



Et nyt flavivirus er dukket op i baghaven

Christiansen, Claus Bohn; Fomsgaard, Anders; Bødker, Rene

Published in:
Dansk Selskab for Rejsemedicin

Publication date:
2010

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Christiansen, C. B., Fomsgaard, A., & Bødker, R. (2010). Et nyt flavivirus er dukket op i baghaven. Dansk Selskab for Rejsemedicin, 15, 3-6.

DTU Library

Technical Information Center of Denmark

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



Læs om:

- ▶ Et nyt flavivirus er dukket op i baghaven
- ▶ Vaccination mod Tick-Borne Encephalitis
- ▶ Transfusion-Related Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus

NYHEDSBREV

Dansk Selskab for Rejse medicin

Danish Society of Travel Medicine

15 April 2010

Redaktionsgrupperne

April

Speciallæge i almen medicin
Karin Stausholm, Birkerød

Speciallæge i almen medicin
Niels Jacob Nielsen, Rønne

Speciallæge i almen medicin
Peter Winge, Birkerød

Speciallæge lunge-, infektions-
og intern medicinske sygdomme
Torben Seefeldt, Århus

Overlæge dr.med. i infektionsmedicin
Eskild Petersen, Århus

Speciallæge i almen medicin
Lis Andersen

Sidsele Böcher Ph.D, SSI og
Speciallæge i infektions- og tropemedicin
Pascal Magnussen, DBL-Centre for Health
Research and Development, LIFE,
Københavns Universitet

August

Overlæge dr. med. Mads R. Buhl,
Mbu@sk.sks.aaa.dk,
Infektionsmedicinsk Afd. Q,
Skejby Sygehus,
Brendstrupgårdvej 100,
8200 Århus N.

Speciallæge i almen medicin
Anette Marboe,
Marboe@dadlnet.dk,
Kongensgade 18, 1,
6700 Esbjerg.

Reservelæge Steen Villumsen,
stv@ssi.dk,
Statens Serum Institut,
Afdeling for Bakteriologi,
Mykologi og Parasitologi,
Artillerivej 5, 2300 København S

Speciallæge i alm. medicin
Mogens Rishøj,
Mrn@dadlnet.dk,
Rejseklubben Ordstrupvej 60, 4. sal,
2920 Charlottenlund.

December

Overlæge, dr. med.
Carsten Schade Larsen
Infektionsmedicinsk afdeling Q
Skejby Sygehus
csr@sk.sks.aaa.dk

Overlæge, dr. med. Ida Gjørup
Medicinsk afdeling Q 107
KAS Herlev
idgj@herlevhosp.kbhamt.dk

Speciallæge i almen medicin
Claus Boss
Madvigsgade 3
3740 Svaneke
bornboss@dadlnet.dk

Speciallæger i almen medicin
Steffen og Lise Jarlov
Hovmosevej 5
3400 Hillerød
jarlov@dadlnet.dk

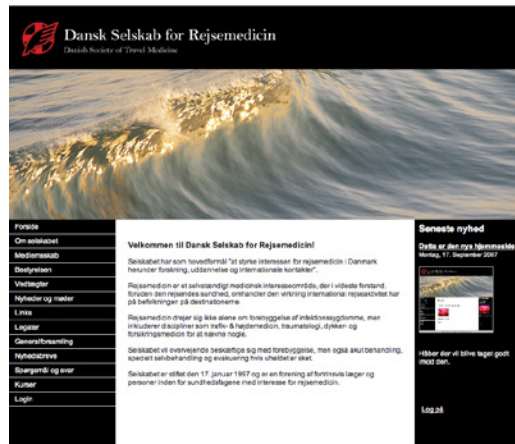
Medlemsinfo

Modtag nyhedsbrevet via e-mail

Alle medlemmer opfordres til at sende deres e-mail adresse til sekretær
Nina Christensen: nina@it.dk



Desuden opfordres alle medlemmer til jævnlige at logge ind på foreningens hjemmeside:
www.dansk-rejse medicin.dk



Den vil fremover være mere aktiv, og der vil være mulighed for at stille rejse medicinske spørgsmål
og forhåbentlig få kvalificeret svar på disse spørgsmål.

Debat & kommentarer

Er åben for alle medlemmers uensrettede meninger om næsten alt.

Det der gives udtryk for i debat og kommentarer er ikke nødvendigvis et udtryk for bestyrelsens
eller redaktørens mening og bringes på forfatterens eget ansvar. Bemærkninger fra læserne ved-
rørende emnet vil blive gengivet ordret i den følgende udgave hvis fremsendt til nina@it.dk inden
deadline.

Forsidefoto

Claus Bohn Christiansen

Deadline

Indlevering af stof til nyhedsbrevet er 14 dage før udgivelse.

Næste nyhedsbrev

Næste nummer af nyhedsbrevet udkommer 1.8.2010.

Grafisk tilrettelægning:

Anette Bonde · www.freelancegrafiker.dk

HUSK!

Næste nyhedsbrev udkommer 1.8.2010.
Artikler/debat/kommentarer kan sendes pr. e-mail til: nina@it.dk

Et nyt flavivirus er dukket op i baghaven!

✍️ Claus Bohn Christiansen¹, Anders Fomsgaard², Rene Bødker³

FLÅTBÅREN HJERNEBETÆNDELSE

Tick-borne encephalitis, TBE, eller centraleuropæisk hjernebetændelse blev beskrevet første gang i 1931, hvor Schneider havde bemærket en sæsonvariation i forekomsten af aseptisk meningoencephalitis i Østrig. I 1939 fandt russeren Zilber ud af at sygdommen blev overført med flåter. I 1947 fandt en anden russer Pavlovsky ud af der foregik en zoonotisk transmission mellem flåter og pattedyr.

TBE har været kendt på Bornholm siden 1950'erne hvor det blev påvist første gang i Danmark – beskrevet af Freundt i 1962. Der kunne påvises TBE-antistof i blod-

donorer (1,4%) og blandt skovarbejdere (30%).

I en periode glemte man sygdommen på Bornholm – der blev ikke sendt prøver til undersøgelse for TBE, men i starten af 2000 blev sygdommen genopdaget – og siden 2001 er der påvist 1-8 tilfælde om året af TBE erhvervet på Bornholm, svarende til en incidens på 4/100.000.

TBE-VIRUS TILHØRER FLAVIVIRUSFAMILIEN

TBE skyldes et flavivirus på engelsk benævnt Tick-borne encephalitis virus, TBEV. Der findes tre undertyper – europæisk

kaldet TBEV-eu, sibirisk TBEV-si og fjernøsten TBEV-fe.

Der forekommer ca. 3.000 tilfælde om året af TBE i Europa.

EPIDEMIOLOGI

TBEV-eu overføres med skovflåten (*Ixodes ricinus*) – dens vigtigste reservoir er små gnavere, mens mennesker og hjorte kan opfattes som tilfældige værter. TBEV-si og TBEV-fe overføres hovedsageligt med *Ixodes ricinus*, og taigaflåten (*Ixodes persulcatus*). En række andre blodsugende flåter kan også transmittere de tre TBEV-typer.



Foto: Claus Bohn Christiansen



Foto: Claus Bohn Christiansen

Smitten til mennesker er hyppigst i juni-juli og september-oktober p.g.a. flåtens livscyklus, men kan ske fra april til november.

Skovflåten er blind med kan lugte kuldioxid, og ammoniak, samt sanser temperatur og bevægelser.

Skovflåten gennemgår stadiene fra æg – larve – nymfe – voksen. Virus kan inficere alle stadier og kan også overføres transovarielt.

PATOGENESE OG PATOLOGI

Den mest almindelige smitte sker med flåtbid, men TBEV kan også overføres med upasteuriseret mælk. Replikationen af virus vil starte lokalt ved bidstedet og fortsætte i lymfeknuderne. Efterfølgende føres virus med blodbanen til hjernen. Fra patienter med letalt forløb kan der påvises diffus infiltration med lymfocytter og leukocytter i meninges. Der kan ses mikroskopiske læsioner i alle dele af central nerve systemet, men specielt i medulla oblongata, pons, cerebellum, hjerne-stammen, basal ganglierne, thalamus, og spinalkanalen. Læsionerne er lokaliseret til den grå substans og består af lymfocytære perivaskulære infiltrationer med akkumulering af gliaceller, nekrose af nerveceller og neuronophagia. Der ses ofte infiltration i purkinjecellerne i cerebellum og i det anteriore horn i spinalkanalen.

Forandringer i cerebrale cortex ses langt overvejende i det motoriske område med degeneration og nekrose af de pyramidale celler og med akkumulering af lymfocytter og proliferation af gliaceller.

KLINISK FORLØB

Ikke alle patienter med TBE kan berette om et flåtbid – og kun ca. 1/3 af dem der får et bid af en TBEV-inficeret flåt udvikler symptomgivende sygdom. Inkubationstiden kan være kort – ned til fire dage – det mest almindelige er 7 – 10 dage – men det kan tage op til 28 dage før der kommer symptomer. Mænd udvikler TBE dobbelt så hyppigt som kvinder.

Der ses ofte et bifasisk forløb, men 25% af patienter med TBE debuterer med meningitis eller encephalitis. I den første fase ses influenzalignende symptomer med let feber, hovedpine, opkastning, træthed, muskel- og ledsmerter. Denne fase varer fra 2-7 dage og feberen er kun let forhøjet – op til 39°C. Paraklinisk kan der være trombopeni, leukopeni og forhøjede leverenzzymer.

Herefter er der hos de patienter der progredierer til den mere alvorlige form en asymptomatisk periode der varer 2 – 10 dage hvorefter 50% udvikler meningitis, 40% meningoencephalitis og 10% meningoencephalomyelitis.

Alle patienter har pleocytose i spinalvæ-

skan. Patienter med meningitis har høj feber, hovedpine, kvalme, opkastning og svimmelhed. Der kan være nakke-rygstivhed.

Patienter med encephalitis fremviser påvirkning af bevidsthedsniveauet med træthed, og evt. coma. Der kan være rastløshed og hyperkinesi af ansigtsmuskulaturen eller armene og benene – mere hyppigt er ataxi af armene eller benene. Der kan udvikles delir eller psykose.

Den sværeste form er meningoencephalomyelitis hvor der kan ses parese af lemmer hyppigst af armene og der er svære muskelsmerter. I sjældne tilfælde udvikles myelitis evt. som eneste alvorlige symptom.

Børn bliver mindre syge af TBE end voksne og ældre. Hos børn op til 15 år vil ca. 2/3 udvikle meningitis, mens 1/3 vil udvikle encephalitis. I aldersgruppen over 60 år vil lidt mere end 50% udvikle encephalitis, mens kun 10-20% vil udvikle meningitis – resten vil udvikle myelitis.

Der ses ofte sequelae fx med neuropsykiatriske mén.

DIAGNOSTIK

Virus kan i mange tilfælde påvises i blod i den første fase af det bifasiske forløb med PCR. I anden fase er det derimod sjældent muligt at påvise TBEV, hverken i blod eller i spinalvæsken. I blodprøven kan påvises IgM og IgG. Spinalvæsken kan indeholde specifikke antistoffer, men ikke altid. Diagnosen vil kunne konfirmeres med opfølgende blodprøve 6-8 uger efter flåtbid der indeholder neutraliserende antistoffer rettet mod TBEV. Der kan ses krydsreaktion med antistoffer efter vaccination mod andre flavivirus som japansk hjernebetændelse og gul feber, men det vil mest være af IgG-typen. Også her kan TBE-antistof neutralisationstesten være nødvendig.

TO TILFÆLDE I TOKKEKØB HEGN

Pt. 1 går til egen læge i juli 2009 med feber, led- og muskelsmerter samt influenzalignende symptomer. Der tages blodprøve til undersøgelse for parvovirus B19 og borrelia. Der blev ikke påvist akut infektion og symptomerne svandt igen. Efter en uge debut med høj feber og hovedpine – indlægges på hospital og lumbalpunkteres. Spinalvæsken viser let forhøjet cellletal, overvejende mononukleære celler,



Foto: Claus Bohn Christiansen

let forhøjet CSV-protein og normalt CSV-glucose. Der kommer negative resultater for HSV-, VZV- og Enterovirus PCR samt Borrelia IgM intrathekaltest men svag pos IgG intrathekaltest. Behandles for borrelia i 2 uger.

Tilstanden forværres og pt. 1 overflyttes til et andet hospital. Han har meget kraftig hovedpine og kan ikke spise eller drikke. Udskrives i bedring efter 10 dages indlæggelse.

Undervejs i forløbet beder Claus Bohn Christiansen (CBC) kollegerne på Statens Serum Institut Virologisk afd. om at undersøge for TBEV, da pt. 1 er en af CBC's bekendte og derfor vidste at pt. 1 arbejdede som skovarbejder og også boede i skoven. I starten efter udskrivelsen var pt.1 generet af svimmelhed og træthed, men han fik det gradvist bedre og kunne genoptage arbejdet efter 1 måned.

CBC fik resultaterne af TBEV-analyserne og både IgM og IgG var positiv i blod - CBC talte med pt.1 og fortalte ham at han var overbevidst om at der var tale om TBEV-infektion, men vi skulle være helt sikre, så der skulle laves udvidede undersøgelser.

Resultaterne indløb og de var ikke oplyftende - spinalvæsken var negativ for

TBEV med PCR og der var ingen specifikke antistoffer. Anders Fomsgaard sendte resterende prøvemateriale til medlemmer af ENVID på Robert Koch Institut i Berlin - og vi var nødt til at vente.

Pt.1 fortalte CBC at han havde hørt om et lignende tilfælde året før hvor det heller ikke var lykkedes at finde en diagnose. Det lykkedes CBC at få fat på "pt. 2" gennem hans tidligere arbejdsplads.

Pt. 2 arbejdede i en skovbørnehave som pædagogmedhjælper. Får flere flåtbid i 2008 sæsonen - op til to om ugen. Bliver efter kort tid med feber og influenzalignende symptomer indlagt i oktober 2008. Har udviklet høj feber og hovedpine. Der udføres lumbalpunktur og udføres borrelia intrathekal test, HSV, VZV og enterovirus - samt almindelige dyrkning - alle analyser er negative.

Pt. 2 udskrives efter 10 dages indlæggelse. Pt. 2 er ret medtaget af sygdommen og kan ikke fortage sig særligt meget i de første måneder efter udskrivelsen - er meget træt, og har nedsat kraft i højre arm. CBC beder igen kollegerne på Statens Serum Institut virologisk afd. om at analysere de tidligere indsendte prøver for TBEV efter at have indhentet tilladelse fra pt. 2.

Pt. 2 har også TBEV-IgM og -IgG i sin blodprøve fra oktober 2008. Det er ikke muligt at påvise TBEV eller specifikke antistoffer i spinalvæsken. Igen må prøverne sendes til Robert Koch Institut i Berlin. På begge patienter tages opfølgende blodprøver der også sendes til Robert Koch Institut.

Da det ikke var muligt at påvise TBEV i prøverne fra de to patienter foreslog Anders Fomsgaard fra SSI at vi skulle lede efter virus i skovflåter (*Ixodes ricinus*) og kontaktede Rene Bødker fra Veterinærinstituttet på DTU.

CBC taler med pt. 1 der oplyser at han i ugen op til at han blev syg havde holdt ferie og fået fire flåtbid i sin egen have - det var en stor fordel at vi ikke skulle undersøge et større skovområde.

Rene Bødker indsamlede skovflåter d. 20. august fra fire lokaliteter og umiddelbart omkring haven og sorterede dem i pools af nymfer, voksne hanner og hunner. Tætheden af flåter var størst i en 4 meter bred bræmme af højt græs mellem havens slæde græsplæne og skovbrynet. Anders Fomsgaard kørte en TBEV-PCR på alle pools og kun én pool med nymfer var positiv. Indsamlingen blev gentaget 16. september. Denne gang blev to pools af

hver 10 nymfer fundet positive for TBEV ud af pools med sammenlagt 270 nymfer, 29 voksne flåter. Fra samme periode blev undersøgt 219 larver, 63 nymfer og 2 hanner fra tre områder i Dyrehaven uden der blev fundet TBEV.

Næsten samtidigt indløb confirmerende nyheder fra Robert Koch Institutet. Der var påvist neutraliserende TBEV-antistof i opfølgende prøver – først fra pt. 2 og efterfølgende også fra pt. 1.

Så var sagen klar – der var TBE-virus i skovflåter i Tokkekøb Hegn – to patienter var blevet alvorligt syge og havde udviklet Tick-borne encephalitis – gad vide hvor mange der har haft et mildt forløb ?

Anders Fomsgaard undersøgte efterfølgende 200 blodprøver og spinalvæsker fra patienter i Nordsjælland mistænkt for borrelia. Prøverne var fra sommer og sensommer i perioden 2007-09. Der blev kun fundet ét enkelt tilfælde af TBE – og patienten havde været på Bornholm. Dette tyder ikke på udbredt TBE udenfor Bornholm og Tokkekøb Hegn, men det er vigtigt at følge udviklingen og at være opmærksom på denne sygdoms spredning.

REFERENCER OG SUPPLERENDE LÆSNING:

- 1) Freundt EA. The incidence of antibodies to the Russian Spring-Summer encephalitis complex og viruses in man and animals on Bornholm. Acta Pathol Microbiol Scand 1962 suppl 154:334-6
- 2) Freundt EA: Endemic occurrence in Bornholm of Central European virus meningo-encephalitis transmitted by ticks. Ugeskr Læger 1963;125:1098-104.
- 3) Laursen K, Knudsen JD: Tick-borne encephalitis: A retrospective study of clinical cases in Bornholm, Denmark. Scand J Infect Dis 2003;35:354-7
- 4) Lindquist L, Vapalahti O: Tick-borne encephalitis. Lancet 2008, 371:1861-71
- 5) Kaiser R. Tick-borne encephalitis. Infect Dis Clin North Am 2008, 22:561-75
- 6) Kristensen K. TBE in Denmark – in particular on Bornholm. Int J Microbiol 2002, suppl 33;62-3

¹ Klinisk mikrobiologisk afd., Rigshospitalet

² Virologisk afd, Statens Serum Institut

³ Epidemiolog, Veterinærinstituttet, DTU

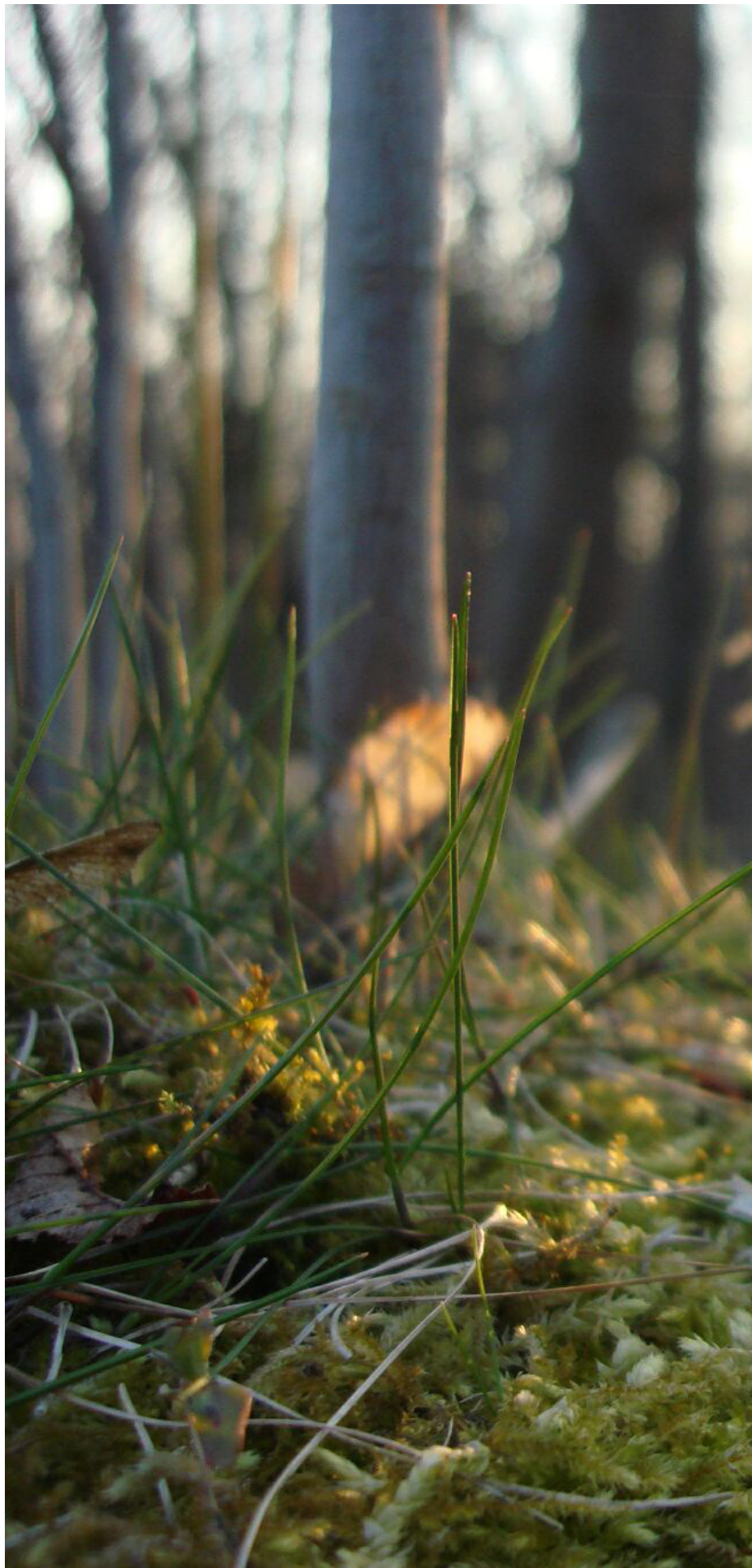


Foto: Claus Bohn Christiansen

Vaccination mod Tick-Borne Encephalitis

✍ Kåre Mølbak, Statens Serum Institut, Epidemiologisk afd.

Tick-Borne Encephalitis forårsages af et flavivirus (TBE-virus) og overføres ved bid af skovflåt inden for få minutter og undtagelsesvist gennem upasteuriseret mælk. Sygdommen forekommer i dele af Skandinavien, Vest- og Central Europa, Rusland og dele af Asien, Figur 1. Der er flere typer af TBE-virus, og den fjernøstlige type (type 1) giver mere alvorlig sygdom end den centraleuropæiske (type 2). Blandt kliniske tilfælde forårsaget af den fjernøstlige type kan op til 50% udvikle neurologiske symptomer, og dødeligheden kan være 20%. I modsætning hertil er dødeligheden 1-2% som følge af den centraleuropæiske type (1).

I Europa er der to vacciner, der er markedsført til anvendelse mod TBE: Encepur (Novartis) og TicoVac (Baxter). Det aktive antigen er hel dræbt virus, inaktiveret med formaldehyd, og begge vacciner indeholder aluminiumsalt som adjuvans (hjelpestof). Virus er dyrket i cellelinjer fra kyllinger (2).

De to vacciner findes i voksen og børnedosis. Statens Serum Institut lagerfører i øjeblikket TicoVac 0,5 ml til personer over 16 år og TicoVac Junior 0,25 ml til børn mellem 1 og 16 år. Beskyttelsen er anslået til at være omkring 90% efter to vaccinationer, og > 95% efter en endt vaccinationsserie på tre doser. Såfremt man ønsker en beskyttelse ud over ca. tre år, bør den primære vaccinationsserie følges op med revaccinationer. I en nylig undersøgelse af effekt efter 5 eller 6 års booster blev det fundet beskyttende antistofniveau i 86-96% af vaccinerede; beskyttelsen var dårligst hos de ældre (3). Fra Sverige er nyligt publiceret en case-serie af 27 patienter med vaccinationssvigt, og 70% af disse var over 50 år gamle (4).

I Østrig, som er højendemisk, har et intensivt vaccinationsprogram resulteret i et fald af det årlige antal tilfælde fra omkring 700 tilfælde til 60 tilfælde (2).

Ved serologisk testning kan krydsreaktivitet med præ-eksisterende antistoffer som følge af naturlig udsættelse eller tidligere vaccination mod andre flavivira (f.eks. japansk encephalitis, gul feber, Dengue virus) give falsk positive resultater.

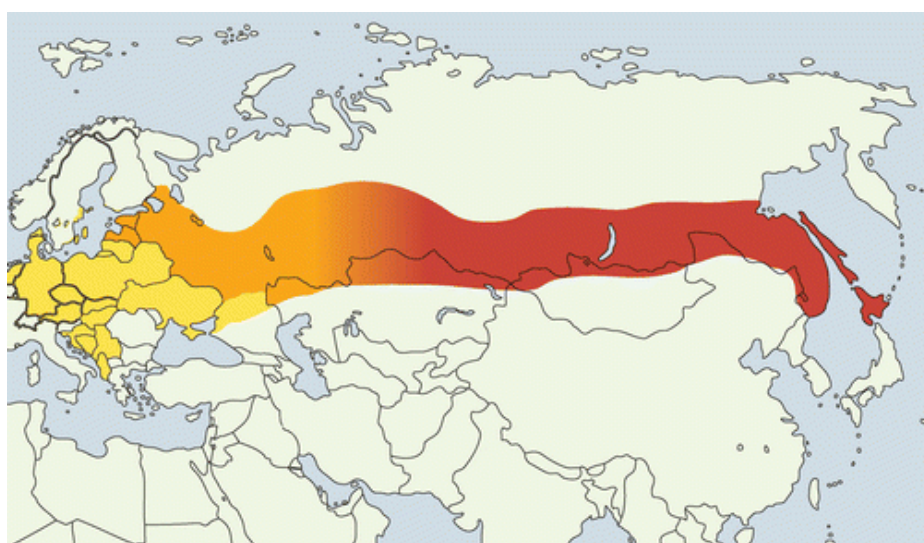
Samlet må konkluderes, at der findes sikre og effektive vacciner, men at vaccinationer sjældent giver 100% garanti for forebyggelse. Det gælder også TBE-vacciner, hvor vaccinationssvigt især forekommer blandt de ældre, der er i størst risiko for alvorlig sygdom. Dermed overflødiggør vaccination ikke de almene råd om at forebygge flåtbid og så hurtigt som muligt fjerne flåter fra tøj og krop. Det er

desuden vigtigt i en rådgivningssituation at oplyse om behovet for regelmæssige revaccinationer.

KONTRAINDIKATIONER

Vaccine skal ikke gives til personer, der har overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjelpestofferne eller restsstoffer fra fremstillingen (formaldehyd, neomycin, gentamicin, protaminsulfat). Alvorlig overfølsomhed overfor æg- og hønsseproteiner (anafylaktisk reaktion efter oral indtagelse af æggeprotein) er også en kontraindikation. I tilfælde af en akut feberinfektion bør TBE-vaccination udsættes.

Der er ikke relevante data vedr. vaccination af gravide, så derfor bør vaccine kun gives til gravide på en tvingende indikation.



Figur 1. Forekomst af tick-borne encephalitis virus. Det gule område indikerer den centraleuropæiske type, mens det røde den fjernøstlige type. I det orange kan begge typer forekomme. Fra Rendi-Wagner, 2008 (2).

VACCINATIONSRÅD I DANMARK

Vaccination kan overvejes til personer, der er fastboende eller har fast sommerresidens i områder, hvor TBE findes, og som jævnligt færdes uden for stier i skov og krat. Hvis der er tale om en adfærd med særlig stor smitterisiko, fx skovarbejde, eller hvor skoven er det faste tilholdssted for leg, sport eller hobbyaktiviteter, kan vaccination også overvejes. For praktiske formål kan man vælge kun at vaccinere fra 7 år og opefter, hvor TBE-vaccination i øvrigt skønnes indiceret. For fx skovbørnehaver i områder hvor det vides, at TBE er endemisk, kan man vælge at tilbyde vaccinen til medarbejdere, mens børnene ikke behøver at blive vaccineret.

Korttidssturer til Bornholm med nogle ugers ophold foreslås almindeligvis ikke vaccineret. Dette gælder fx ved almindelige lejrskoleophold.

Bivirkninger til vaccinen i form af feber er hyppigere hos mindre børn, og risikoen for alvorlig TBE-infektion er meget lille. For børn over 1 år og voksne vil der sjældent være grund til at fraråde vaccinen, såfremt der foreligger et udtalt ønske om vaccination.

BØR SJÆLLÆNDERE VACCINERES?

På trods af, at TBE-virus i 2009 blev påvist i Tokkekøb hegnet ved Allerød i Nordsjælland, vurderes Bornholm stadig som det vigtigste område for TBE i Danmark. Det er uvist, om virus har etableret sig permanent i Nordsjælland. Mange faktorer spiller en rolle i dette. Dynamikken mellem og antallet af inficerede flåter og deres værter (fx gnavere og rådyr), modtageligheden blandt de eksponerede værter, klimatiske forhold samt dyr og menneskers adfærd er alle faktorer af betydning. Derfor er det kun gennem fremtidig overvågning og undersøgelser, at det kan afklares, om der på Sjælland vil blive et permanent TBE-fokus, og om dette eventuelt vil brede sig, eller om virus ikke vil få "succes" med at etablere sig på Sjælland. Den kolde vinter 2009/10 har ikke givet gunstige vilkår (set fra virus' synspunkt) for at opretholde et smittetryk.

Det betyder, at evt. tilbud om vaccination af sjællandske skovarbejdere, jægere med videre mest sker ud fra et forsigtighedsprincip end ud fra en konkret viden om fortsat risiko for smitte. Der er på nuværende tidspunkt ingen viden, der støtter mere udbredt vaccination af skovbrugere på Sjælland (uden for Tokkekøb hegnet) eller andre lokaliteter udenfor Bornholm.

VACCINATIONSRÅD VED UDLANDSREJSE

Rådgivning i forhold til udlandsrejse afhænger naturligvis af den geografiske destination, men også årstid for rejse, varighed af ophold og den forventede udsættelse for flåter. Risikoen er størst i forbindelse med ophold i mindst tre-fire uger i skov og krat i højendemiske områder. Aktiv ferie som vandreture uden for stier, orienteringsløb, jagt, camping i skov, bær- eller svampeplukning indebærer en øget udsættelse for smitte. For jægere, ornitologer, orienteringsløbere og så videre, der ofte rejser til endemiske områder i fx Baltikum, Østrig og Tjekkiet kan det være en god ide at være vaccineret. Det begynder at blive populært at afholde aktiv ferie i dele af Østeuropa og Rusland hvor de fjernøstlige eller sibiriske varianter af TBE findes, og da disse er mere virulente end den centraleuropæiske bør tærsklen for at tilbyde vaccination være lavere her.

Det skal understreges, at forekomsten af TBE-virus i de endemiske områder kan være meget ujævn fra egn til egn, og at det er en god ide at søge informationer inden planlægning af et længere ophold som indebærer brug af naturen udenfor veje og stier. Åland er fx et kendt område med høj incidens. I Sverige er det især området omkring Mälaren, Stockholms skærgård og visse andre områder langs den sydlige østkyst som er endemiske (5). I Norge er der konstateret TBE i de kystnære kommuner i Syd Norge, og der anbefales nu vaccinationer til personer, som færdes meget i skov og mark i disse bestemte lokaliteter, og som erfaringsmæssigt hyppigt bliver bidt af flåter (6).

VACCINATIONSFORLØB

Statens Serum Institut lagerfører i øjeblikket to vacciner mod TBE: TicoVac® 0,5 ml til personer over 16 år og TicoVac® Junior 0,25 ml til børn mellem 1 og 16 år. Alternativ mulighed er Encepur® adult 0,5 ml til personer over 11 år og Encepur® children til børn mellem 1 og 11 år.

Der gives i alt tre doser med et anbefalet interval på 1 til 3 mdr. mellem første og anden dosis. Hvis der er behov for at opnå et hurtigt immunsvær, kan anden dosis TicoVac gives to uger efter første dosis. Tredje dosis er en booster, som gives mellem 5 og 12 måneder efter anden vaccination. For Encepur kan hurtigt immunsvær opnås ved tre doser: 0, 7 og 21 dage.

For at opnå immunitet inden skovflåtsæsonen starter, bør første og anden dosis helst gives i vintermånederne og tredje dosis inden næste sæson. Løbende revaccinationer bør gives med 3-5 års intervaller, se produktresumé på www.ssi.dk (7)

1. Heyman DL. Control of communicable diseases manual, 19th ed. Washington 2008: American Public Health Association
2. Rendi-Wagner P. Advances in vaccination against tick-borne encephalitis. Expert Rev Vaccines 2008;7:589-596
3. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Laaber B, Wiedermann U, Kollaritsch H. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. Vaccine. 2009;27:7027-30. .
4. Andersson CR, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Günther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2010;28:2827-31.
5. <http://www.smittskyddsinstytutet.se/sjukdomar/tbe/>
6. Nye anbefalinger for bruk av vaksiner mot skogflåttencefalitt. Folkehelseinstituttet MSIS-rapport 2010; 38: 6. <http://www.fhi.no/dav/23ab01d64c.pdf>
7. <http://ssi.dk/sw1587.asp>

Transfusion-Related Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus — California, 2009

In the United States, yellow fever (YF) vaccination is recommended for travelers and active duty military members visiting endemic areas of sub-Saharan Africa and Central/South America (1,2). The American Red Cross recommends that recipients of YF vaccine defer blood product donation for 2 weeks because of the theoretical risk for transmission from a viremic donor (3). On April 10, 2009, a hospital blood bank supervisor learned that, on March 27, blood products had been collected from 89 U.S. active duty trainees who had received YF vaccine 4 days before donation. This report summarizes the subsequent investigation by the hospital and CDC to identify lapses in donor deferral and to determine whether transfusion-related transmission of YF vaccine virus occurred. The investigation found that a recent change in the timing of trainee vaccination had occurred and that vaccinees had not reported recent YF vaccination status at time of donation. Despite a prompt recall, six units of blood products were transfused into five patients. No clinical evidence or laboratory abnormalities consistent with a serious adverse reaction were identified in four recipients within the first month after transfusion; the fifth patient, who had prostate cancer and end-stage, transfusion-dependent, B-cell lymphoma, died while in hospice care. Three of the four surviving patients had evidence of serologic response to YF vaccine virus. This report provides evidence that transfusion-related transmission of YF vaccine virus can occur and underscores the need for careful screening and deferral of recently vaccinated blood donors.

On April 10, 2009, during a routine record review in connection with a subsequent blood drive, the blood bank supervisor learned of a breach in the deferral protocol for blood products collected from trainees. Further investigation revealed that the blood obtained in the previous drive was from trainees who had been vaccinated with YF vaccine 4 days before the drive. All of those blood products already had been processed and incorporated into the inventory at the hospital's blood bank. The blood bank supervisor reviewed blood bank records and identified 87 whole blood units and three apheresis platelet units obtained from the recently vaccinated trainees. Blood products

that had been released for transfusion were tracked forward to identify the patients who had received the implicated blood products. Remaining unused blood products were identified and destroyed.

During April 20–30, investigators reviewed inpatient and outpatient records of patients who received the potentially infected blood products. A data collection tool was developed to capture demographic information, underlying medical conditions, blood product received, and information on previous YF vaccine doses. Because YF vaccine has been recognized to cause serious adverse events in persons who are immunocompromised or aged >60 years (1), information was collected on potential adverse events (e.g., fever, meningismus, mental status changes, elevated transaminases, or multisystem organ failure) that might have occurred during the 1 month after receipt of the blood products. All blood product recipients were notified in writing of the potential exposure to YF vaccine virus, and serum samples from the recipients were tested by enzyme-linked immunosorbent assay for immunoglobulin M (IgM) antibodies against YF virus (YFV). Samples testing positive for YFV-specific IgM antibodies were evaluated using the plaque reduction neutralization test, with a 90% cutoff value for neutralizing antibody titers against YFV (the standard evaluation at CDC for determining serologic response to YF vaccine virus). Additional testing for West Nile virus and St. Louis encephalitis virus IgM and IgG antibodies was performed using enzyme immunoassays to evaluate for possible cross-reactive flaviviral antibodies.

Blood Product Recipients

During March 31–April 9, five patients had received six blood products (three platelets, two fresh frozen plasmas, and one packed red cell unit) from six of the trainees. These six trainees had no previous history of vaccination or travel history consistent with exposure to wild-type YFV. In the month after the transfusion, one blood product recipient had died. The decedent was a man aged 82 years who was in hospice care for terminal prostate cancer and end-stage, transfusion-dependent, B-cell lymphoma. He died 20 days after receiving one of the implicated

platelet units. No autopsy was performed, and no pre-mortem blood specimens were available for testing. The other four recipients of blood products had no documented laboratory abnormalities or symptoms attributable to YF vaccine (Table).

Residual blood products from the six transfusions had been discarded. Testing for pretransfusion serologic status of the blood product recipients could not be performed because banked sera were not available. However, serum samples drawn 26–37 days posttransfusion indicated that three of the four recipients had YFV-IgM antibodies confirmed by plaque reduction neutralization test. Testing for cross-reactive flaviviral infection by IgM and IgG antibodies was negative for all four recipients. Testing by reverse transcription–polymerase chain reaction or culture for the presence of YF vaccine virus in the surviving recipients was not performed because samples were obtained when viremia would no longer be expected if transfusion-related transmission had occurred. The patient without YFV-specific antibodies was a premature infant who received multiple aliquots of red blood cells from one donor. Of the three recipients demonstrating YFV-IgM antibodies, two had been previously vaccinated with YF vaccine at least 20 years earlier. A booster response was identified in these two previously vaccinated donor recipients by the presence

of YFV-IgM antibodies and high neutralizing antibody titers (160 and 40,960, respectively).

Public Health Response

A review of records associated with the blood product donations confirmed that, in accordance with standard blood bank screening procedures, each trainee had been questioned regarding recent vaccinations on the day of donation. However, none reported having received YF vaccine 4 days earlier. To prevent a similar event in the future, personnel at the military training center now provides the blood bank with immunization records of all trainees at least 1 week before the blood drive, and just before donation, staff members ask each donor individually about his or her vaccination history.

Reported by

E Lederman, MD, T Warkentien, MD, M Bavaro, MD, J Arnold, MD, D DeRienzo, MD, US Navy. JE Staples, MD, M Fischer, MD, JJ Laven, OL Kosoy, RS Lanciotti, PhD, Div of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC.

Editorial Note

This investigation documents, for the first time, serologic evidence for transmission of YF vaccine

TABLE. Selected characteristics, clinical outcomes, and laboratory findings of five patients exposed to blood products from donors recently vaccinated with yellow fever vaccine — California, 2009*

Age	Sex	Previous yellow fever vaccine (year)	Blood product received (quantity)	Underlying medical conditions	Symptoms and laboratory abnormalities [†]	Serologic evaluation	
						Yellow fever virus IgM ELISA / PRNT [§]	No. of days post-transfusion
Premature infant (24 wks estimated gestational age) [¶]	Female	No	Irradiated red blood cells (4 aliquots; 30 cc total)	Prematurity, intraventricular hemorrhage	None	Negative / Not done	37
6 yrs	Male	No	Irradiated platelets (1 unit)	Wilm's tumor (relapsed), recent chemotherapy	None	Positive / 160	36
66 yrs	Male	Yes (1964)	Platelets (1 unit)	Kidney/liver transplant (2005), diabetes, history of alcohol abuse	None	Positive / 160	33
58 yrs	Male	Yes (1975, 1986)	Fresh frozen plasma (2 units)	Chronic renal insufficiency, peritoneal and pulmonary tuberculosis, psoriasis (received infliximab >2 mos before)	None	Positive / 40,960	26
82 yrs	Male	Yes (1959, 1965)	Irradiated platelets (1 unit)	Diffuse large B cell lymphoma s/p chemotherapy and radiation treatment, prostate carcinoma	Deceased**	Premortem specimen not available for testing	—

* Based on electronic medical record review.

[†] In the 30 days after blood product transfusion (e.g., fever, rigors, headache, meningismus, paralysis, and mental status changes, and abnormalities in white blood cell count, transaminases, or cerebral spinal fluid [if clinically indicated]).

[§] Immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay result and plaque reduction neutralization test titer.

[¶] Received blood products during days 2, 4, 6, and 9 of life.

** Patient was discharged to inpatient hospice for underlying malignancy and died 20 days after receiving blood products. An autopsy was not performed.

What is already known on this topic?

Blood donor centers temporarily defer donation from persons receiving live virus vaccines because of a theoretical risk for viral transmission to the blood product recipient.

What is added by this report?

Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus is documented for the first time.

What are the implications for public health practice?

Blood donation centers should identify recipients of live virus vaccines to recommend the appropriate timeframe for deferral, which varies depending upon the timeframe for expected postvaccination viremia.

virus through infected blood products. Before this report, the risk for transmitting YF vaccine virus through blood products was only theoretical. From this investigation, various blood products, including irradiated platelets, appear capable of transmitting the YF vaccine virus. Although irradiation can minimize transfusion-associated graft-versus-host disease, the dose is inadequate to kill YF vaccine virus (A. Barrett, University of Texas Medical Branch, personal communication, 2009).

Of the four surviving blood product recipients, three had YFV-IgM and neutralizing antibodies. The one surviving recipient who did not have serologic evidence of exposures was a preterm infant. Two potential reasons for the lack of detectable levels of YFV-IgM antibodies in the preterm infant are the infant's immune system was not mature enough to mount an adequate immune response and lower levels of YF vaccine virus were present in red blood cells compared with other serum-containing products. Despite evidence of transmission of YF vaccine virus, no adverse events attributable to the transfused virus were identified in the blood recipients. In addition, these blood recipients were not ideal candidates for YF vaccination because of age or compromised immune status.

Persons receiving their first dose of YF vaccine often will develop a low-level viremia within 3–7 days after vaccination that persists for 1–3 days (4). As neutralizing antibody develops, viremia resolves. Neutralizing antibody develops in 90% of recipients within 10 days of vaccination and in 99% of recipients within 30 days (5). Immunity lasts for at least 10 years (1). Persons receiving subsequent doses typically do not develop viremia but might have an elevation in

IgM antibodies if several years have passed since their last vaccination (6). YFV-IgM antibodies detected in the recipients might represent passive immunization (i.e., transfer of antibodies formed in the donor) rather than transmission of vaccine virus via blood product. However, this explanation is unlikely because all the donors were primary vaccine recipients, and they would be expected to have viremia with low or nonexistent levels of IgM antibodies at 4 days post-vaccination, when the blood donation occurred (7,8). Detection of YF vaccine virus in the original blood products or acute sera from recipients could have confirmed vaccine virus transmission, but samples were unavailable to perform such testing. Two of the three recipients with positive YFV-IgM antibody titers had been vaccinated previously with YF vaccine more than 20 years earlier likely had an anamnestic response to the vaccine virus in the blood products. This immunologic response is consistent with reports that YFV-IgM antibodies can reform after a booster dose of the vaccine, particularly with longer time between vaccinations (6,8).

Transfusion-related transmission of attenuated YF vaccine virus is preventable. Health-care providers should inform persons receiving live vaccines about the temporary deferral for blood donation. Providing additional checks and balances is especially important when blood product donors receive several vaccinations within a short period (e.g., in the case of active duty military personnel or travelers). If feasible, occupational health personnel at military training facilities should collaborate with the organizers of blood drives targeting military trainees to coordinate a minimum 2-week interval separating receipt of live vaccines and collection of blood products. All potential blood donors should be individually screened for a recent history of receipt of vaccines containing live virus during the month before donation, and temporary deferment should be based upon the expected post-vaccination period of viremia. Most temporary deferments due to receipt of live vaccines are 2 weeks; however, recipients of measles, mumps, and rubella vaccines and varicella vaccines should be deferred for 4 weeks because of the theoretical risk for prolonged viremia.

References

1. CDC. Yellow fever. In: CDC health information for international travel 2010. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2009. Available at <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/yellow-fever.aspx>. Accessed January 14, 2010.
2. Grabenstein JD, Pittman PR, Greenwood JT, Engler RJM. Immunization to protect the US armed forces: heritage, current practice, and prospects. *Epidemiol Rec* 2006;28:3–26.
3. American Red Cross. Donating blood: eligibility requirements. Available at <http://www.redcrossblood.org/donating-blood/eligibility-requirements/eligibility-criteria-alphabetical-listing>. Accessed January 14, 2010.
4. Monath TP, McCarthy K, Bedford P, et al. Clinical proof of principle for ChimeriVax™: **recombinant live, attenuated vaccines** against flavivirus infections. *Vaccine* 2002;20:1004–18.
5. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007;44:850–6.
6. Reinhardt B, Jaspert R, Niedrig M, Kostner C, L'age-Stehr J. Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: a model of human flavivirus infection. *J Med Virol* 1998;56:159–67.
7. Monath TP. Neutralizing antibody responses in the major immunoglobulin classes to yellow fever 17D vaccination of humans. *Am J Epidemiol* 1971;93:122–9.
8. Bennevie-Nielsen V, Heron I, Monath TP, Calisher. Lymphocytic 2', 5' oligoadenylate synthetase activity increases prior to the appearance of neutralizing antibodies and immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies after primary and secondary immunization with yellow fever vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995;2:302–6.