visser & Rudy Burgmeijer

Tekenencefalitis staat ook bekend onder een aantal andere benamingen: *Frühsummer-meningo-encephalitis* (FSME) in het Duitse taalgebied en *Tick-borne encephalitis* (TBE) in de Angelsaksische landen. Tezamen geven ze al een aantal kenmerken van deze ziekte aan: 1. mensen lopen de ziekte vaak op in de (vroege) zomer, 2. het gaat om een meningo-encefalitis en 3. de ziekte wordt overgebracht door teken. Minder vaak worden andere aanduidingen gebruikt, zoals *Russian spring-summer encephalitis* (RSSE) en *Central European encephalitis* (CEE). Deze aanduidingen verwijzen naar de oorspronkelijke geografische begrenzing van de ziekte.

Volgens de meeste bronnen werd tekenencefalitis voor het eerst in 1931 beschreven door de Oostenrijkse arts Johann Schneider. Hij zou ook de eerste zijn geweest die het seizoensgebonden karakter van de ziekte ontdekte¹. Over de oorzaak van de ziekte tastte hij nog volledig in het duister.

Maar ongeveer tegelijkertijd als Schneider in Oostenrijk, beschreven onderzoekers uit de voormalige Sovjet-Unie een soortgelijke ziekte en ook zij konden de echte oorzaak niet vinden². In 1937 kreeg een onderzoeksteam onder leiding van de Sovjetgeleerde Silber de opdracht de geheimzinnige ziekte in het oosten van de Sovjet-Unie te gaan bestuderen. Zij kwamen tot de conclusie dat de 'Schneidersche Krankheit' door teken overgedragen moest worden, hoogstwaarschijnlijk *Ixodes persulcatus*². Twee jaar later toonden Chumakov en Gladkikh experimenteel aan dat dit inderdaad het geval was³. In 1939 beschreef een andere Sovjetgeleerde de levenscyclus van het virus⁴.

De verwekker is voor het eerst in 1937 door Russische wetenschappers in het oosten van de Sovjet-Unie geïsoleerd. Het ging daarbij om het Verre Oosten subtype van het virus². Drie jaar later werd in het westen van de Sovjet-Unie voor het eerst het Europese subtype geïsoleerd⁵. Volgens Nederlandse onderzoekers werd de Neudoerfl-stam van het Europese subtype voor het eerst in 1954 door een team van Nederlandse en Belgische virologen in Oostenrijk geïsoleerd⁶, maar de meeste bronnen kennen die eer toe aan Christian Kunz (*1927), die deze stam van het virus in 1956 voor het eerst zou hebben geïsoleerd⁷.

De Russen waren in 1937, dus kort na de ontdekking van het virus, al zover dat zij een formaline-geïnactiveerd vaccin hebben toegepast bij bosarbeiders^{8,9}. In 1960 beschikten zij al over TBE-vaccins die geproduceerd waren op weefselculturen¹⁰.

De eerste pogingen om een vaccin te ontwikkelen tegen het Europese subtype van het virus werden in de zestiger jaren van de vorige eeuw in het toenmalige Tsjecho-Slowakije gedaan door Daneš en Benda. Dit vaccin werd op kippenembryofibroblasten gekweekt¹¹ en geïnactiveerd met formaldehyde¹². Het vaccin bleek veilig¹³ en immunogeen in tal van proefdieren¹⁴ en ook in de mens¹⁵.

De ontwikkeling van een TBE-vaccin is echter in West-Europa pas goed op gang gekomen in 1971 door samenwerking van het Institut für Virologie van de Medizinische Universität Wien (Christian Kunz) en het Microbiological Research Establishment in Porton Down, Engeland¹⁶.

23.1 DE VERWEKKER EN DE VECTOR

23.1.1 DE VERWEKKER

Tick-borne encephalitis wordt veroorzaakt door het gelijknamige virus: *Tick-borne encephalitis virus* (TBEV). Het virus behoort tot de grote familie der *Flaviviridae*. Daartoe behoren nog andere voor de mens pathogene virussen, die door muggen of door teken worden overgebracht, zoals het gelekoortsvirus, het Japanse encefalitisvirus, het *Denguevirus*, het *West Nilevirus*, het *St. Louis encephalitis virus* en het *Murray Valley encephalitis virus*^{17,18}.

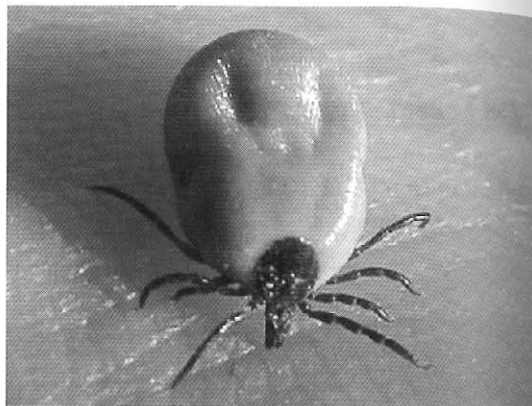
De structurele elementen van het virus bestaan uit het E-eiwit dat de envelop vormt, het C-eiwit dat het capsid vormt en het pre-M-eiwit, dat een rol speelt bij de replicatie van het virus. Het genoom bestaat uit enkelstrengig RNA.

Van TBEV worden drie subtypen onderscheiden: het Europese, het Siberische en het Verre Oostentype. Het Europese type wordt vooral in Noord-, Centraal-, en Oost-Europa aangetroffen, het Siberische type in Rusland en vanzelfsprekend in Siberië en het Verre Oostentype nog verder naar het oosten (Aziatische staten van de Russische Federatie en China).

TBEV kan goed tegen lage temperaturen en een lage pH en overleeft makkelijk in vloeistoffen. De laatste twee eigenschappen verklaren waarom het mogelijk is TBE op te lopen door het drinken van rauwe melk. TBEV is snel onstabiel in UV-licht⁵.

23.1.2 DE VECTOR

Teken zijn geleedpotige organismen die behoren tot de spinachtigen. Er zijn ongeveer 850 verschillende teken bekend, maar slechts de harde teken (*Ixodes*-soorten) zijn geïdentificeerd als vector van TBEV (figuur 23.1). Het zijn ook de harde teken die de vector zijn van Lyme-borreliose (verwekker: de spirochaet *Borrelia burgdorferi*) en een aantal andere ziekten bij dieren en soms ook mensen, zoals rickettsiose, babesiose en anaplasmose¹⁹. De *Ixodes*-teken vertonen opvallende verschillen in geografische spreiding maar hebben gemeen dat ze alle in gematigde gebieden van de noordelijke hemisfeer voorkomen. In Nederland en België komt *Ixodes ricinus* (schapenteek) voor, maar in tegenstelling tot Lyme-borreliose is TBE in deze landen (nog) niet gesignaleerd (situatie eind 2012).



Figuur 23.1 Een met bloed volgezogen schapenteek (*Ixodes ricinus*) op de menselijke huid. (Bron afbeelding: <http://www.unix-ubs.fr/ecologie/acarien.html>)

Het feit dat TBE alleen in gematigde streken voorkomt, hangt samen met de levenscyclus van de teek en de voorwaarden die vervuld moeten zijn om in de ontwikkelingsfasen zonder een gastheer te kunnen overleven. In die fasen bestaat namelijk het gevaar voor uitdroging van de teek, want hij sterft als de relatieve vochtigheidsgraad onder de 80% daalt. Verder moeten er diverse kleinere en grotere dieren in zijn biotoop aanwezig zijn, omdat de teek die in de verschillende ontwikkelingsstadia nodig heeft om bloed te zuigen²⁰.

Teken zijn actief van omstreeks maart tot en met oktober. Over het algemeen voeden nimfen zich vooral in de lente (april, mei), larven in de zomer (juni, juli, augustus) en volwassen teken in de herfst (september, oktober)²¹. Het seizoensgebonden voorkomen van TBE wordt verklaard door het feit dat *Ixodes ricinus* actief wordt als de nachtelijke temperatuur hoger is dan 4 à 5 °C²². Voor een deel kan de toegenomen incidentie die in veel streken van Europa de afgelopen decennia wordt waargenomen, worden toegeschreven aan klimaatverandering (openvolging van mildere winters, vroeger begin van het voorjaar en latere start van de winter)²³. Behalve aan klimaatverandering wordt de stijging ook toegeschreven aan^{24,25}:

- veranderde leefstijl (mensen trekken er meer op uit);
- toegenomen migratie naar voorsteden;
- veranderde landbouwpraktijken (minder pesticiden);

- toegenomen herbebossing;
- betere herkenning en diagnose van het ziektebeeld.

Als de larve uit het ei gekomen is voedt hij zich eenmalig met bloed van vooral kleinere dieren, zoals muizen, egels, eekhoorns en vogels. Deze kleinere dieren blijken een belangrijk reservoir te vormen voor TBEV. Het voeden duurt enkele dagen. Dan laat de larve los en ontwikkelt zich in de vegetatie tot nimf. Ook de nimfen voeden zich één maal gedurende enkele dagen met bloed. Het zijn vooral deze nimfen die bloed zuigen bij de mens. In de vegetatie ontwikkelt de nimf zich tot volwassen teek. Volwassen mannetjes en vrouwtjes paren op grote dieren (reeën, herten, zwijnen, schapen, geiten, runderen). Daarna zuigt het vrouwtje zich vol met bloed van de gastheer en legt vervolgens eieren in de vegetatie. Als er onvoldoende gastheren aanwezig zijn en/of de temperatuur te ver daalt, kan *Ixodes* zijn ontwikkelingstraject tijdelijk stopzetten (diapauze), mits de vochtigheidsgraad voldoende hoog blijft. Nimfen worden pas actief bij temperaturen van +5 °C of hoger²². Als de ontwikkeling door meerdere periodes van diapauze wordt onderbroken kan het traject van ei tot volwassen vrouwtje tot wel zes jaar in beslag nemen. De gemiddelde tijd voor dit ontwikkelingstraject is beslaat echter twee tot drie jaar²⁰.

23.2 WIJZE VAN BESMETTING

De mens wordt vrijwel altijd geïnfecteerd met TBEV door een beet van een besmette teek. Het risico op het oplopen van een tekenbeet is zeer afhankelijk van de mate van expositie en varieert van praktisch nihil voor reizigers naar endemische gebieden die zich niet in bossen en parken begeven, tot zeer hoog voor mensen die dat beroepsmatig moeten doen (bosarbeiders, plant- en dierkundigen, et cetera) of zich uit liefhebberij in vegetaties begeven (fietsers, wandelaars, rugzaktoeristen, bosbessen- en paddestoelenplukkers). Voor deze laatste groep kan tijdens het transmissie seizoen ook bij kort verblijf in vegetaties het besmettingsrisico hoog zijn²⁴. Transmissie van TBEV is ook mogelijk door het drinken van besmette, ongepasteuriseerde melk van met name geiten en in mindere mate van schapen

en koeien²⁴. Deze vorm van transmissie kwam vroeger vaker voor dan tegenwoordig, maar wordt nog wel gezien op de Balkan en in Oost Europa^{26,27}.

TBEV kan tot 8 dagen virulent blijven in melk en is goed bestand tegen lage pH-waarden (maagzuur). Na het uiteenvallen van de Sovjet-Unie zijn methoden van veeteelt in landen als Letland en Litouwen gewijzigd (meer grazend vee en minder opfokken op stal), waardoor de incidentie van besmetting via zuivel in die landen toenam²⁸.

23.3 BESMETTELIJKHEID

TBE is praktisch gesproken niet overdraagbaar van mens op mens, maar enkele uitermate zeldzame vormen van overdracht zijn beschreven, zoals via borstvoeding, via bloed (slachten van een viremische geit), via bloedtransfusie en door accidentele besmetting in laboratoria waar met TBEV wordt gewerkt²⁸.

23.4 INCUBATIETIJD

De incubatietijd is gewoonlijk 7 tot 14 dagen¹⁷, maar aanzienlijk korter (3-4 dagen) als de infectie werd veroorzaakt door het drinken van besmette melk²⁴. Na besmetting met het Verre-Oosten-subtype van TBEV ontwikkelt zich in 2 tot 5% van de gevallen een langzame, progressieve vorm van TBE, waarbij de incubatietijd veel langer kan zijn.

23.5 KLINISCHE VERSCHIJNSELEN, BELOOP EN COMPLICATIES

Na een tekenbeet migreert het virus naar de regionale lymfeklieren. Van daaruit vindt hematogene verspreiding naar andere organen plaats, vooral die deel uitmaken van het mononucleair fagocytose systeem (milt, lever en beenmerg).

Bij 60 tot 70% van de mensen die met TBEV worden geïnfecteerd treden geen symptomen op. Bij kinderen is dat nog vaker het geval. Bij de resterende 30 tot 40% van de mensen treedt een griepachtig beeld op: plotselinge koorts met hoofdpijn, spierpijn en algemene malaise. Deze verschijnselen verdwijnen

weer na een dag of vier (range 1 tot 8 dagen)^{29,30}. Voor de meeste mensen blijft het daarbij (abortieve vorm van TBE), maar zes tot acht op de 100 geïnfecteerde mensen zullen na een asymptomatische periode van gewoonlijk een week (range 0 tot 33 dagen) meningitis, encefalitis, myelitis of meningo-encefalomyelitis ontwikkelen. Het is niet geheel duidelijk op welke wijze het doorbreken van de bloed-liquorbarrière tot stand komt³¹. Wel is duidelijk dat een hoge virusload een noodzakelijke voorwaarde is²⁵. Deze aantasting van het centrale zenuwstelsel uit zich in tal van neurologische symptomen, zoals menigeale prikkeling, ataxie, verminderde cognitieve functies, verwardheid, verhoogde prikkelbaarheid, verminderd concentratievermogen,

desoriëntatie, geheugenverlies en uitval van hersenzenuwen. Uitval van spinale zenuwen komt bij 10 tot 15% van de patiënten voor en veroorzaakt dan verlamingsverschijnselen, vooral van de bovenste extremiteiten³¹. Ook de ademhalingsspieren kunnen verlamd raken en dan is de patiënt aangewezen op beademing.

Het beloop van TBE is bij kinderen gewoonlijk milder dan bij volwassenen³².

Restverschijnselen na TBE kunnen bij tot wel 48% van de klinisch manifeste gevallen van TBE voorkomen³¹ (tabel 23.1).

Tabel 23.1 Restverschijnselen van TBE, zoals vastgesteld in drie retrospectieve en drie prospectieve studies.

Restverschijnsel	retrospectieve studies	prospectieve studies
Hoofdpijn	10-52%	10,8-22,6%
Vermoeidheid	7%	21,7%
Emotionele labiliteit	10%	18,8%
Geheugenverlies	–	10,8-19,7%
Concentratiestoornis	11%	8,4-15,4%
(Rug)pijn	4-7%	11,2%
Tremor	2-8%	8,5-10,5%
Ataxie	7-24%	6,0-7,2%
Verlamingsverschijnselen	3-11%	2,2-6%
Spraakstoornissen	–	6,0%
Overmatig transpireren	–	5,5%
Gehoerverlies	2-8%	2,4%
Bewustzijnsstoornis	–	0,2%
Verhoogde prikkelbaarheid	9-48%	–
Slaapstoornissen	26%	–
Neuropsychiatrische verschijnselen	25%	–
Duizeligheid	10%	–
Lichtschuwheid	3%	–
Gevoelsstoornis	2%	–
Verlies van reukzin	1%	–
Ziekte van Parkinson	1%	–
Overlijden	0,01-0,03%	0,2-0,8%

Tabel samengesteld op basis van de retrospectieve studies van Radsel et al., 1980³³, Krech et al., 1980³⁴ en Haglund et al., 1996³⁵ en op basis van de prospectieve studies van Tomazic et al., 1996³⁶, Günther et al., 1997²⁹ en Mickiene et al. 2002³⁷. Alle geciteerd in: Haglund & Günther, 2003³¹.

In Europa is de letaliteit van TBE < 1% (tabel 23.1). Na infectie met het Verre-Oosten subtype van TBEV verloopt de ziekte ernstiger bij kinderen en heeft veel vaker een fatale afloop (> 20%)^{24,30}. Ondanks dat in diersmodellen wel een verschil in virulentie tussen deze subtypen is aangetoond, blijft het de vraag of dat bij mensen ook het geval is. Daarvoor is het bewijs nog niet geleverd en het verschil zou heel goed terug te voeren kunnen zijn op de minder nauwkeurige surveillance in het Verre Oosten, waardoor alleen in het ziekenhuis opgenomen gevallen in de statistieken terecht komen en de letaliteit in die groep patiënten dan vanzelfsprekend hoger is dan in de totale populatie³⁸.

23.6 DIAGNOSTIEK

In de fase van de ziekte waarin de neurologische verschijnselen manifest zijn kan meestal met behulp van een *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) IgM worden aangetoond. Versturende factor is dat TBEV-antilichamen kruisreactie vertonen met andere flavivirussen. Dat geldt ook voor de uitslagen van de hemagglutinine-inhibitietest (HI). Daarom is het van belang dat de voorgeschiedenis van de patiënt bekend is (doorgemaakt hebben van dengue en/of vaccinatie tegen gele koorts of Japanse encefalitis). Door het uitvoeren van een neutralisatietest kan het onderscheid wel worden gemaakt, maar dat wordt in de praktijk nogal eens nagelaten^{39,40}.

23.7 BEHANDELING

Er bestaat geen specifieke behandeling voor TBE en alle interventies zijn alleen gericht op symptoombestrijding en het onderhouden van vitale functies. In landen waar TBE endemisch is, werd voorheen toediening van een specifiek immunoglobuline als postexpositieprofylaxe toegepast, mits toegediend binnen 48 uur na de tekenbeet. Bovendien werd dit alleen gedaan bij patiënten van 14 jaar of ouder²⁵, omdat bij een aantal jongere kinderen een verhoogde kans op klinisch manifeste TBE is waargenomen⁴¹. Deze postexpositieprofylaxe wordt tegenwoordig niet meer toegepast en de specifieke immunoglobulines worden niet meer geproduceerd.

23.8 EPIDEMIOLOGIE

23.8.1 SITUATIE IN HET PREVACCINATIEJIDPERK

Europa

In 1930 manifesteerde zich in het oostelijk deel van de toenmalige Sovjet-Unie een uitbraak van meningo-encefalitis, veroorzaakt door wat later TBEV zou blijken te zijn. Een jaar nadien beschreef de Oostenrijkse arts Schneider een soortgelijke uitbraak in het district Neunkirchen in het zuiden van Oostenrijk¹. TBE vormde vooral in Oostenrijk een aanzienlijk gezondheidsprobleem. Eind jaren vijftig van de vorige eeuw bleek dat 56% van alle gevallen van virale infecties van het centrale zenuwstelsel veroorzaakt werden door TBEV⁴². Tussen 1973 en 1982 werden alleen al in Karinthië jaarlijks gemiddeld 155 ziektegevallen geconstateerd¹⁶.

In de loop der jaren is TBE ook in andere Europese landen geconstateerd. Het globale verspreidingsgebied in West- en Centraal Europa is weergegeven in figuur 23.2.

Zoals gezegd is de geografische spreiding van *Ixodes*-teken beperkt tot gematigde gebieden. Grofweg bevinden de TBE-endemische gebieden zich in een band die van West-Europa tot in Japan loopt, en begrensd wordt door de 39^{ste} en 65^{ste} breedtegraad. Figuur 23.3 laat zeer globaal het verspreidingsgebied van *I. ricinus* en *I. persulcatus* zien.

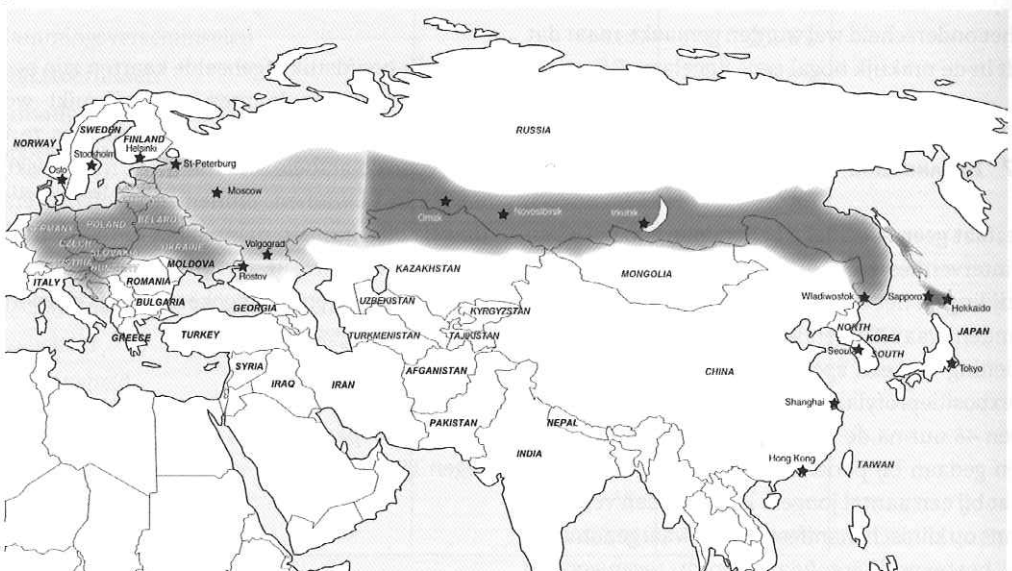
De in dit hoofdstuk afgebeelde kaarten zijn bedoeld als voorbeeld en kunnen niet gebruikt worden om daarop een actueel vaccinatieadvies te baseren. Voor de actuele situatie dient men deskundig advies in te winnen. Binnen het globale verspreidingsgebied kunnen namelijk in de loop van de tijd gebieden vrij van TBE zijn geworden, nadat ze eerst endemisch waren of omgekeerd. Dit is bijvoorbeeld in Duitsland gesignaleerd^{43,44}.

Nederland en Vlaanderen

Niet van toepassing. Er is geen algemene vaccinatie tegen TBE.



Figuur 23.2 Gebieden in West- en Midden-Europa waar TBE voorkomt (situatie in 2010). Op basis van dit kaartje kunnen geen vaccinatie-adviezen worden gegeven, omdat de epidemiologische situatie constant verandert. Men dient deskundig advies in te winnen over de actuele situatie en de daarop gebaseerde vaccinatie-adviezen. Bron afbeelding: Baxter (http://www.baxter.com/press_room/factsheets/vaccines/tick-borne_encephalitis.html)



Figuur 23.3 Verspreidingsgebied van *Ixodes ricinus* en *Ixodes persulcatus*. Bron afbeelding: Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG), Antwerpen.

23.8.2 HUIDIGE SITUATIE

Mondiaal

Buiten de in figuur 23.3 aangegeven gebieden komt TBE niet voor als autochtone ziekte. Als dus elders gevallen van TBE worden gesignaleerd, gaat het om importgevallen. Het aantal patiënten is gering: tussen 2000 en 2009 werden in de Verenigde Staten 5 importgevallen van TBE gediagnosticeerd⁴⁵.

Europa

In 1979, drie jaar na het beschikbaar komen van het TBE-vaccin in Oostenrijk, werden in dat land nog 677 mensen met TBE in een ziekenhuis opgenomen¹⁶. Een jaar later was de vaccinatiegraad daar nog maar 6%⁴⁶. De Oostenrijkse gezondheidsautoriteiten zijn toen vaccinatie gaan stimuleren door in het vroege voorjaar het vaccin tegen gereduceerde prijs beschikbaar te stellen, terwijl de artsen gecompenseerd werden voor het toedienen van het vaccin tegen gereduceerd honorarium¹⁶. Het gevolg hiervan was dat de landelijke vaccinatiegraad in 2001 was gestegen tot 86% en in hyperendemische streken van het land boven de 90% uitkwam. Het aantal ziektegevallen was in dat jaar in Karinthië gedaald van gemiddeld 155 per jaar tot gemiddeld 4 per jaar¹⁶. Vergeleken met het prevaccinatietijdsperk was de incidentie in 2011 in heel Oostenrijk met 84% afgenomen⁴⁷. Dankzij de hoge acceptatie

van de vaccinatie in Oostenrijk zijn naar schatting tussen 2000 en 2011 4.000 gevallen van TBE voorkomen. Endemische buurlanden van Oostenrijk presteerden beduidend minder: in 2009 was de vaccinatiegraad voor ≥ 1 dosis in Tsjechië $\pm 16\%$ en in Slovenië $\pm 12\%$ ⁴⁷.

In de Benelux, Groot-Brittannië, Ierland en op het Iberische schiereiland is geen TBE aangetroffen²⁸. Of dit zo blijft is de vraag. Regelmatig worden nieuwe foci van TBEV in Europa gevonden, zoals in Noorwegen, Zweden, Finland, Denemarken, Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland en Italië⁴³. Het is zeer waarschijnlijk dat het aantal foci van TBEV hoger is dan thans bekend is, omdat niet in alle landen de surveillance even goed geregeld is. In Italië bestond zelfs nog in 2003 geen aparte diagnostische code om TBE te onderscheiden van andere vormen van meningo-encefalitis⁴³. Tabel 23.2 geeft een overzicht van het voorkomen van TBE in enkele Europese landen⁴⁸.

Nederland

Voor zover ons bekend werd de eerste Nederlandse patiënt met TBE in 1999 beschreven. De patiënt had de ziekte opgelopen tijdens een vakantie Zuid-Duitsland⁴⁹. De daaropvolgende patiënt werd in 2009 beschreven en ook die was in Zuid-Duitsland gebeten door teken⁵⁰. In 2011 werden nog twee patiënten gediagnosticeerd, die de ziekte in Oostenrijk hadden opgelopen⁵¹.

Tabel 23.2 Enkele landen in Europa met hoge TBE-incidenties.

Land	Gemiddeld aantal TBE-gevallen per jaar		Opmerkingen
	Periode	Aantal	
Tsjechië	1993 t/m 2009	627	64 gevallen van transmissie via melk in periode 1997 t/m 2008.
Litouwen	2003 t/m 2009	422	Dalende tendens in besmetting via melk: 22 in 2003 en 4 in 2009.
Duitsland	2001 t/m 2009	318	86% van de gevallen in Beieren en Baden-Württemberg.
Slovenië	1999 t/m 2008	247	
Hongarije	1982 t/m 2007	191	24 sterfgevallen in dezelfde periode.
Estland	2003 t/m 2007	179	In 2005 27 gevallen van transmissie via melk.
Zweden	2005 t/m 2009	177	
Oostenrijk	2004 t/m 2009	54	8 sterfgevallen in dezelfde periode. Vaccinatiegraad 88% (in 2005).
Noorwegen	2006 t/m 2009	10	

Bron: ECDC, 2010⁴⁸.

Zoals gezegd is in Nederland tot op heden nog geen autochtone TBE signaleerd en wordt dit op basis van modelstudies en veldonderzoek ook niet op korte termijn verwacht. Tot op heden zijn in Nederland geen teken aangetroffen die besmet zijn met TBEV⁵².

Het ligt voor de hand dat eventueel oprukken van TBE vanuit Centraal Europa naar Nederland en België het eerst in Duitsland zal worden opgemerkt⁵⁴.

Vlaanderen

Voor zover ons bekend is er ook in België nog geen melding gemaakt van een autochtoon geval van TBE, noch van met TBEV-besmette teken⁵⁴.

23.9 VACCINATIE

23.9.1 VACCINS

Gezien de ziektelast die TBE in Oostenrijk veroorzaakte, is het niet verwonderlijk dat de eerste pogingen om in West-Europa een modern vaccin te ontwikkelen in dat land van de grond kwamen. Dat was in 1971, waarbij gebruik gemaakt werd van de Neudoerfl-stam van het virus, die behoort tot het Europese subtype. De eerste generatie van TBE-vaccins bleek na drie doses immunogeen bij > 90% van de gevaccineerden. Dit vaccin werd in 1976 in Oostenrijk geregistreerd onder de naam FSME-IMMUN Inject[®] en is bij meer dan 400.000 personen toegediend^{16,46}.

Het bijwerkingenprofiel van het vaccin was echter niet ideaal: hoofdpijn en koorts waren veel gehoorde klachten die toegeschreven werden aan onvolgende zuiverheid van het vaccin. In samenwerking met Immuno AG (thans: Baxter AG) werd gewerkt aan een verbeterd zuiveringsproces. Hiermee werd een vaccin verkregen dat nog even immunogeen was, maar veel beter werd verdragen. Daarna zijn nog belangrijke wijzigingen doorgevoerd: in januari 1999 werd thiomersal uit het vaccin verwijderd en in

2000 werd het vaccin gezuiverd van humaan serumalbumine. Het zaaivirus voor de vaccinproductie werd vanaf dat jaar ook niet meer op muizenhersencellen gekweekt, maar op primaire kippen-embryo-cellen. Merkwaardig genoeg leidde de verwijdering van humaan albumine tot een opvallende stijging van het aantal gevallen van hoge koorts en koortsconvulsies bij kinderen tot 2 jaar, waarschijnlijk omdat het albumine een remmende invloed had op de vorming van cytokines⁵⁵. Re-introductie van het albumine een jaar later, leidde tot een significante afname van deze bijwerking.

Het vaccin is sinds 2001 beschikbaar en werd in 2004 in Nederland en België onder de handelsnaam FSME-IMMUN[®] 0,5 ml Baxter geregistreerd⁵⁶. FSME-IMMUN[®] wordt sinds 2002 ook in een pediatrische dosering geproduceerd en werd eveneens in december 2004 zowel in België als in Nederland geregistreerd onder de handelsnaam FSME-IMMUN[®] 0,25 ml Junior⁵⁷.

In 1991 werd in Duitsland een tweede vaccin (Encepur[®]) geregistreerd door de toenmalige firma Chiron-Behring (thans: Novartis)⁵⁸. Het is gebaseerd op de K23-stam van het virus, die tot het Europese subtype behoort. Van dit vaccin kwam in 1997 ook een pediatrische dosering beschikbaar (Encepur-K[®]), maar na een aantal meldingen van IgE-gemedieerde overgevoelighedsreacties op gelatine (in het vaccin gebruikt als stabilisator), werd dit vaccin in 1998 weer van de markt teruggetrokken⁵⁹.

Aanvankelijk bevatte Encepur[®] polygeline als stabilisator en bleek in een vergelijking met FSME-IMMUN[®] ('nieuwe versie') meer bijwerkingen te veroorzaken⁶⁰. Inmiddels is Encepur[®] weer nationaal geregistreerd en op de markt in de Duits sprekende landen en veel Oost-Europese landen. Encepur[®] is in Nederland en België niet geregistreerd.

In tabel 23.3 zijn de vaccins tegen TBE vermeld die in Nederland en/of België op de markt zijn gebracht

Tabel 23.3 In Nederland en Vlaanderen op de markt gebrachte en/of geregistreerde vaccins tegen tekenencefalitis (situatie op 1-3-2013).

Handelsnaam	Producent	Presentatie (1 dosis)	Registratie
FSME-IMMUN [®] 0,5 ml Baxter	Baxter	Voorgevulde spuit à 0,5 ml	BE, NL
FSME-IMMUN [®] 0,25 ml Junior	Baxter	Voorgevulde spuit à 0,25 ml	BE, NL

en/of geregistreerd zijn. Voor de samenstelling van deze vaccins en enkele andere productkenmerken wordt verwezen naar bijlage 5 in deel A van het *Handboek vaccinaties*.

Naast de hierboven besproken vaccins bestaan nog twee vaccins die in Rusland worden geproduceerd, EnceVir® en TBE Vaccine Moscow®, die echter alleen in de Russische Federatie, Oekraïne, Belarus en Kazachstan worden gebruikt⁶¹.

23.9.2 WIJZE VAN TOEDIENING EN DOSERING

FSME-IMMUN® 0,5 ml Baxter is geregistreerd voor gebruik bij personen van 16 tot 60 jaar. Het vaccin moet intramusculair worden toegediend.

FSME-IMMUN® 0,25 ml Junior is geregistreerd voor gebruik bij kinderen vanaf de leeftijd van 1 tot en met 15 jaar^{57,62}. Volgens een Europese consensus over TBE bij kinderen kan in bijzondere situaties vaccinatie vanaf de leeftijd van 6 maanden worden overwogen³³.

Het normale doseringsschema is: dosis 1 op dag nul, dosis 2 één tot drie maanden later en de derde dosis 5 tot 12 maanden na de tweede, waarbij het schema bij voorkeur zo wordt uitgevoerd, dat de eerste en tweede dosis in de wintermaanden vallen, zodat al een zekere mate van bescherming optreedt vóór het begin van het tekenseizoen (lente). De derde dosis wordt dan liefst ook vóór het begin van het daarop volgende tekenseizoen toegediend.

Een verkort schema is mogelijk, waarbij de tweede dosis niet na 1 tot 3 maanden, maar na 14 dagen wordt toegediend^{56,57}.

Langere intervallen dan de hier genoemde worden niet aanbevolen. Omdat in een Zweeds onderzoek gebleken is dat na twee doses 23% van de gevaccineerden mensen nog onvoldoende beschermd is, pleiten sommigen ervoor om altijd het verkorte schema toe te passen, vooral bij ouderen⁶³.

23.9.3 BEOOGD EFFECT

Na een volledige serie van drie vaccinaties volgens het hierboven beschreven schema worden bij > 90% van de gevaccineerden beschermende antistoffen gevormd⁶³. Een jaar na volledige vaccinatie worden bij personen jonger dan 40 jaar in 98% van de geval-

len beschermende antistoftiters gevonden. Bij personen van 60 jaar en ouder is dat minder het geval (84%)⁶⁴.

De officiële beschermingsduur is 3 jaar⁵⁶, maar er zijn aanwijzingen dat de bescherming langer aanhoudt, waardoor een langer interval tussen de revaccinaties mogelijk zou zijn^{59,63,65,66}. In Zwitserland geldt sinds 2006 het advies om eens in de 10 jaar te revaccineren⁶⁷. In Oostenrijk geldt de aanbeveling om elke 5 jaar te revaccineren, met uitzondering van personen van ≥ 60 jaar, waarbij een interval van 3 jaar wordt aangehouden, omdat de immuunrespons bij mensen vanaf 50 jaar minder wordt en *waning immunity* sneller optreedt⁶⁸.

In Zweeds onderzoek is recent aangetoond dat bij volwassenen in de meeste gevallen een goede immuunrespons volgt op een revaccinatie, ongeacht het aantal voorafgaande vaccinaties, en ongeacht het de lengte van het interval. Dat zou dus kunnen betekenen dat mensen die ooit gevaccineerd zijn altijd kunnen volstaan met een revaccinatie als zij weer aan verhoogd risico worden blootgesteld⁶⁹.

Hoewel FSME-IMMUN® en Encepur® gebaseerd zijn op vaccinstammen die tot het Europese subtype behoren, blijkt er kruisbescherming op te treden en zijn de vaccins ook werkzaam tegen de andere subtypen^{70,71}.

De WHO beveelt universele vaccinatie voor alle leeftijden aan in hoogendemische landen en regio's, dat wil zeggen gebieden waar in het prevaccinatietijdperk de incidentie van klinische gevallen van TBE ≥ 5 per 100.000 inwoners per jaar bedraagt⁷².

23.9.4 POSTVACCINALE VERSCHIJNSELEN

In tabel 23.4 zijn de postvaccinale verschijnselen opgesomd die in de *Summary of Product Characteristics* (SPC) van FSME-IMMUN® 0,5 ml Baxter en FSME-IMMUN® Junior zijn vermeld^{56,57}. Voor algemene opmerkingen over de interpretatie van in SPC's vermelde postvaccinale verschijnselen wordt korthedshalve verwezen naar de Inleiding tot deel B op pagina 1.

Tabel 23.4 Postvaccinale verschijnselen gemeld na toediening van vaccins tegen teken-encefalitis zoals vermeld in de SPC's geldend op 1-3-2013. Indeling volgens de MedDRA-systematiek.

MedDRA orgaanklasse	Postvaccinaal verschijnsel	FSME- IMMUN® 0,5 ml	FSME- IMMUN® Junior
Infecties en parasitaire aandoeningen	Griepachtige ziekte	X	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	S	S
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie Overgevoeligheid Verergering van een auto-immuunziekte	 Z X	 X X
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie		V
Psychische stoornissen	Rusteloosheid Slapeloosheid		 V V
Zenuwstelselaandoeningen	(Koorts)convulsies Duizeligheid Encefalitis Hoofdpijn Loopstoornis Meningisme Neuritis Slaperigheid	 X X X V X X X X Z	 X X X ZV X X X X
Oogaandoeningen	Fotofobie Gezichtsstoornis Pijn aan het oog	 X X X	 X X X
Evenwichts- en ooraandoeningen	Draaiduizeligheid	S	
Hartaandoeningen	Tachycardie	X	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken Buikpijn Diarree Misselijkheid	 S Z Z V	 V V
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem Exantheem Huiduitslag Jeuk Urticaria	 X X X X X	 X X X X
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie Myalgie Nekpijn	 V V X	 V V X
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Astenie Gevoel van onwel zijn Koorts (temperatuur niet vermeld) Koude rillingen Oedeem Pijn op de injectieplaats Reacties op de injectieplaats Roodheid/erytheem op de injectieplaats Verharding op de injectieplaats Vermoeidheid Zwelling op de injectieplaats	 X V S X X X ZV V V ZV	 V ^a V X X X ZV V V V ^a ZV

ZZ = zeer zelden = < 1:10.000; Z = zelden = > 1:10.000, maar < 1:1.000; S = soms = > 1:1.000, maar < 1:100; V = vaak = > 1:100, maar < 1:10; ZV = zeer vaak = > 1:10; X = incidentie niet vermeld c.q. onbekend.

^a Waargenomen bij kinderen van 6 tot 15 jaar.

23.9.5 CONTRA-INDICATIES

Zoals voor elk vaccin geldt ook voor TBE-vaccins dat ze niet mogen worden toegediend bij personen met in de anamnese een ernstige allergische reactie op één van de bestanddelen van het vaccin.

Er zijn geen gegevens bekend over toediening van TBE-vaccins bij zwangeren. Ook is niet bekend of het vaccin in moedermelk wordt uitgescheiden.

In literatuur²⁵ en de productinformatie⁵⁶ wordt erop gewezen dat het opflakkeren van een auto-immuunziekte zoals multiple sclerose na TBE-vaccinatie niet volledig kan worden uitgesloten. Een publicatie waaruit blijkt dat dit een reëel risico zou zijn hebben wij echter niet kunnen vinden, wel een publicatie waarin bij MS-patiënten na het toedienen van TBEV-vaccin geen klinische verslechtering kon worden vastgesteld, noch toename van afwijkingen in de hersenen op de MRI-scan⁷³.

23.9.6 AFSTEMMING MET ANDERE VACCINATIES

Er zijn geen onderzoeksgegevens bekend over mogelijke interferentie bij simultane toediening van TBE-vaccin en een ander vaccin.

Antistoffen die gevormd zijn na het doormaken van een dengue-infectie of na vaccinatie tegen gele koorts of Japanse encefalitis blijken wel te kunnen interfereren met TBE-vaccin, waardoor bescherming soms pas na de derde dosis wordt bereikt³⁹.

23.9.7 TOEPASSING VAN VACCINS TEGEN TEKENENCEFALITIS IN NEDERLAND

Vaccinatie in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma

De vaccinatie tegen TBE is geen onderdeel van het RVP. Gezien het indicatiegebied zal dat ook in de toekomst niet het geval zijn.

Vaccinatie van personen met een verhoogd besmettingsrisico

De LCI onderscheidt de volgende groepen personen die een verhoogd risico hebben op TBE en daarom in aanmerking komen voor vaccinatie⁷⁴:

- personen die wonen of langdurig verblijven in een TBE-endemisch gebied;
- personen die door hun beroep in endemische gebieden aan een verhoogd risico zijn blootgesteld (zoals jachtopzieners en laboratoriumpersoneel dat met TBEV werkt);
- personen die door hun vrijetijdsbesteding verhoogd risico lopen (tijdens het tekenseizoen wandelen, fietsen, kamperen, et cetera in de natuur in endemische gebieden).

Deze indicaties komen overeen met de adviezen van de WHO⁷².

23.9.8 TOEPASSING VAN VACCINS TEGEN TEKENENCEFALITIS IN VLAANDEREN

Toepassing in het basisvaccinatieschema van de Vlaamse Overheid

Vaccinatie tegen TBE gebeurt alleen op individuele indicatie en is niet in het Vlaamse basisvaccinatieschema opgenomen.

Vaccinatie van personen met een verhoogd besmettingsrisico

Deze zijn in overeenstemming met de toepassingen in Nederland (zie vorige paragraaf). Zie voor meer informatie de website van het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) (<http://www.itg.be>).

23.10 OVERIGE PREVENTIEVE MAATREGELEN

23.10.1 LEEFREGELS

Sinds 2004 is een Nederlands consensusdocument beschikbaar, opgesteld onder auspiciën van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO door de werkgroep 'Lyme-borreliose'^{75,76}. Daarin wordt een aantal persoonlijke maatregelen besproken, waarmee het risico op Lyme-borreliose kan worden verkleind. Deze zijn echter ook onverminderd van toepassing op TBE:

- vermijden van de biotoop van teken;
- vermijden van het tekenseizoen, dat grofweg loopt van maart tot oktober;

- bedekken van het hoofd, dragen van shirts met lange mouwen en broeken met lange pijpen met de pijpen in de sokken;
- het aanbrengen van diethyltoluamide (DEET) op de huid;
- het dragen van met permethrine geïmpregneerde of bespoten kleding.

Hoewel bovenstaande maatregelen ongetwijfeld zeer effectief kunnen zijn, getuigen ze van weinig realiteitszin, want er zullen niet veel mensen zijn die aldus uitgedost op een zomerse dag voor hun plezier de natuur in trekken. Dat is ook gebleken uit bevindingen van de GGD West-Brabant, die in 2010 onderzoek heeft gedaan naar de beschermende maatregelen die mensen treffen in de gemeente Alphen-Chaam. Het aantal tekenbeten in die gemeente was in 2009 2.205 per 100.000 inwoners (landelijk gemiddelde 564 per 100.000 inwoners). Hoewel 30% van de respondenten aangaf ooit door een teek te zijn gebeten en 14% zelfs meerdere keren, en 3% meldde de ziekte van Lyme te hebben opgelopen, nam slechts een minderheid beschermende maatregelen tijdens of na verblijf in de natuur:

- 51% controleerde nooit de huid;
- 55% droeg geen bedekkende kleding;
- 90% gebruikte geen DEET;
- 96% gebruikte geen insectenwerend middel op de kleding⁷⁷.

Ecotoerisme en avontuurlijke reizen nemen toe en daarmee stijgt de kans op TBE en andere door teken overgebrachte infectieziekten⁷⁸. Het lijkt daarom verstandiger om het publiek dat in endemische gebieden eropuit trekt goed voor te lichten over de gevaren van een tekenbeet en na een verblijf in de natuur de huid te (laten) controleren op de aanwezigheid van teken en hen te voorzien van informatie over hoe een teek op de beste manier kan worden verwijderd.

Als een teek wordt aangetroffen, moet deze zo snel mogelijk worden verwijderd. De teek heeft namelijk tijd (één tot enkele uren) nodig om 'een goed plekje te vinden' en zich met de monddelen in de huid te boren alvorens het zuigen van bloed kan beginnen en daarmee eventuele overdracht van ziekteverwekkers kan plaatsvinden. Bij *Ixodes scapularis*, die

in Amerika voorkomt, blijkt er 0% kans op de overdracht van *Borrelia burgdorferi* te bestaan als de teek binnen 24 uur na aanhechting wordt verwijderd⁷⁹. Voor de in Europa voorkomende *Ixodes ricinus* is de kans op besmetting na 24 uur veel groter (50%)⁸⁰. Daarom geldt het advies in Europa om de teek binnen 6 uur na aanhechting te verwijderen⁸¹.

Wat voor Lyme-borreliose geldt, geldt helaas niet voor TBE, want de overdracht van TBEV vindt veel sneller na het begin van het zuigen van bloed plaats dan de overdracht van de *Borrelia burgdorferi*. TBEV zit namelijk in de speekselklieren en *B. burgdorferi* in de maag van de teek. Het eerste wat de teek na het doorboren van de huid doet is het injecteren van speeksel in de steekwond. In het speeksel bevinden zich namelijk zowel een anestheticum (de meeste mensen kunnen zich daarom geen beet herinneren) en een anticoagulans. *Borrelia burgdorferi* kan pas in de steekwond terechtkomen als maaginhoud wordt geregurgiteerd.

Tegenover dit voordeel van de geringere kans op snelle besmetting met *Borrelia burgdorferi* staat het nadeel dat het verspreidingsgebied van de bacterie veel uitgebreider is (inclusief Nederland en België) dan dat van TBEV. Bovendien is *Ixodes ricinus* vaker besmet met de spirocheet (25% in Nederland)²⁴ dan met TBEV (1-5% in endemische gebieden in Duitsland)⁸².

Het is dus altijd zaak een teek zo snel mogelijk te verwijderen. Is het niet om het gevaar van TBE af te wenden, dan wel voor het risico op Lyme-borreliose zo klein mogelijk te houden.

23.10.2 HET VERWIJDEREN VAN EEN TEEK

Over het verwijderen van een teek kan men in de literatuur onderstaande adviezen tegenkomen:

- de teek met een pincet bij de kop pakken en loodrecht, zonder draaiende beweging verwijderen^{24,83};
- de teek met een pincet bij de kop pakken en met een draaiende beweging verwijderen⁸⁴;
- het aanbrengen van chemische stoffen op de teek (benzine, petroleum, vaseline, nagellak, lidocaïne, 70% alcohol) met de bedoeling dat hij dan van de huid loslaat, stikt of wordt vergiftigd;

- het doden van de teek door een hete kop van een lucifer, gloeiende naald, brandende sigaret tegen het lijf te drukken.

Alleen de eerstgenoemde methode is effectief en veilig.

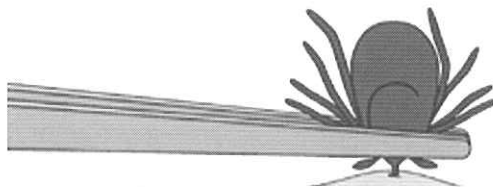
De WHO adviseert chemische stoffen alleen te gebruiken bij zachte teken en dan nog alleen in gebieden waar die geen vector voor infectieziektes zijn⁸³. Dit advies is slechts voor een ter zake kundige reiziger veilig; de meeste mensen kunnen verschillende teken niet van elkaar onderscheiden en zijn meestal niet op de hoogte van de exacte begrenzing van endemische gebieden.

Bij harde teken blijken chemicaliën niet het gewenste effect te hebben. Daarvoor zijn twee oorzaken te noemen. Ten eerste produceert de teek een soort 'cement', waardoor zijn monddeel stevig in de huid wordt verankerd. Voordat de teek kan loslaten moet dat cement eerst worden opgelost en dat neemt tijd in beslag. Ten tweede is de ademhalingsfrequentie van een teek bijzonder laag (3-15 ademhalingen per uur)⁸⁵. Een poging tot verstikking zal daarom veel tijd in beslag nemen en is dus niet zinvol. Mechanische verwijdering is in diverse onderzoeken dan ook effectiever gebleken dan het gebruik van chemicaliën of hitte⁸⁶⁻⁸⁸.

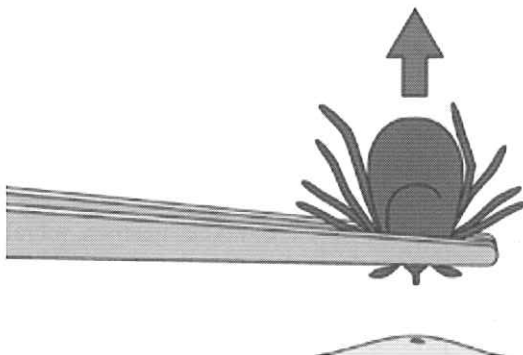
Irritatie van de teek door chemicaliën of hitte kan zelfs een averechts effect hebben: de teek kan door de stress al gezogen bloed regurgiteren en meer speeksel in de wond spuiten waardoor de transmissie van TBVE wordt bevorderd.

Concluderend kan gezegd worden dat er voor de praktijk maar één goede methode voor het verwijderen van teken is, te weten: het met een pincet verwijderen van de teek door hem aan de kop zo dicht mogelijk bij de huid te pakken en hem rustig, met gelijkmatige kracht, zonder draaiende of schokkende beweging uit de huid trekken (figuren 23.4 en 23.5).

Door het onoordeelkundig verwijderen van een teek verhoogt men de kans dat er transmissie van TBEV en/of *Borrelia burgdorferi* van de teek naar de mens plaatsvindt. Om dit te voorkomen, moet men bij het verwijderen van een teek de volgende dingen beslist niet doen^{74,89}:



Figuur 23.4 Het verwijderen van een teek (1). Wijze waarop de teek met een pincet moet worden gepakt: aan de kop, zo dicht mogelijk bij de huid. Bron afbeelding: CDC, Division of Viral and Rickettsial Diseases⁸⁸.



Figuur 23.5 Het verwijderen van een teek (2). Wijze waarop de teek met een pincet moet worden verwijderd: loodrecht uit de huid trekken zonder een draaiende beweging te maken. Bron afbeelding: CDC, Division of Viral and Rickettsial Diseases⁸⁸.

- in het lijf van de teek knijpen met vingers of door verkeerd gebruik van een pincet;
- gebruik maken van chemicaliën;
- gebruik maken van in de handel verkrijgbare chemische tekenverwijderaars;
- de teek verschroeien met een brandende sigaret of een gloeiende naald.

De werkgroep die de CBO-richtlijn heeft opgesteld is van mening dat wondtoilet met 70% alcohol de groei van nog in de wond aanwezige bacteriën en secundaire infectie met andere bacteriën kan voorkomen⁷⁵. Ook de LCI adviseert na verwijdering van de teek de wond te desinfecteren⁷⁴. Het vooraf desinfecteren van de wond wordt afgeraden om irritatie van de teek te vermijden.

23.10.3 WERING VAN KINDEROPVANG, SCHOOL, WERK, ET CETERA

Niet van toepassing (TBE is niet besmettelijk).