



RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – TICK BORN ENCEPHALITIS

*Basistekst: LCI juli 2016
Vlaamse versie: 12/2018*



1 Algemeen

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

De naam van de aandoening is afhankelijk van het virustype, regio en seizoen van voorkomen. Het tickborne-encephalitisvirus (TBEV) is, net als het gele koorts-virus, het Japanse encefalitis-virus en het denguevirus een arbovirus (arthropod borne virus) van de familie van de Flaviviridae en van het genus Flavivirus. Het TBEV behoort tot het TBE-viruscomplex. Het is een RNA-virus van 20-80 nm diameter met een nucleocapside en een envelop. In de envelop bevinden zich twee glycoproteïnen: M (membraan) en E (envelop). Het E-proteïne is het belangrijkste virusantigen. Het induceert neutraliserende antistoffen (en aldus beschermende immuniteit) en is verantwoordelijk voor essentiële virusfuncties zoals receptorbinding en membraanfusie. Op basis van serologische criteria en nucleotide- en aminozuursequenties van het E-proteïne kunnen drie subtypes TBEV worden onderscheiden: het Europese subtype (TBEV-Eu), het Siberische subtype (TBEV-Sib) en het Far Eastern subtype (TBEV-FE) [1-4]. De vector van TBEV-Eu is *Ixodes ricinus* (common tick); de vector van TBEV-FE en TBEV-Sib is *Ixodes persulcatus*. Het verspreidingsgebied van beide teken overlapt in een klein gebied in Noordoost-Europa (Russisch Karelië, Sint-Petersburg, het oosten van Letland en Estland), waar de drie TBEV-subtypes zijn aangetoond.

Het virus is niet hittebestendig en wordt geïnactiveerd door pasteurisatie. Het kan langere tijd overleven in melk, zelfs na passage door maagsappen [1].

2.2 PATHOGENESE

De ontwikkeling van de ziekte is afhankelijk van het virustype. Daarnaast spelen leeftijd en immuniteit van de gastheer een rol. Flavivirusinfecties worden gekarakteriseerd door een extraneuronale replicatie voordat invasie van het centraal zenuwstelsel via de bloed-hersenbarrière plaatsvindt. Na een tekenbeet vindt initieel lokale virusvermeerdering plaats, waarna het virus zich via lymfevaten naar de regionale lymfeklieren verspreidt. Via efferente lymfevaten en de ductus thoracicus ontwikkelt zich een viremie en invasie van organen van het reticulo-endotheliale systeem (milt, lever, beenmerg). Kennis van de pathogenetische mechanismen is onvolledig. Onbekend zijn de virusreceptor en de precieze route waarlangs het virus de hersenen binnendringt. In het brein van slachtoffers van het virus bestaat een geringe topografische relatie tussen inflammatoire veranderingen en antigendistributie. Immuungemedieerde neuronale celdood speelt dus waarschijnlijk een belangrijkere rol dan virusgeïnduceerde celdood [2,5-7]

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt 2 tot 28 dagen (meestal 7-14 dagen, gemiddeld 8 dagen). Na inname van besmette melk is de incubatietijd korter: 3-4 dagen [1].

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

De ziekte verloopt van mild tot ernstig, mede afhankelijk van het subtype waarmee men geïnfecteerd is [1,6,8]. Twee derde van de gevallen verloopt asymptomatisch [24]. De beet blijft in 30% van de gevallen onopgemerkt. Bij ongeveer één derde van de patiënten heeft de aandoening een typisch bifasisch verloop [25]. De gemiddelde duur van de eerste fase van de ziekte is 5 dagen (range: 2-10



dagen). Het symptoomvrije interval tussen de eerste en de tweede fase duurt 1-21 dagen (gemiddeld 7 dagen).

De dominante symptomen in de eerste viremische fase zijn koorts (99%), vermoeidheid /malaise (60%) en hoofdpijn/gegeneraliseerde pijn (50%) [6]. In de tweede fase varieert het klinische spectrum van een milde meningitis tot een ernstige encefalitis, met of zonder myelitis [24, 25].

Bij een infectie met het Europese subtype zal 10% van de patiënten met ernstige klachten neurologische restletsels vertonen en komt ongeveer 0,5 tot 2% van hen te overlijden [24]. Prospectieve follow-upstudies naar de relatie tussen langetermijnmorbiditeit en TBEV-Eu vinden een verband met de aanwezigheid van een postencefalitisch syndroom. Verder zijn neurologische restverschijnselen geassocieerd met een verslechtering van kwaliteit van leven. Restverschijnselen die aanwezig zijn na 1 jaar, geven een slechte prognose [6].

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Leeftijd, ernst van de ziekte in de acute fase en lage concentratie neutraliserende antistoffen zijn gerelateerd aan ernstige ziektebeelden. Patiënten ouder dan 50 jaar lopen een groter risico op een ernstig verloop van de ziekte [2,6,9].

Toediening van specifiek TBE-immunoglobuline verhoogt de kans op een ongunstig verloop van de ziekte [1,10-12]. Er zijn geen gegevens over het verloop tijdens de zwangerschap. Eén studie rapporteert een ernstig verloop bij personen met immunosuppressiva [26].

2.6 IMMUNITEIT

Er zijn geen gevallen beschreven van symptomatische re-infectie. TBE gaat gepaard met een levenslange immuniteit [1,2].

3 Diagnostiek

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

De gouden standaard in de diagnostiek van TBE is het aantonen van IgM- en IgG-TBE-specifieke antilichamen door middel van enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). IgM-antilichamen zijn soms tot maanden na de infectie te detecteren, terwijl IgG-antilichamen levenslang aanwezig zijn. [13] In geval van andere flaviviruscontacten (vaccinatie tegen gele koorts of Japanse encefalitis, dengue virusinfectie) is het noodzakelijk om een neutralisatieassay te verrichten in verband met flavivirussen cross-reactiviteit van de ELISA. In de eerste fase van de ziekte is het mogelijk om het virus in het bloed te isoleren. In fatale gevallen kan het virus geïsoleerd worden in de hersenen en in andere organen door reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) [13].

Hoewel PCR op serum of lumbaal vocht in de eerste dagen na de start van de koorts gebruikt kan worden, is het virus in principe niet meer detecteerbaar wanneer er neurologische klachten optreden. Een beter alternatief is PCR op urine wat nog nuttig kan zijn tot 14 dagen na de start van de koorts (communicatie Dr Marjan Van Esbroeck).



4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Teken fungeren als vector en reservoir van TBEV [1,2]. De belangrijkste gastheren zijn kleine knaagdieren. Mensen worden, net als verschillende grotere zoogdieren, accidenteel geïnfecteerd. Geïnfecteerde hoefdieren spelen geen rol bij de re-transmissie naar bloedzuigende teken, mogelijk vanwege een geringe viremie. Koeien, geiten en schapen scheiden het virus in de melk uit.

4.2 BESMETTINGSWEG

Besmetting na een tekenbeet is veruit de belangrijkste transmissieroute. Na een beet van een geïnfecteerde teek vindt binnen enkele minuten virustransmissie plaats (via speeksel). Vroegtijdig verwijderen van de teek kan TBE dus niet voorkomen. Het virus kan overgebracht worden naar de mens of andere gastheren door larven, nimfen of volwassen teken. Geïnfecteerde teken behoren meestal tot de familie van de *Ixodidae*, maar het virus is ook gevonden in andere tekensorten (*Dermacentor* en *Haemaphysalis*).

De vector heeft een levenscyclus van 2-3 jaar waarin hij drie stadia doorloopt: larve (0,5-1 mm), nimf (1-1,5 mm) en volwassen teek (3-10 mm). In elk stadium voedt de teek zich in de actieve periode van maart tot november éénmaal met bloed van de gastheer.

Besmetting kan ook plaatsvinden door inname van ongepasteuriseerde melk van koeien, geiten en schapen. Er zijn incidentele TBE-gevallen beschreven na het slachten van vermoedelijk viremische geiten en via bloedtransfusies, via borstvoeding en door laboratoriumaccidenten.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

In Noord- en Midden-Europa begint de tekenactiviteit in maart/april, wanneer de grondtemperatuur stijgt naar 5-7°C. Ze eindigt in oktober/november bij dalende temperaturen. In Centraal-Europa zijn er pieken in activiteit in mei/juni en in september/oktober [14]. In Noord-Europa en in bergachtige gebieden valt de hoogste piek van de tekenactiviteit in de zomer. In de Mediterrane gebieden is deze piek tussen november en januari.

4.4 BESMETTELIJKHEID

De overleving van het virus is vergelijkbaar met andere Flaviviridae (enkele uren in de open lucht, vermoedelijk langer in bloed).



5 Verspreiding

5.1 RISICOGROEPEN

5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

TBE komt voor in een groot geografisch gebied van Europa tot het Verre Oosten. De *Ixodes ricinus* komt voor in Centraal- en West-Europa en kan TBEV-Eu overbrengen. De *Ixodes persulcatus* komt voor in Rusland en in een deel van het Verre Oosten en is verantwoordelijk voor de transmissie van TBEV-Sib en TBEV-FE. Voor details, zie [kaart](#) TBE in Europa. De desbetreffende teken leven in bos- en heesterrijke gebieden tot 1000 m hoogte met milde temperaturen en hoge luchtvochtigheid [14]. In tegenstelling tot de verwekker van de ziekte van Lyme (*Borrelia burgdorferi*) die in het hele verspreidingsgebied van de vector voorkomt, is het voorkomen van TBEV beperkt tot zogenaamde ‘natural foci’ waarin het onder bepaalde botanische, zoölogische, klimatologische en geo-ecologische omstandigheden tussen geïnfecteerde kleine zoogdieren en teken circuleert. In Europa is TBE endemisch in 27 landen [2]. In de afgelopen twee decennia zijn in veel Europese landen regelmatig nieuwe endemische foci geïdentificeerd. Het transmissierisico van TBE is in de afgelopen jaren fors toegenomen in Europa (met uitzondering van Oostenrijk) en Rusland. Factoren die verantwoordelijk zijn voor de toename van de incidentie, prevalentie en verspreiding van TBE zijn waarschijnlijk verandering van vrijetijdsactiviteiten, verplaatsing van mensen naar voorsteden, urbanisatie in TBE-risicogebieden en ‘global warming’. In Oostenrijk is als gevolg van de nationale vaccinatiecampagnes een daling gezien van 600 cases in 1980 naar 60 in 2000 [2].

5.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Hoewel de belangrijkste vector van TBEV (de *Ixodes ricinus*-teek) in België voorkomt en de circulatie van het virus aangetoond werd in dieren (reeën, vee en everzwijnen), werd tot nu toe geen enkel autochtoon geval van tekenencefalitis gerapporteerd. Als gevolg van een grote proportie asymptomatische infecties en de vaak aspecifieke klinische tekens wordt de ziekte echter mogelijk ondergediagnosticeerd. Wel worden jaarlijks één à twee infecties gediagnosticeerd bij niet gevaccineerde personen na een reis in een land waar de ziekte endemisch is, zoals Oostenrijk en andere landen in Europa, en neemt het aantal geteste personen toe.

6 Behandeling

Er bestaat geen specifieke therapie. De behandeling is symptomatisch. Patiënten met meningitis, encefalitis of meningo-encefalitis moeten bewaakt worden op een intensive care-afdeling omdat respiratoire insufficiëntie als gevolg van bewustzijnsdaling door hersenoedeem en/of neuromusculaire paralyse snel (binnen een uur) kan optreden. Het gebruik van corticosteroiden is niet gevalideerd in klinische studies. [1] Bedrust zou de prognose verbeteren. [1,2,17]
Toediening van specifiek TBE-immunoglobuline verhoogt de kans op een ongunstig verloop van de ziekte [1,10-12].



10. Kluger G. Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. *Lancet* 1995; 346:1502.
11. Arras et al. Do specific hyperimmunoglobulins aggravate clinical course of tick-borne encephalitis? *Lancet* 1996; 347: 698-699.
12. Waldvogel et al. Severe tick-borne encephalitis following passive immunisation. *Eur J Pediatr* 1996;155:775-9.
13. Holzmann H. Review article. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; S36-S40.
14. An Advisory Committee Statement (ACS). Committee to Advise on Tropical medicine and Travel (CATMAT). Statement on Tick-Borne encephalitis
15. Poel, van der, WHM et al. Attempt to detect evidence for tick-borne encephalitis virus in tick and mammalian wildlife in The Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2005; 5(1): 58-64.
16. Kessels BLJ et al. Tekenencefalitis na een vakantie in Zuid-Duitsland. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:1784-1786.
17. Bodemann et al. Prophylaxe und therapie de Zeckenezephalitis. *Dtsch Med Wschr* 1978; 103(29):1159-60.
18. Kunz et al. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21: S50-S55.
19. Rendi-Wagner P, Zent O, Jilg W, Plentz A, Berand J, Kollaritscha H. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *International Journal of Medical Microbiology* 2006; 296 S1: 202–207.
20. Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003; 21: S1/19-S1/35.
21. Schondorf I, Schonfeld C, Nicolay U, Zent O, Banzhoff A. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. *International Journal of Medical Microbiology* 2006; 296 S1: 208–212.
22. Nentwig G. Use of repellents as prophylactic agents. *Parasitol Res* 2003; 90: S40–S48.
23. Gammons M, Salam G. Tick removal. *Am Fam Physician* 2002; 66: 643-646.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about tick-borne encephalitis (TBE). <https://ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet> (accessed on December 17th 2018).
25. World Health Organization. Weekly epidemiological record. No. 24, 2011, 86, 241–256. <http://www.who.int/wer/2011/wer8624.pdf> (accessed on December 17th 2018).
26. Steininger PA, Bobinger T, Dietrich W, et al. Two Cases of Severe Tick-Borne Encephalitis in Rituximab-Treated Patients in Germany: Implications for Diagnosis and Prevention. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx204. Published 2017 Sep 26. doi:10.1093/ofid/ofx204. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5903409/>

