

Artikelen

Tekenencefalitis, een nieuwe ziekte in Nederland?

D. Brandwagt, S. Spit, H. Sprong, A. Hofhuis, C.J. Stroo, F. Gassner, E. Fanoy

In het voorjaar 2016 werd voor het eerst de aanwezigheid van het tekenencefalitisvirus in de natuur in Nederland aangetoond. Na een landelijk alert werden in juli 2 patiënten gemeld die naar alle waarschijnlijkheid tekenencefalitis (tick-borne encephalitis, TBE) hadden opgelopen via een tekenbeet in Nederland. Met dit overzichtsartikel willen wij achtergrondinformatie geven over het ziektebeeld en bespreken wat de vondst van deze voor Nederland nieuwe infectieziekte kan betekenen voor de GGD. Verder beschrijven wij onderzoeken die sinds de zomer van 2016 zijn gestart.

Tekenencefalitis

TBE is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door het TBE-virus (TBEV). TBEV is een van de vele virussen binnen de groep van flavivirussen. Er zijn 3 subtypen van TBEV bekend. De ziekte die wordt veroorzaakt door het Europese subtype (TBEV-Eu) is ook wel bekend als Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME). TBEV kan worden overgedragen door meerdere soorten teken. De schapenteek, *Ixodes ricinus*, ook verantwoordelijk voor de overdracht van de *Borrelia*-bacterie die de ziekte van Lyme veroorzaakt, is hiervan de belangrijkste vector. Een minder algemene besmettingsweg verloopt via de consumptie van rauw-melkse producten. (1) De kans op TBE na een tekenbeet in een endemisch gebied is zeer klein omdat momenteel slechts zeer weinig teken (0,1% tot 5% in Europa) besmet zijn met het TBEV. De meeste infecties verlopen asymptomatisch, dit geldt naar schatting voor 70-98% van alle infecties. Symptomatische infecties verlopen in tweederde tot driekwart van de gevallen bifasisch: na een incubatietijd van 7 tot 14 dagen volgt er een viremische fase met specifieke symptomen als koorts, vermoeidheid, algemene malaise en hoofdpijn. Na een symptoomvrije periode van ongeveer een week volgt de tweede fase van de ziekte met typische symptomen als koorts, hoofdpijn, meningitis en meningo-encefalitis. De mortaliteit bij patiënten met

hersenvliesontsteking veroorzaakt door het TBEV-Eu, is ongeveer 1-2%. (2,3)

In Europa wordt jaarlijks bij ongeveer 2.000 tot 3.500 mensen TBE vastgesteld. De hoogste incidentiecijfers van TBE worden gezien in Slovenië en de Baltische staten. (4) Ook in Nederland is de ziekte de afgelopen jaren bij enkele patiënten vastgesteld – 7 patiënten in de periode 2006 tot en met 2015 – maar zij waren allemaal geïnfecteerd in het buitenland. TBE is geen meldingsplichtige ziekte in Nederland, waardoor het werkelijke aantal waarschijnlijk hoger is. Daarnaast is er in Nederland geen surveillancesysteem voor de ziekte.

TBE in Europa en Nederland

De epidemiologie van TBE in Europa is de laatste decennia veranderd. (4) Het aantal gemelde TBE-patiënten is in endemische gebieden toegenomen, waarbij betere surveillance en toenemende aandacht voor de ziekte zeker een rol hebben gespeeld. Aan de andere kant heeft grootschalige vaccinatie in bijvoorbeeld Oostenrijk het aantal patiënten daar aanzienlijk verminderd. De verspreiding van het TBEV in de natuur is ook veranderd: er zijn nieuwe gebieden met besmette teken en besmette dieren bijgekomen: zij worden inmiddels ook in meer noordelijk gelegen gebieden

gevonden en op hoger gelegen gebieden dan voorheen. Daarentegen lijkt de infectiedruk in sommige endemische gebieden juist afgenomen te zijn. Omdat TBEV zeer plaatselijk binnen een endemisch gebied voor kan komen, is het lastig om aan te geven hoe hoog de infectiedruk binnen een bepaald gebied in een bepaalde periode precies is. (5) Tot vorig jaar werd in Nederland geen structureel onderzoek gedaan naar het voorkomen van TBEV in de natuur. In Duitsland en België zijn de laatste jaren wel aanwijzingen gevonden voor de aanwezigheid van het virus in gebieden dichtbij Nederland. (6, 7) In 2015 deed de kans zich voor om ook in Nederland gericht onderzoek te kunnen doen naar de aanwezigheid van TBEV in de natuur. In het kader van algemeen gezondheidsonderzoek onder wilde dieren, verzamelde het Dutch Wildlife Health Center (DWHC) in 2010 het serum van reeën uit diverse gebieden in Nederland. In 2015 werden deze 317 sera van reeën getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen TBEV. Zes (2%) van deze serummonsters testten positief, waarvan er 5 afkomstig waren van het Nationaal Park De Sallandse Heuvelrug en 1 uit de regio Achterhoek. Alle positieve uitslagen werden bevestigd in de virusneutralisatietest, om infecties met andere virussen uit te sluiten. Naar aanleiding van de positieve bevindingen werden in 2016 op De Sallandse Heuvelrug teken gevangen en getest op de aanwezigheid van het virus. Bij enkele teken werd genetisch materiaal van het virus aangetroffen. Bij het doortypen van het gevonden virus bleek het virus te behoren tot TBEV-Eu.

Alerts voor professionals en acties richting publiek

Naar aanleiding van de bevindingen organiseerde het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) eind juni 2016 een afstemmingsoverleg. Besloten werd om het signaal te verspreiden via het Signaleringsverslag (Signaalnummer 2860) en een LabInf@ct-bericht. Aan klinici (neurologen, artsen-microbiologen en infectiologen) werd verzocht om bij een passend klinisch beeld ook onderzoek in te laten zetten naar TBEV, ook indien de patiënt niet recent in een endemisch gebied is geweest. Naar aanleiding van dit afstemmingsoverleg werden de huisartsen en specialisten (neurologen, artsen-microbiologen en infectiologen) in de regio Twente door de GGD Twente op de hoogte gebracht van de lokale bevindingen. Ook werd extra informatie gestuurd naar de bezoekerscentra op De Sallandse Heuvelrug en de daar werkende boswachters van Staatsbosbeheer.

Omdat er op dat moment geen aanwijzingen waren voor besmetting van mensen in het gebied, werd besloten om specifieke doelgroepen (zoals scholen, campings, VVV's en scoutinggroepen) niet opnieuw te informeren, ook door het ontbreken van een nieuw of ander handelingsperspectief. Deze groepen waren bovendien tijdens de jaarlijkse Week van de Teek in april al uitgebreid geïnformeerd over de preventie van tekenbeten.

Eind juni 2016 bracht het RIVM een landelijk persbericht uit over de aanwezigheid van TBEV op de Sallandse Heuvelrug. Naar aanleiding hiervan verschenen ook artikelen in landelijke en lokale kranten. Dit heeft niet geleid tot veel vragen van inwoners en professionals in de regio Twente.

De eerste autochtone casus in de regio Utrecht

Op 6 juli 2016, een week na de berichtgeving via het Signaleringsverslag en het LabInf@ct-bericht, ontving de GGD regio Utrecht een melding van een 67-jarige man met een serologisch bevestigde TBE. Hij was met koorts en neurologische uitvalsverschijnselen zonder classificerende diagnose opgenomen in een lokaal ziekenhuis en naar aanleiding van het LabInf@ct-bericht opnieuw getest op TBEV. De man was recent niet in het buitenland of op de Sallandse Heuvelrug geweest en had kort voor zijn eerste ziektedag een tekenbeet opgelopen bij een wandeling op de Utrechtse Heuvelrug. De man had de teek een paar dagen na de wandeling uit zijn huid verwijderd en bewaard, waardoor de teek verder onderzocht kon worden. TBEV werd met een PCR-test (polymerase chain reaction) aangetoond in de bewaarde teek; het virus kon ook gesubtypeerd worden en het bleek te gaan om TBEV-Eu. (8) Door gericht na te vragen kon worden uitgesloten dat de teek afkomstig was van een andere locatie dan de Utrechtse Heuvelrug.

Tweede en mogelijk derde casus in regio Twente

Op 25 juli werd GGD Twente gebeld door zowel het RIVM/CIb als door de arts-microbioloog van een regionaal microbiologisch laboratorium: er was een tweede Nederlandse patiënt van 45 jaar met serologisch bevestigde TBE, mogelijk opgelopen in Nederland. De man had een typisch bifasisch ziektebeeld, beginnend met koorts en een week later gevolgd door neurologische verschijnselen. Nadat er contact was gelegd met de neuroloog, nam GGD Twente contact op met de patiënt. De man woonde aan de

rand van de Sallandse Heuvelrug, waar hij veel fietst en hardloopt. Hij had bij deze activiteiten wel eens tekenbeten bemerkt en ook in zijn tuin waren teken te vinden. Een week voor de eerste ziekte dag had hij een teek verwijderd die waarschijnlijk langer dan 24 uur in de huid had gezeten. Het lukte bij deze patiënt niet om het virus te isoleren uit het bloed, waardoor het niet mogelijk was om te onderzoeken welk type TBEV het precies ging (9). Niet veel later werd ook een derde patiënt gemeld uit de regio Twente met een serologisch bevestigde TBE. Deze patiënt was echter in zijn incubatietijd ook in endemische gebieden in Duitsland geweest, waardoor het meer waarschijnlijk was dat de ziekte daar was opgelopen.

Aandacht voor TBE bij pers en publiek

Op 21 juli werd een landelijk persbericht uitgedaan, met daarin de vermelding van de eerste autochtone TBEV-besmetting van een patiënt in Nederland. Daarin werd ook expliciet de Utrechtse Heuvelrug genoemd als waarschijnlijke locatie van besmetting. In de landelijke media was kortdurend aandacht voor het “nieuwe tekenvirus”. Tot veel vragen van het publiek heeft dit echter niet geleid. Ook de verdere aandacht van de landelijke en regionale pers voor het onderwerp was minimaal. Dit was ook het geval na melding van de tweede casus.

Verder onderzoek in Nederland

Vanaf juni 2016 zijn diverse onderzoeken opgezet om een beter beeld te krijgen van het risico op TBEV-besmetting voor mensen in Twente en Utrecht, maar ook in de rest van Nederland. Het doel van deze onderzoeken is met name om een beeld te krijgen van het risico voor de publieke gezondheid. De eerste resultaten van de onderzoeken worden in het voorjaar van 2017 verwacht. Onderzoek naar TBE in landen waar TBEV circuleert wordt gedaan door middel van surveillance in de algemene populatie, bijvoorbeeld via een meldingsplicht van nieuwe ziektegevallen of door een serologisch dwarsdoorsnede-onderzoek. Voor Nederland lijkt deze aanpak nog niet zinvol, omdat de prevalentie waarschijnlijk zeer laag is. Voor het in kaart brengen van gebieden van verspreiding van TBEV binnen Nederland is het beter om onderzoek te doen onder dieren en onder mensen die behoren tot hoogrisicogroepen, bijvoorbeeld serologisch onderzoek onder wilde of gedomesticeerde dieren, of onder mensen die vanwege hun beroep eerder in aanraking komen met teken.

In samenwerking met provinciale landschapsbeheerorganisaties, Natuurmonumenten en Staatsbosbeheer doet het RIVM onderzoek naar blootstelling aan TBEV onder mensen die beroepsmatig een hoog risico lopen op tekenbeten. In het voorjaar van 2017 worden mensen die in het groen werkzaam zijn, via hun werkgever uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek, bestaande uit een online vragenlijst en eenmalig bloedafname voor serologisch onderzoek. Uit de resultaten van de vragenlijst wordt de seroprevalentie van IgG-antistoffen tegen TBEV gecorrigeerd voor vaccinaties, reisgeschiedenis en blootstelling in het buitenland. Ook worden associaties nagegaan tussen de seroprevalentie van TBEV-antilichamen met blootstellingsfactoren uit de vragenlijst, zoals locaties in Nederland en de intensiteit van blootstelling aan tekenbeten. Serologisch onderzoek naar TBEV onder wilde dieren (zoals reeën en muizen) geeft over het algemeen het beste beeld van de aanwezigheid van het virus in bosgebieden en dus mogelijke blootstelling voor mensen. Daarom is in samenwerking met de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) een onderzoek opgezet naar de aanwezigheid van TBEV bij kleine herkauwers (schaapskuddes) in Twente en Utrecht. Om een beter beeld te krijgen van de TBEV-situatie in heel Nederland, is daarnaast in overleg met de DWHC een serologisch onderzoek opgezet onder reeën geschoten in het jachtseizoen 2016-2017.

Omdat het de eerste keer is dat het TBEV in de natuur in Nederland is aangetroffen, is het onduidelijk in welke mate mensen via tekenbeten worden blootgesteld aan het virus. Een algemene landelijke screening waarbij teken worden gevangen en getest is vermoedelijk niet effectief. Dit komt omdat de besmettingsgraad in teken vaak laag is, en bovendien niet altijd correleert met de incidentie in de menselijke populatie (10). In een eerdere verkennende studie langs de zuidgrens van Nederland, die in 2015 werd uitgevoerd door het Centrum Monitoren van Vectoren van de NVWA en het RIVM, werd in bijna 4000 teken geen TBEV aangetroffen.

Toen de eerste patiënt werd gemeld was al snel duidelijk dat de enige mogelijke bron van besmetting de wandelroute op de Utrechtse Heuvelrug kon zijn. Omdat er op dat moment nog geen duidelijkheid was over de uitvoerbaarheid en de haalbaarheid van serologisch onderzoek bij wilde dieren, werd in overleg met het RIVM en de NVWA besloten om teken langs de wandelroute te gaan verzamelen. De wandelroute werd samen met de patiënt zeer gedetailleerd in kaart gebracht, waarbij ook aandacht was voor eventuele sanitaire stops en andere pauzes. Hierdoor zou het geen volstrekt willekeurige bemonstering worden maar een gericht brononderzoek. Een snelle inventarisatie van de 14 kilometer lange route leverde een aantal plaatsen

op waar teken in grote dichtheid (meer dan 25 nimfen of volwassen teken per 100 m²) aanwezig waren en waar het goed mogelijk was dat wandelaars blootgesteld werden. Op basis van de gevonden dichtheden kon een planning worden gemaakt waarmee medewerkers van de GGD en de NVWA gezamenlijk teken uit de vegetatie konden verzamelen. Gezien de waarschijnlijk zeer lage besmettingsgraad (op basis van eerdere vergelijkbare onderzoeken zoals op De Sallandse Heuvelrug), zijn ongeveer 5.000 teken gevangen om een betrouwbare inschatting te kunnen maken.

In augustus en september 2016 werd de bemonstering uitgevoerd in gebieden met een hoge en met een relatief lage tekendichtheid. Hierdoor is inzichtelijk geworden dat de mate van blootstelling aan teken voor wandelaars zeer wisselend kan zijn (variabele tekendichtheden), een bevinding die nuttig kan zijn voor risicocommunicatie. Verder is gebleken dat het verzamelen van voldoende teken in gebieden met een overwegend lage tekendichtheid, veel tijd kost. Het is dan ook het overwegen waard om, voor dat brononderzoek wordt gedaan, eerst de tekendichtheid in het betreffende gebied te bepalen.

In Twente werd besloten serologisch onderzoek te doen op eerder verzamelde humane bloedmonsters. Dit waren serum- en liquormonsters van 100 patiënten die de 2015 en 2016 waren onderzocht wegens een verdenking op neuroborreliose, maar waarbij geen diagnose was vastgesteld. Deze monsters werden opnieuw onderzocht op de aanwezigheid van antistoffen tegen TBEV. De uitslagen zullen worden vergeleken met de algemene seroprevalentie onder een controlegroep uit de regio Twente.

Maatregelen door de GGD

Sinds het verschijnen van het Signaleringoverlegverslag en het LabInf@ct-bericht, is het aantal ingezette diagnostische tests naar TBE 3 tot 4 keer toegenomen, tot een kleine 100 aanvragen per jaar. Tot dusverre heeft dit geleid tot het vinden van beschreven 3 patiënten, waarvan 2 patiënten de ziekte waarschijnlijk in Nederland opliepen. Door de grote kans op asymptomatisch verloop van een TBEV-infectie is het op dit moment onduidelijk hoe groot de omvang van TBEV-infecties is onder de bevolking. Ook het aantal besmettingen onder dieren en teken in Nederland is niet duidelijk. Het is onduidelijk of en in welke mate een toename van incidentie in het nieuwe tekenseizoen is te verwachten.

Hoewel de kans op symptomatische tekenencefalitis na een tekenbeet in Nederland vele malen kleiner wordt geschat dan de kans op een erythema migrans of gedissemineerde

Lyme-borreliose, is er in tegenstelling tot Lyme-borreliose voor TBE geen behandelingsperspectief. Juist daarom is er extra aandacht nodig voor de preventie van tekenbeten en het zo snel mogelijk herkennen en verwijderen van teken. Er is een vaccin dat voor 95% bescherming geeft. Mensen die lange tijd verblijven in gebieden waar TBE veel voorkomt, kunnen zich laten vaccineren. Vooralsnog is het vaccineren van risicogroepen in Nederland niet aan de orde omdat onduidelijk is in welke gebieden het virus voorkomt, en het risico op het oplopen van de ziekte tot op heden zeer klein lijkt. Bij melding van patiënt met TBE is het raadzaam om terughoudend te zijn met onderzoek aan teken, en dit met het RIVM en de NVWA af te stemmen. Mogelijk kan dan ook aangesloten worden bij reeds lopende onderzoeken.

Conclusies en aanbevelingen

Op basis van de voorlopige resultaten kunnen we concluderen dat het TBEV waarschijnlijk al enkele jaren circuleert in Nederland en ook ziekte veroorzaakt. Het risico op TBE voor het algemeen publiek lijkt nog zeer beperkt. Aandacht voor controle op tekenbeten en tekenwerende maatregelen blijft belangrijk, zeker voor mensen uit hoogrisicogroepen zoals natuurbeheerders en natuurrecreanten. De beschikbare data over de incidentie van TBEV zijn nog beperkt en hopelijk geeft lopend onderzoek binnenkort een beter zicht op de situatie in Nederland. De GGD zal zorg blijven dragen voor communicatie en adviezen aan risicogroepen en artsen in de regio.

Auteurs

D. Brandwagt^{1,2}, S. Spit³, H. Sprong², A. Hofhuis², C.J. Stroo⁴, F. Gassner^{1,5}, E. Fanoy^{1,2}

- 1 GGD regio Utrecht, Zeist
- 2 Centrum infectieziektebestrijding – Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- 3 GGD Twente, Enschede
- 4 Centrum Monitoring Vectoren – Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit, Wageningen.
- 5 Gassner Biologisch Risico Advies, Houten

Correspondentie

diederik.brandwagt@rivm.nl

Literatuur

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI-richtlijn Tekenencefalitis
2. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious disease clinics of North America*. 2008;22(3):561-75, x.
3. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World journal of clinical cases*. 2015;3(5):430-41.
4. European Center for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC; 2012.
5. Suss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview. *Ticks and tick-borne diseases*. 2011;2(1):2-15.
6. Robert Koch Institut. FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: Mai 2015). *Epidemiologisches Bulletin*. 2015(21). Berlin: RKI; 2015.
7. Roelandt S, Suin V, Riocreux F, Lamoral S, Van der Heyden S, Van der Stede Y, et al. Autochthonous tick-borne encephalitis virus-seropositive cattle in Belgium: a risk-based targeted serological survey. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2014;14(9):640-7.
8. De Graaf JA, Reimerink JH, Voorn GP, Bij de Vaate EA, de Vries A, Rockx B, et al. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands, July 2016. *Euro surveillance*. 2016;21(33).
9. Weststrate AC, Knapen D, Laverman GD, Schot B, Prick JJ, Spit SA, Reimerink J, Rockx B, Geeraedts F. Increasing evidence of tick-borne encephalitis (TBE) virus transmission, the Netherlands, June 2016. *Euro Surveill*. 2017;22(11)
10. Stefanoff P, Pfeffer M, Hellenbrand W, Rogalska J, Ruhe F, Makowka A, et al. Virus detection in questing ticks is not a sensitive indicator for risk assessment of tick-borne encephalitis in humans. *Zoonoses and public health*. 2013;60(3):215-26.