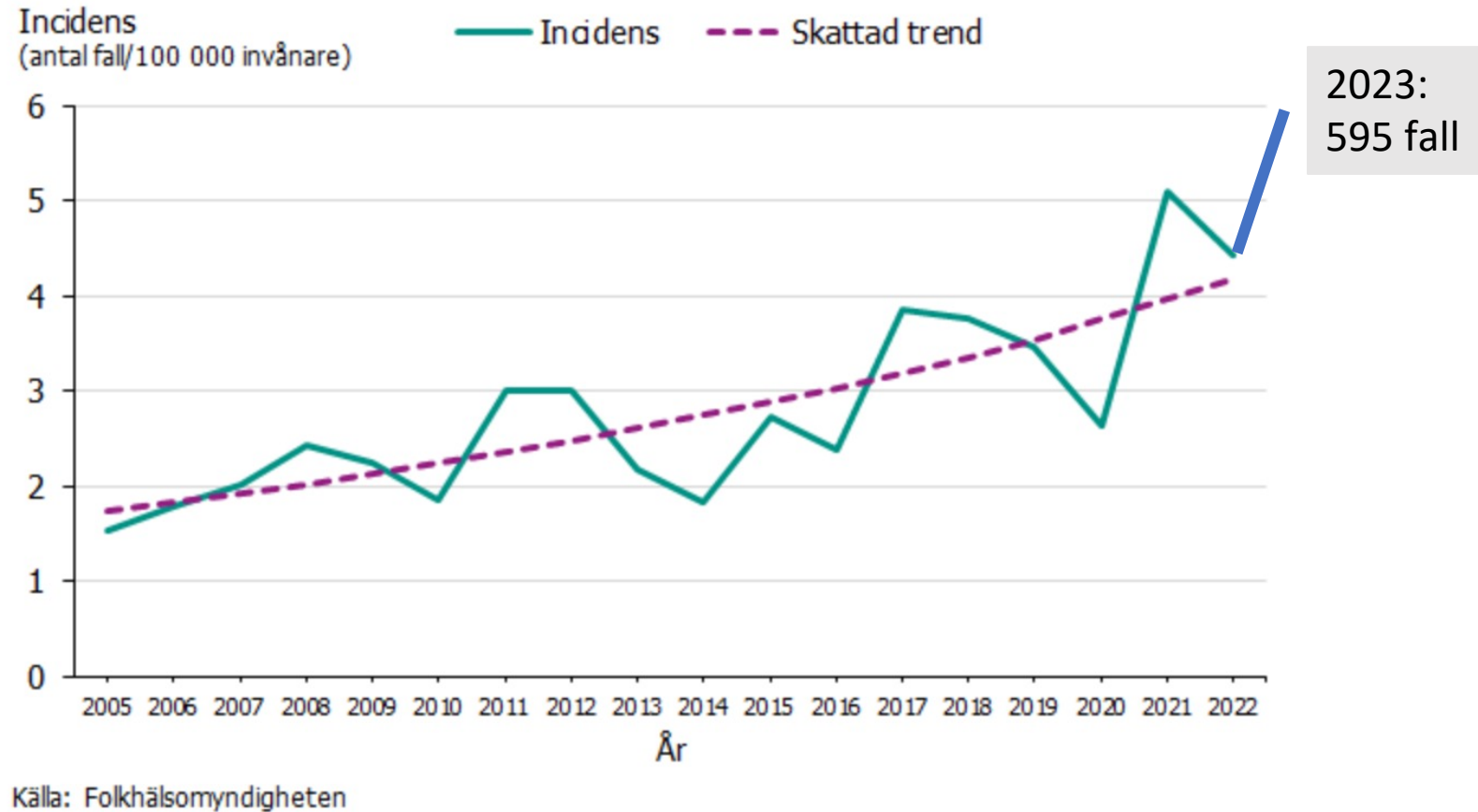


Kliniska aspekter på TBE och vaccinationsgenombrott

Malin Veje, överläkare, infektionskliniken SU/Östra

2024-03-08

TBE i Sverige 2005-2023

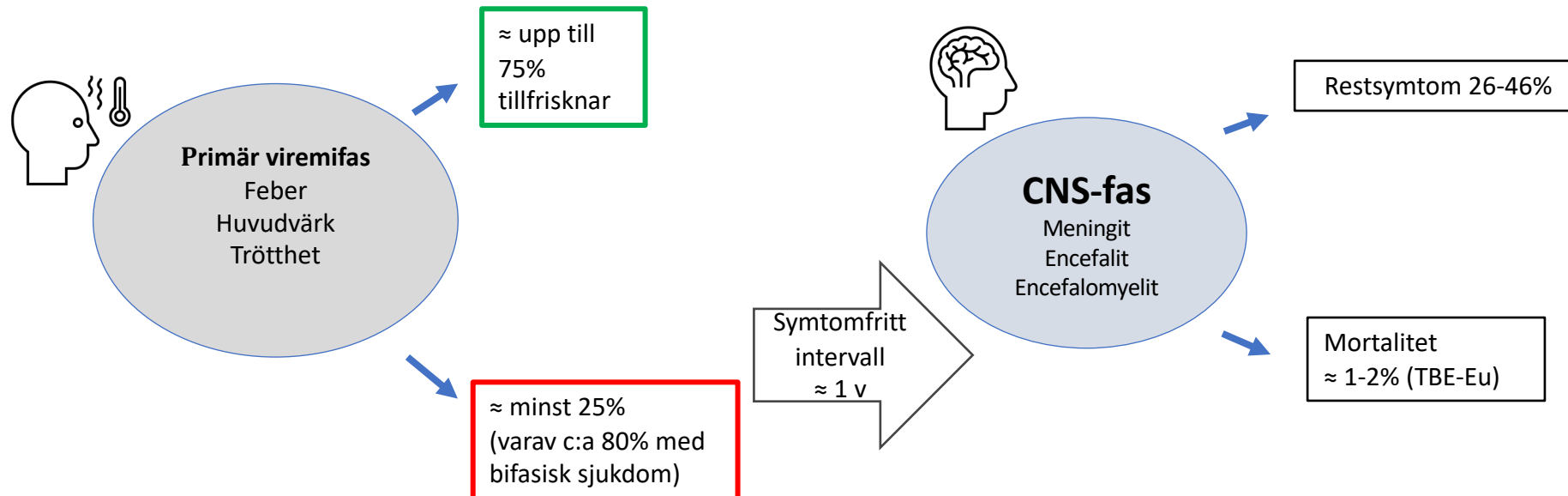


TBE

- Drabbar framför allt medelålders personer, 40-60 åå
- Barn < 6 år utgör cirka 2 % av fallen
- Små barn < 3 år blir sällan allvarligt sjuka

Kliniskt förlopp

Inkubationstid 4-28 dagar

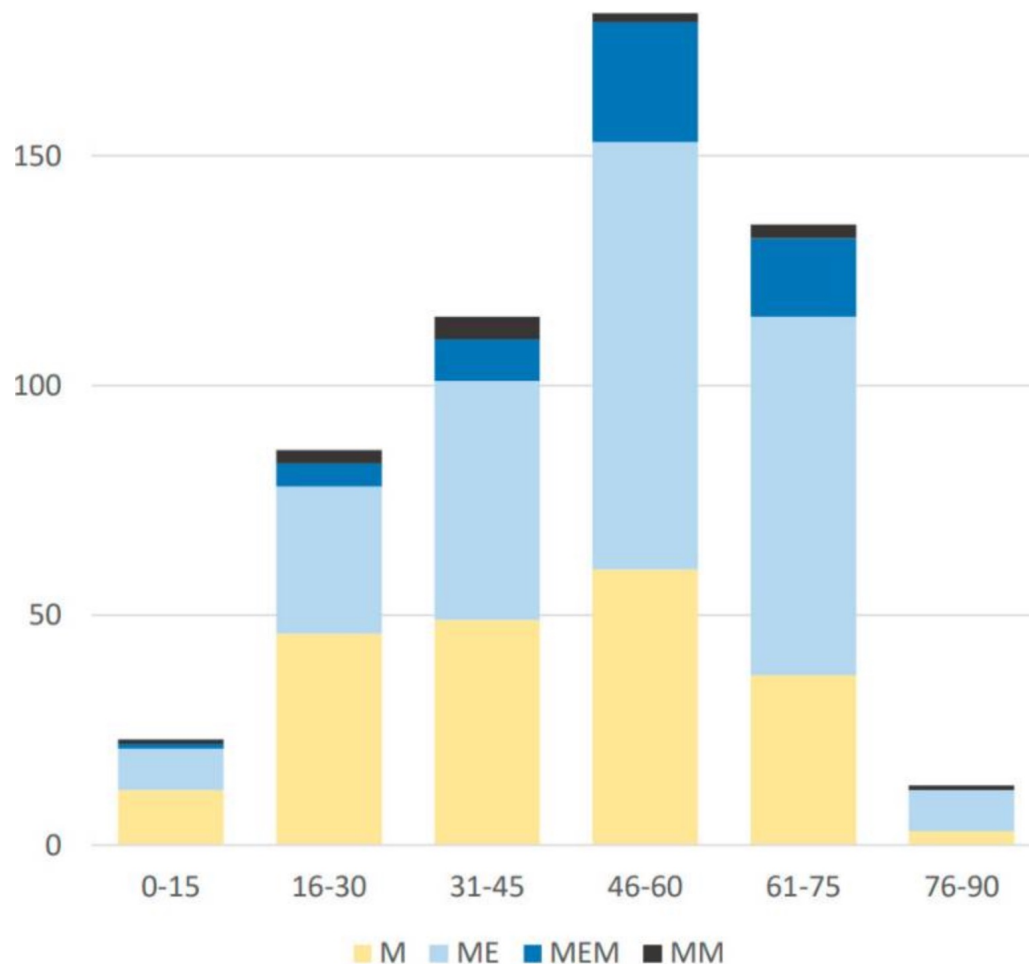


Klinisk bild

- Stor klinisk variation!
- Inga symtom - meningit - encefalit – encefalomyelit

- Vanligaste symtom i akutfasen:
 - ✓ Feber, huvudvärk, illamående/kräkningar, förvirring
 - ✓ Balans- och koordinationsproblem, skakningar
 - ✓ Förlamningar, fr.a. arm-/skulderpartiet
 - ✓ Ovanligt med kramper

TBE-manifestationer



207 (37.3%) meningit

273 (49.2%) meningoencefalit

15 (2.7%) meningomyelit

58 (10.5%) meningoencefalomyelit

41 (7.4%) perifer arm-/benpares

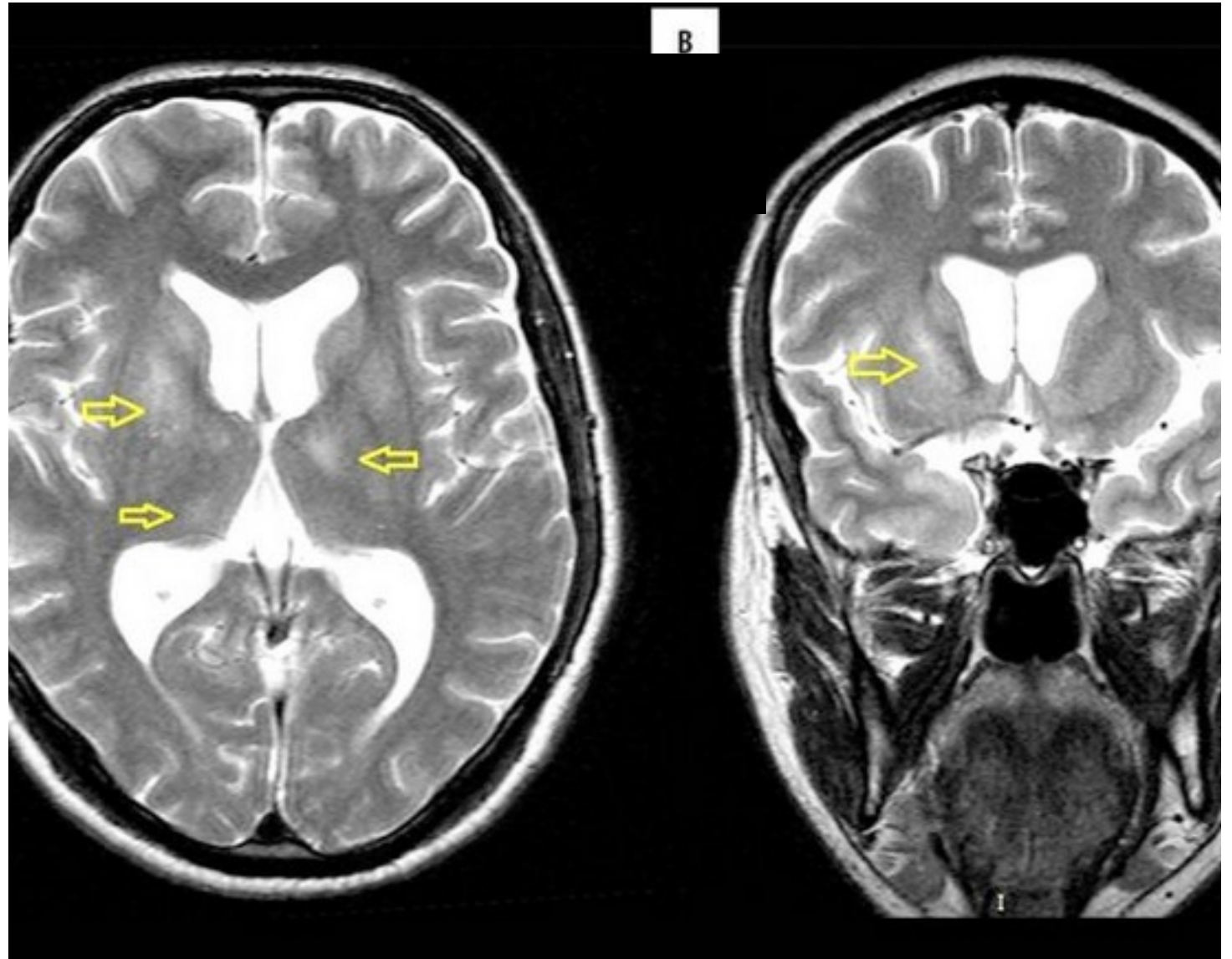
13 (2.3%) central arm-/benpares

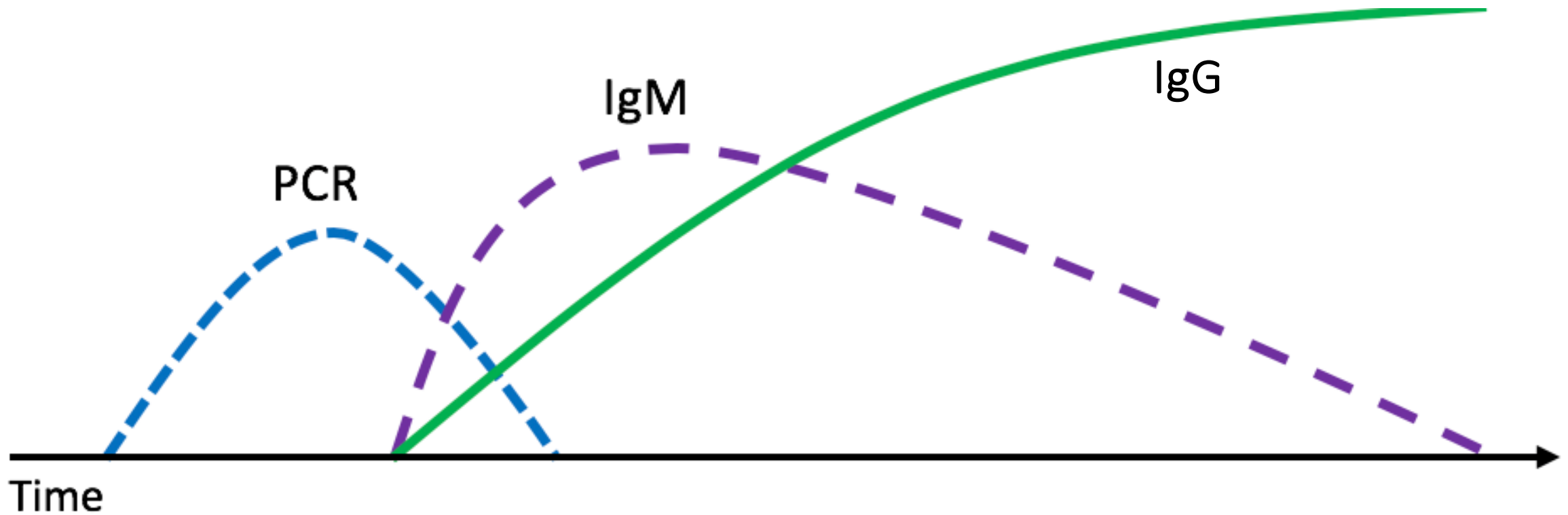
25 (4.5%) en eller flera kranialnervspareser

Typiska MR-förändringar vid TBE

OBS: MR oftast normal

- Thalamus!
- Basala ganglier
- Hjärnstam
- Cerebellum
- Ryggmärgens framhorn





Specifik TBE- diagnostik

- TBEV-specifikt IgM + IgG i serum
- Likvorantikroppar detekterbara i de flesta fall
- TBEV-PCR kan köras på serum, likvor, urin- dock låg känslighet och viktig roll fr.a. hos immunsupprimerade

Snabbtest för TBEV-IgM

- ReaScan TBE IgM rapid test
- Snabbtest som tar max en timme att utföra
- Testet finns nu lokalt på många sjukhus
- Konfirmeras med IgM+IgG på mikrobiologiskt lab
- Sensitivitet 99,4% och specificitet 97,9% enligt svensk studie

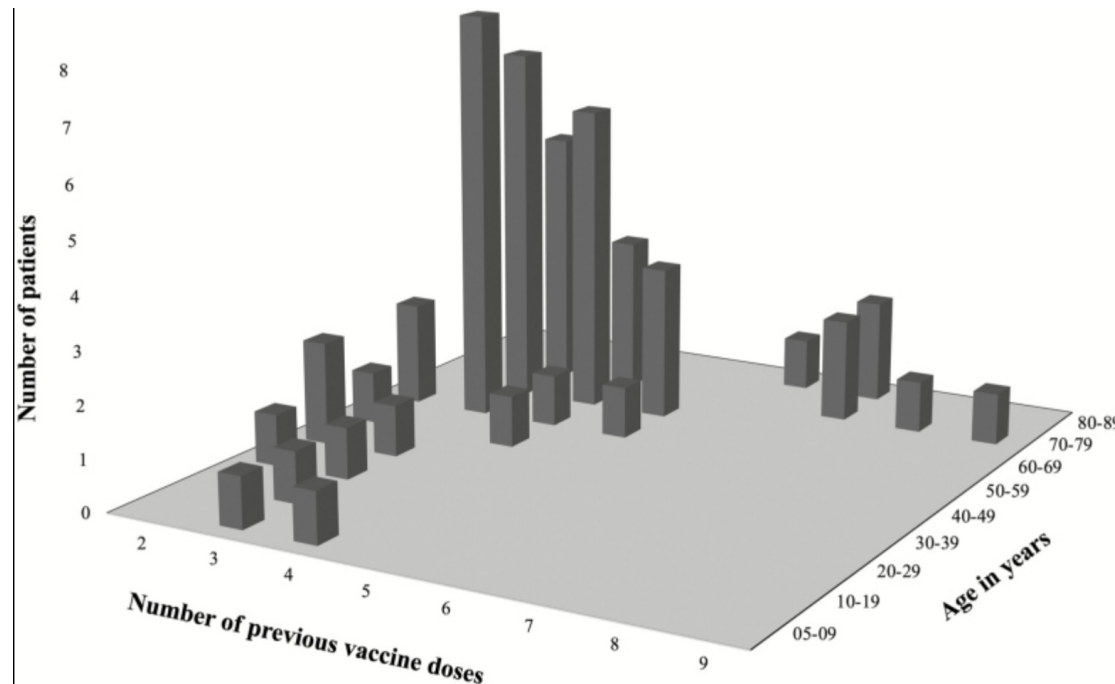
Vaccinationsgenombrott

Def. vaccinationsgenombrott: ≥ 2 doser, inom rekommenderat schema

Genomgång av alla fall 2006-2015
Stockholm:

Totalt 1004 TBE-fall, varav 53 (5%) vaccinationsgenombrott. 81% av dessa var över 50 år.

”Betydligt färre” i Österrike? 96-99% vaccinationseffekt, ej fler vaccinationsgenombrott bland äldre.
Lettland: 98,2% av TBE-fallen är ovaccinerade




Vaccinationsgenombrott- blir patienterna sjukare?

5777 TBE-fall, varav 5,9%
fått minst en vaccindos
Ingen skillnad i mortalitet

Clinical Microbiology and Infection 26 (2020) 1090.e7–1090.e1

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

ESCMID

Original article

Tick-borne encephalitis virus vaccination breakthrough infections in Germany: a retrospective analysis from 2001 to 2018

G. Dobler ¹, K. Kaier ², P. Hehn ², M.M. Böhmer ³, T.M. Kreusch ⁴, J.P. Borde ^{5, 6, *}

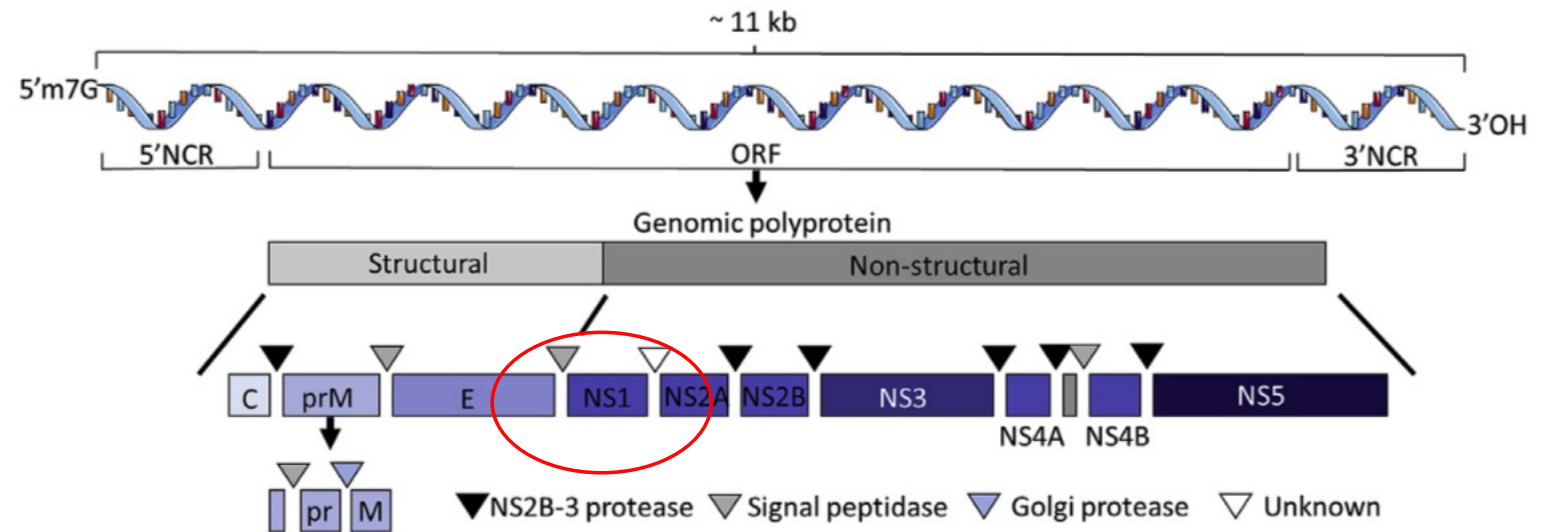
Diagnostiska svårigheter

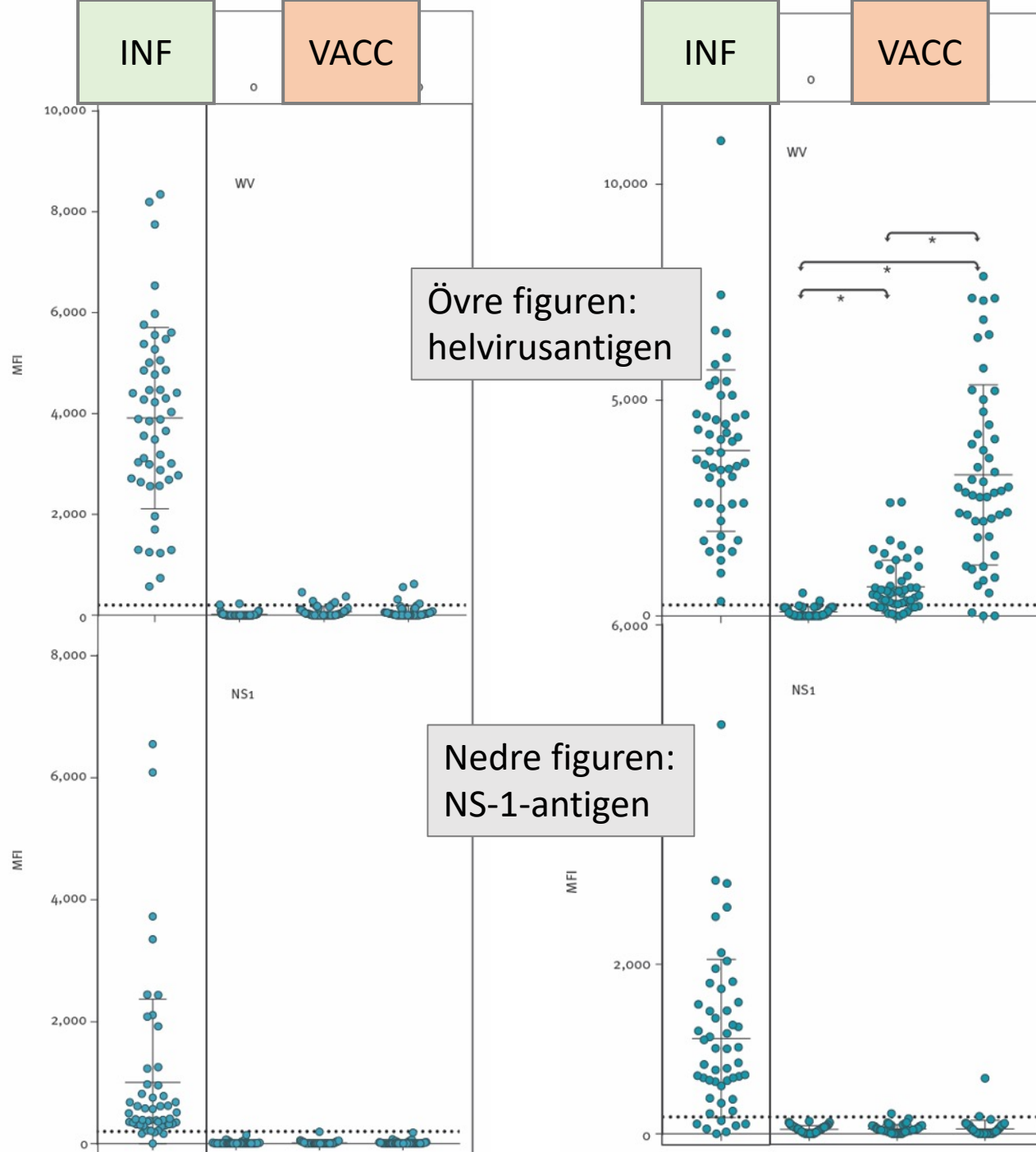
- Korsreaktion med andra flavivirus -> upprepa rese- och vaccinationsanamnes!
- Små barn har ofta mindre typiska/tydliga symtom
- Epidemiologin förändras-> fråga om fästingbett (känt hos drygt 50%) och riskbeteende!
- Vaccinationsgenombrott: Högt IgG, försenat IgM
->upprepa provtagningen och kolla ak i likvor! Skicka ev prov för NS1-antikroppar.
- Immunsupprimerade kan ha dåligt antikroppssvar
-> skicka prov för PCR på urin, serum, likvor!



NS-1

- Non-structural protein 1
- Antikroppar mot NS-1 finns i mycket högre mängd hos TBEV-infekterade än TBEV-vaccinerade





IgM respektive IgG
mot helvirus (WV)
respektive NS-1 hos
infekterade alt.
vaccinerade

NS-1 fortfarande lite kontroversiellt



Journal of Virological Methods



Available online 13 October 2023, 114831

In Press, Journal Pre-proof [?](#) What's this? [↗](#)



Protocols

Vaccination against tick-borne encephalitis elicits a detectable NS1 IgG antibody response

[Rahel Ackermann-Gäumann](#)^{a b}  , [Arthur Brêchet](#)^a, [Jan Smetana](#)^c, [Jiri Salat](#)^{d e f}, [Reto Lienhard](#)^{a b}, [Antony Croxatto](#)^{a b}, [Petra Polcarova](#)^c, [Roman Chlibek](#)^c, [Daniel Ruzek](#)^{d e f}

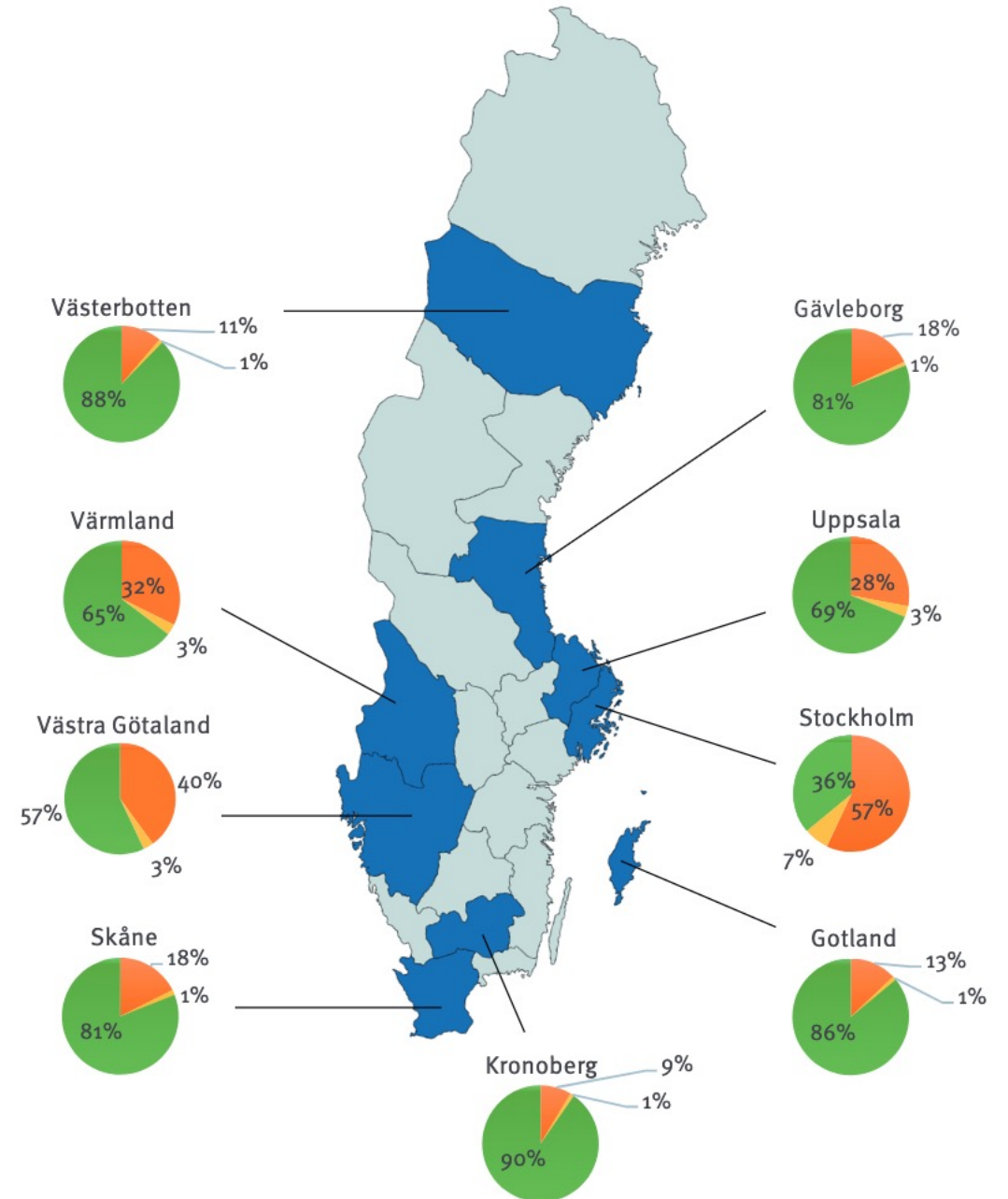
> [Vaccines \(Basel\)](#). 2020 Feb 12;8(1):81. doi: 10.3390/vaccines8010081.

Tick-Borne Encephalitis Virus Vaccines Contain Non-Structural Protein 1 Antigen and may Elicit NS1-Specific Antibody Responses in Vaccinated Individuals

[Jiri Salat](#)¹, [Kamil Mikulasek](#)², [Osmany Larralde](#)³, [Petra Pokorna Formanova](#)¹, [Ales Chrdle](#)^{4 5}, [Jan Haviernik](#)^{1 6}, [Jana Elsterova](#)^{1 7 8}, [Dana Teislerova](#)⁴, [Martin Palus](#)^{1 7}, [Ludek Eyer](#)^{1 7}, [Zbynek Zdrahal](#)², [Juraj Petrik](#)³, [Daniel Ruzek](#)^{1 7}

Ny seroprevalensstudie NS-1-antikroppar

Proportions of blood donors vaccinated depicted in orange, infected in yellow and seronegative (unvaccinated or uninfected) in green per investigated region in blue. In total, 300 blood donor sera collected in 2018 (Gotland, Gävleborg, Skåne, Uppsala, Värmland, Västerbotten and Västra Götaland) or 2019 (Kronoberg) were analysed per region.



Ny seroprevalensstudie

TABLE 3

Calculated manifestation indices of tick-borne encephalitis, per region, Sweden, 2004–2019

Region	Notified TBE case incidence ^a	TBEV infection incidence ^b	TBE MI (%)
Gotland	4.0	50.0	8.0
Gävleborg	1.1	50.0	2.2
Kronoberg	1.2	50.0	2.3
Skåne	0.8	66.7	1.3
Stockholm	6.6	350.0	1.9
Uppsala	13.1	150.0	8.7
Värmland	2.4	150.0	1.6
Västerbotten	0.2	50.0	0.4
Västra Götaland	2.4	150.0	1.6
Mean	3.5	118.5	3.1

MI: manifestation index; NS1: non-structural protein 1; TBE: tick-borne encephalitis; TBEV: tick-borne encephalitis virus; WV: whole virus.

^a Annual notifications per 100,000 inhabitants 2004–2018. Data source: Public Health Agency of Sweden.

^b Infected (WV positive and NS1 positive) per 100,000 inhabitants and year; estimated duration of TBEV NS1 IgG: 20 years.

TBE hos immunsupprimerade

- Högre mortalitet
- Svårare diagnostik: långsammare antikroppsbildning, PCR viktigare
- Rituximabbehandlade patienter riskerar att bli svårt sjuka

Open Forum Infect Dis. 2017 Sep 26;4(4):ofx204. doi: 10.1093/ofid/ofx204. eCollection 2017 Fall.

Two Cases of Severe Tick-Borne Encephalitis in Rituximab-Treated Patients in Germany: Implications for Diagnosis and Prevention.

Steininger PA¹, Bobinger T², Dietrich W³, Lee DH², Knott M⁴, Bogdan C⁵, Korn K¹, Lang R⁵.

Author information

- 1 Institute of Clinical and Molecular Virology, University Hospital of Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany.
- 2 Department of Neurology, University Hospital of Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany.
- 3 Department of Neurology, Nuremberg Hospital South, Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU), Nürnberg, Germany.
- 4 Department of Neuroradiology, University Hospital of Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany.
- 5 Institute of Clinical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany.

Abstract

Rituximab (RTX) has become a standard therapy for certain B cell malignancies and autoimmune diseases. We report 2 RTX-treated patients who developed severe tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. The inability to generate new antibody responses renders RTX-treated patients susceptible to TBEV, impedes laboratory diagnosis, and necessitates preventive vaccination in endemic areas.

TBE hos immunsupprimerade

- Högre mortalitet
- Svårare diagnostik: långsammare antikropps bildning, PCR viktigare
- Transplanterade patienter: tre recipienter från en TBE-infekterad donator- alla avled

J Infect Dis. 2017 Mar 15;215(6):896-901. doi: 10.1093/infdis/jix040.

A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting.

Lipowski D¹, Popiel M², Perlejewski K², Nakamura S³, Bukowska-Osko I², Rzakiewicz E¹, Dzieciatkowski T⁴, Milecka A⁵, Wenski W⁶, Ciszek M⁷, Debska-Slizien A⁸, Ignacak E⁹, Cortes KC², Pawelczyk A², Horban A¹, Radkowski M², Laskus T².

Author information

Abstract

BACKGROUND: Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection has become a major health problem in Europe and is currently a common cause of viral brain infection in many countries. Encephalitis in transplant recipients, although rare, is becoming a recognized complication. Our study provides the first description of transmission of TBEV through transplantation of solid organs.

METHODS: Three patients who received solid organ transplants from a single donor (2 received kidney, and 1 received liver) developed encephalitis 17-49 days after transplantation and subsequently died. Blood and autopsy tissue samples were tested by next-generation sequencing (NGS) and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

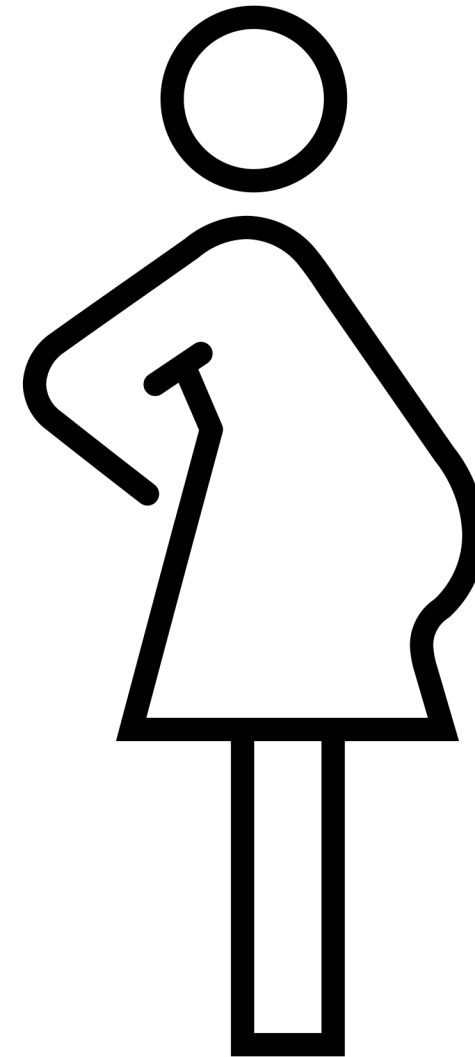
RESULTS: All 3 recipients were first analyzed in autopsy brain tissue samples and/or cerebrospinal fluid by NGS, which yielded 24-52 million sequences per sample and 9-988 matched TBEV sequences in each patient. The presence of TBEV was confirmed by RT-PCR in all recipients and in the donor, and direct sequencing of amplification products corroborated the presence of the same viral strain.

CONCLUSIONS: We demonstrated transmission of TBEV by transplantation of solid organs. In such a setting, TBEV infection may be fatal, probably due to pharmacological immunosuppression. Organ donors should be screened for TBEV when coming from or visiting endemic areas.

TBE hos gravida

- Andra flavivirusinfektioner kan ge graviditetskomplikationer
- Inga påvisade risker för barnen vid TBE hos mor
- Möjligen ökad risk för mer allvarlig sjukdom hos modern

- Mer data behövs!



TBE hos barn

- Små barn blir sällan svårt sjuka
- Mycket allvarlig TBE hos barn förekommer, även dödsfall
- Barn svarar väldigt bra på vaccination

TBE-behandling

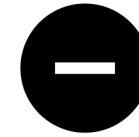
- Ingen specifik TBEV-behandling tillgänglig i Europa
- Kortison och anti-TBEV-immunoglobulin rekommenderas inte
- I framtiden: antiviral + immunmodulerande?



Kortison vid TBE- omtvistat!



- *Polsk studie*: 407/687 pat fick kortison, klinisk förbättring men kortisoneffekt gick inte att utvärdera
- Etablerad behandling vid hjärnödem och icke-infektiös myelit



- Inga randomiserade studier på TBE-patienter
- Risk för försämring pga ökad virusreplikation?
- *Litauisk studie*: 81/133 fick kortison, sämre utfall men svårvärderat
- *Thailändsk RCT* på JE-patienter: ingen statistisk skillnad

TBE-prognos



Associerat med sämre prognos:

- Hög ålder
- Allvarliga symtom i akutfasen
- Låga nivåer eller sent antikroppssvar
- Monofasisk sjukdom

En stor andel (26-46%) får restsymtom, som hos vissa kan kvarstå i många år.

Vanligast:

- trötthet/fatigue
- minnes- och koncentrationsstörningar
- balansrubbningar

Dödlighet: TBEV-EU: 1-2% , Far Eastern TBE: 20%??

TBE- prognos hos barn

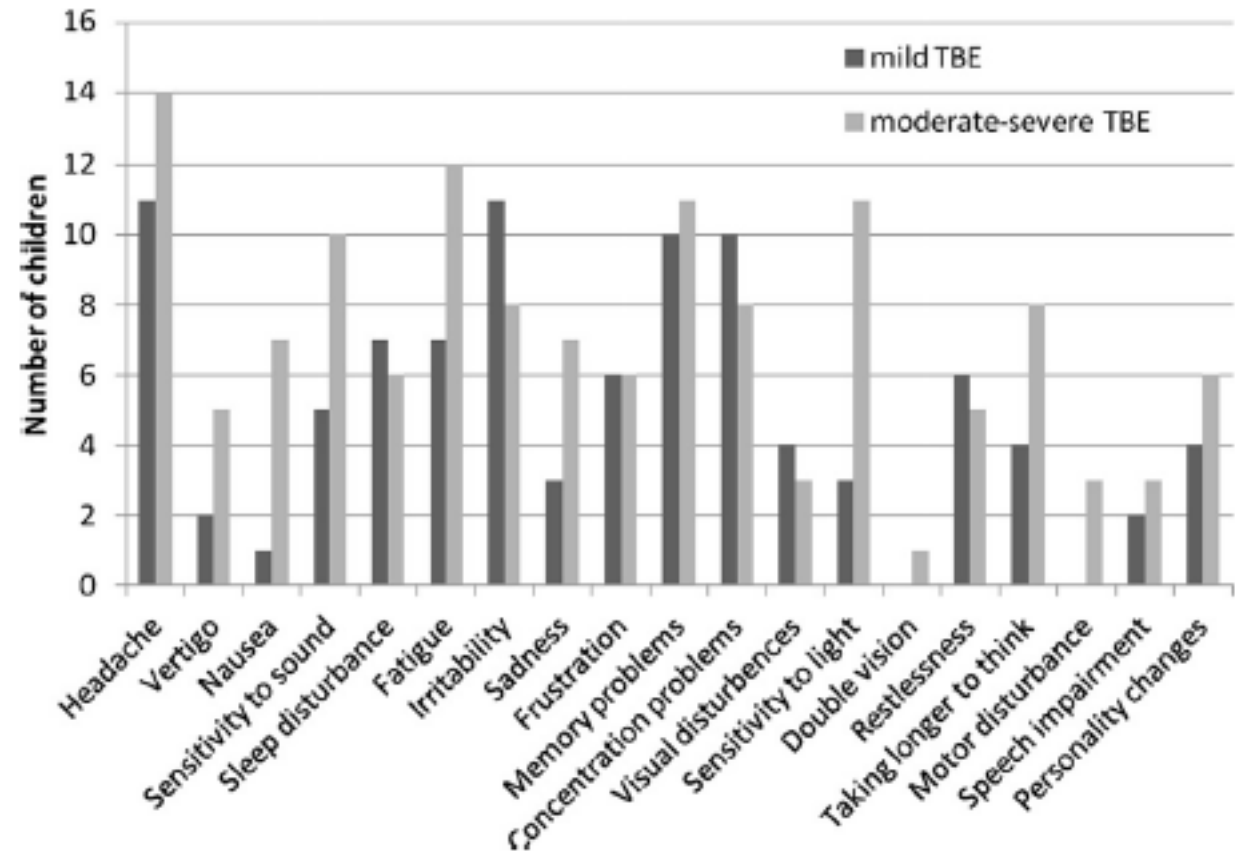
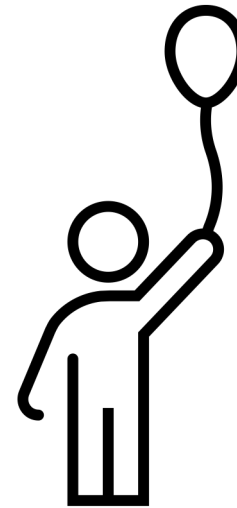


Figure 1. Persisting symptoms at follow-up 2-7 years post-TBE in 20 children with mild and 22 children with moderate-to-severe TBE.

Glädjande besked

TBE-vaccination ges nu avgiftsfritt till barn och unga boende i

- Sörmland
- Östergötland
- Uppsala
- Västmanland
- Örebro (subventionerat)



Take home messages

- Tänk på TBE! Utbredningen av viruset ökar och symtomen kan ibland vara diffusa.
- Restsymtom är vanliga och kontakt med neurorehab behövs ofta.
- Vaccinera mera! Och framför allt barnen.

