

Svår TBE med resttillstånd kan drabba även yngre barn

Vaccinationsråd till barn bör individualiseras, grad av exponering avgörande

INGA FRÖDING, ST-läkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetslaboratoriet, Hud-dinge
inga.froding@karolinska.se

MARIKA HJERTQVIST, MSc, epidemiolog, avdelningen för beredskap, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

Fästingburen encefalit (TBE) är en vektorburen virus sjukdom som ökat i incidens och utbredning de senaste åren, i både Sverige och flera länder i Central- och Östeuropa [1-3]. Eftersom man är mindre generös med provtagning avseende TBE i icke-endemiska områden, kan den verkliga incidensen och utbredningen vara underskattad [3]. TBE kan ge svår meningoencefalit, som kan leda till kroniska neurologiska och kognitiva handikapp.

Det finns vaccin som ger ett bra, men relativt kortverkande skydd där man efter grundvaccination bestående av 3 doser måste ge påfyllnadsdoser först efter 3 år och sedan vart 5:e år. Vaccinationsgenombrott förekommer dock. Tidigare har man bedömt att barn under 7 år sällan blir sjuka, och om de insjuknar får de en lindrigare eller asymtomatisk infektion [4]. Rekommendationen var därför tidigare att vaccination var mindre angelägen för barn i åldern upp till 7 år.

De senaste åren har dock studier rapporterat att även barn insjuknar och kan få bestående handikapp, bl a koncentrations svårigheter [5, 6]. Rekommendationen har ändrats ett par gånger avseende vid vilken ålder vaccination mot TBE bör påbörjas, till och med 2012 rekommenderades vaccination från 3 års ålder [7]. De data som finns i litteraturen inom detta område ger dock inget säkert stöd för en exakt åldersgräns och därför lyder i stället den senaste rekommendationen [8]: »TBE-vaccin till barn kan ges från 1 års ålder och ger generellt ett bra skydd mot sjukdom hos barn.«

Syfte och metod

Denna litteraturgenomgång syftar till att sammanfatta vilka studier som gjorts på området och att i kombination med nationella övervakningsdata resonera kring en rimlig ålder att påbörja TBE-vaccination av barn i endemiska områden. Följande frågeställningar belyses:

- Hur vanligt är TBE med kvarstående neurologiska handikapp hos barn under 7 år i endemiska områden?
- Vilket antikroppssvar och skydd uppnås hos barn under 7 år efter vaccination mot TBE?
- Finns det skäl att rekommendera vaccination mot TBE till barn från just 3 års ålder i endemiska områden?

En genomgång av vetenskapliga artiklar om TBE hos barn har gjorts, genom en sökning i PubMed. Framst användes sökorden »TBE«, »children«, »outcome«, »vaccination«, »vaccination failure«. Statistik framtagen ur anmälningar till Smittskyddsinstitutet presenteras också.

Svårighetsgrad ökar med högre ålder

TBE är ett neurotropt, fästingburet flavivirus som hos människor ger en klinisk bild som varierar från asymtomatisk infektion till meningit, meningoencefalit eller meningoencefa-

lomyelit, som är den svåraste formen [9]. Kvarstående neurologiska sequelae förekommer hos 27–58 procent av vuxna TBE-patienter, främst i form av pareser och ataxi samt kognitiva och neuropsykiatriska nedsättningar som minnessvårigheter och koncentrationsproblem [9]. Det är väl beskrivet i litteraturen att svårighetsgraden av både den akuta fasen och graden av kvarstående handikapp ökar med högre ålder [9-11]. Mortaliteten rapporteras till 0,5–1,5 procent, men dödsfall hos barn och yngre vuxna är ovanliga [12].

Klinisk bild hos barn

Att sjukdomen oftast är lindrigare och mindre vanlig hos barn innebär dock inte att det inte förekommer allvarlig sjukdom och sequelae även hos yngre barn. Ett antal studier har fokuserat på TBE-infektioner hos barn.

Retrospektivt studerades 116 österrikiska barn som insjuknat i TBE under 1981–2005 [13]. Av dessa hade ca 80 procent meningit och 20 procent meningoencefalit. Flera fall krävde intensivvård, bl a 4 av de 11 yngsta i åldersgruppen 0–3 år. Endast 2 (1,7 procent) av de 116 barnen bedömdes ha sequelae vid klinisk uppföljning efter 6 månader. Det rörde sig om allvarliga handikapp: en 7-åring med epilepsi och en 5-åring med vänstersidig hemipares.

En annan retrospektiv studie från Slovenien under 1951–2000 omfattade 371 barn under 15 års ålder med TBE [14]. Barn under 15 år utgjorde 24 procent av samtliga TBE-fall i regionen under perioden, men endast 29 fall (1,8 procent) inträffade hos barn under 6 års ålder. Meningit förekom hos 62 procent och encefalit hos 37 procent i hela barngruppen. Encefalit var vanligare hos äldre barn. Inga neurologiska sequelae rapporterades, och författarna drog slutsatsen att TBE är en lindrig sjukdom med godartat förlopp hos barn.

Samma bedömning gjordes efter en jämförelse av kliniskt förlopp hos 20 barn och 80 vuxna med TBE, också i Slovenien [10]. Även hos vuxna förekom neurologiska sequelae relativt sällan i denna studie; endast 2 av 80 hade kvarstående pareser.

Andra rapporter har beskrivit fall av TBE hos barn med endast oklar feber som symtom [15], men svåra former med kvarvarande pareser förekommer också [16] liksom ett antal fallrapporter om svår encefalit även hos små barn och spädbarn [17].

Gemensamt för dessa tidigare studier är att de i huvudsak är

■ SAMMANFATTAT

Fästingburen encefalit (TBE) har oftast ett lättare förlopp med lindrigare resttillstånd hos barn än hos vuxna.

Svåra former av TBE förekommer även hos barn, och kvarstående minnes- och koncentrations svårigheter hos barn är vanligare än man tidigare trott.

Det går inte att förutspå vilka barn som riskerar att drabbas av sequelae efter TBE.

Tillgängliga vacciner har god skyddseffekt och hög säkerhet hos barn från 1 års ålder och kan ges från denna ålder.

Vaccinationsråd till barn bör baseras på individens risk för TBE-infektion utifrån graden av exponering för fästingar i TBE-endemiskt område.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

utförda retrospektivt genom journalgranskning, med undantag för [10], och att de saknar specifika data om kognitiva och psykomotoriska sequelae.

Kognitiva och psykomotoriska sequelae

Hos vuxna är kvarvarande symtom som minnesvårigheter och olika kognitiva handikapp vanliga efter TBE-infektion och kan utgöra stora problem för den drabbade [9]. Dessa svårigheter kan vara svåra att upptäcka hos barn, som inte själva kan beskriva symtomen. Det kan vara svårt att veta om svårigheterna orsakas av TBE-infektionen, när de dessutom till viss del döljs av barnets normala utveckling.

Under 2000-talet har man i tre prospektiva studier särskilt studerat förekomst av kognitiva sequelae efter TBE-infektion hos barn [5, 6, 18]. En jämförelse mellan 19 4–13-åriga barn med TBE och matchade kontroller avseende EEG och noggranna neuromotoriska och neuropsykologiska test visade att TBE-gruppen hade signifikant lägre EEG-aktivitet och fler motoriska svårigheter, främst vad gällde grovmotoriska och sensomotoriska funktioner [18]. Nedsättningarna hade inte uppmärksamats av föräldrarna, men författarna bedömde att vissa av dessa nedsättningar skulle kunna medföra svårigheter i skolan.

Kognitiva svårigheter hos barn har också påvisats 1 år efter TBE-infektion i en svensk studie från 2012 [5]. Under juni till december 2009 kontrollerades TBE- och Borrelia-serologi på alla barn med neurologiska symtom som sökte akutmottagningen på Astrid Lindgrens barnsjukhus i Huddinge [19]. Av de 124 barn som inkluderades i studien hade 10 barn (8,1 procent) TBE. Barnen var mellan 3 och 17 år gamla, medelåldern 8,7 år. Ett år senare kunde 8 av dessa barn följas upp med klinisk undersökning och strukturerad kognitiv funktionsbedömning (Five to Fifteen questionnaire) [5]. Samtliga barn som genomgått TBE hade någon form av kvarstående symtom, antingen subjektiva symtom (7 barn) som koncentrationssvårigheter, huvudvärk och trötthet eller objektiva kognitiva svårigheter enligt testet (5 barn). Hos kontrollbarnen, liksom hos barn som genomgått neuroborrelios, var liknande svårigheter ovanliga.

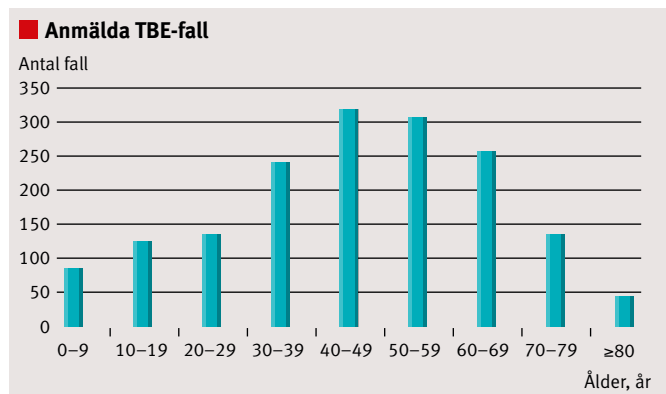
I ytterligare en svensk studie från 2013 följdes 55 barn som anmäls med TBE under 2004–2008 med hjälp av olika test för bedömning av kognitiv förmåga [6]. Efter en uppföljningsperiod på mellan 2 och 7 år rapporterades två tredjedelar av barnen ha bestående problem som huvudvärk, trötthet och kognitiva störningar i exekutiva funktioner och arbetsminne. Författarna kunde inte se någon korrelation mellan ålder vid det akuta insjuknandet och grad av problem vid uppföljning.

Dessa tre studier [5, 6, 18] är dock baserade på ett relativt litet antal barn. Ytterligare studier behövs innan säkra slutsatser kan dras.

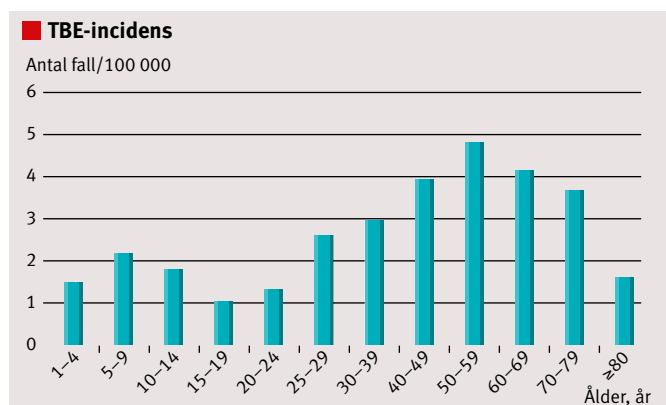
Data från fall anmälda till Smittskyddsinstitutet

TBE blev anmälningspliktig enligt nuvarande lagstiftning i mitten av 2004, och data finns därför lättillgängliga endast från och med 2005. Det har skett både en stadig ökning av antalet fall och en ökad utbredning av de endemiska områdena under 2000-talet [2, 3]. På 1990-talet anmäldes årligen 50–100 fall av TBE i Sverige, medan antalet under 2000-talet varierat mellan 100 och 230. Under 2012 nåddes en ny toppnotering med 287 TBE-fall. Under samma tid har medvetenheten bland både allmänhet och läkare om problemen med TBE ökat, vilket till viss del kan ha påverkat provtagning och därmed antalet diagnoser.

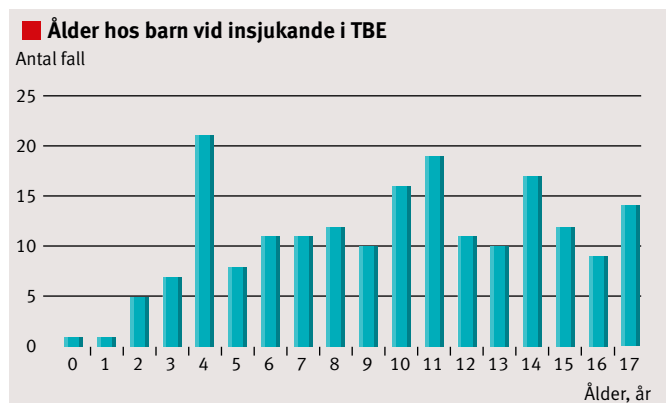
Totalt anmäldes 1658 fall under 2005–2012. Åldersfördelningen av de anmälda fallen framgår av Figur 1. Flest fall anmäldes i åldrarna 30–69 år. 87 fall hos barn upp till och med 9 år anmäldes, vilket utgör 5 procent av det totala antalet fall.



Figur 1. Antal TBE-fall anmälda till Smittskyddsinstitutet per åldersgrupp under 2005–2012 (n = 1 658).



Figur 2. TBE-incidens 2012 i Sverige i olika åldersgrupper; totalt antal fall år 2012 = 287.



Figur 3. TBE-fall hos barn i Sverige anmälda till Smittskyddsinstitutet under 2005–2012 (n = 195).

Åldersfördelningen ger intrycket att det är betydligt mindre vanligt med TBE-infektion hos de yngre barnen, men detta är delvis en effekt av det totala antalet personer i respektive åldersgrupp.

Tittar man i stället på den åldersspecifika incidensen får man en delvis annorlunda bild. Figur 2 visar åldersspecifik TBE-incidens i Sverige 2012 räknat på hela Sveriges befolkning. Här framgår att barn i åldern 5–9 år har en motsvarande incidens som vuxna i åldern 25–29 år, drygt 2 fall/100 000, medan den lägsta incidensen ses i åldern 15–24 år, ca 1 fall/100 000. Även den äldsta gruppen ≥80 år har en lägre incidens, vilket kan bero på att de mer sällan utsätter sig för fästingar. Dessa incidenssiffror baseras på hela Sveriges befolkning; befolkningsstrukturen i de endemiska områdena kan vara annorlunda, vilket i så fall påverkar den lokala åldersspe-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

»Det framkommer alltså tydligt att TBE förekommer hos barn under 7 år och är en viktig orsak till CNS-infektioner hos barn.«

cifika incidensen. I södra delen av Stockholms län, vilket är ett endemiskt område, har man i en studie uppskattat TBE-incidensen hos barn under 18 år till 10 fall/100 000 [19].

Figur 3 visar ålder vid insjuknande för alla 195 fall av TBE hos barn under 18 år som anmäls i Sverige 2005–2012. Bland 2–3-åringar anmäldes 12 fall, och 4 av de 5 fallen som anmäls hos 2-åringar har inträffat de senaste 3 åren. Flest antal fall inträffade hos 4-åringar. Däremot anmäls få fall hos barn yngre än 2 år, endast 2 fall under hela perioden.

Det framkommer alltså tydligt att TBE förekommer hos barn under 7 år och är en viktig orsak till CNS-infektioner hos barn. Detta bekräftas även av en genomgång av 93 fall av virusorsakad encefalit hos barn på Astrid Lindgrens barnsjukhus åren 2000–2004. Etiologi kunde fastställas i 45 fall, och bland dessa var TBE vanligast (8 barn). Barnens ålder var 3,4–12,5 år [20].

Vaccinationseffekt hos barn

De två tillgängliga vaccinerna för barn (Encepur Children och FSME-IMMUN Junior) är godkända för användning från 1 års ålder. Barn från 1 års ålder svarar bra på vaccination, och upp till 100 procent bildar neutraliserande antikroppar efter 3 doser [21, 22]. Barn bildar snabbare neutraliserande antikroppar än vuxna [22]. Vaccinet tolereras väl av både barn och vuxna, med låg frekvens av biverkningar som feber och lokal smärta vid injektionsstället [23, 24]. I Österrike hade totalt mer än 35 miljoner doser använts fram till 2002, och inga neurologiska eller andra allvarliga biverkningar hade med säkerhet noterats [25].

I Österrike har man lyckats minska TBE-incidensen genom ett omfattande vaccinationsprogram som har pågått sedan 1981, och där rekommenderas vaccination till alla från 1 års ålder [1, 25, 26]. Minskningen i antalet fall är mest uttalad för barn och ungdomar [25]. När rekommenderade vaccinationsintervall följs har skyddseffekten av vaccinet i praktiken visat sig vara 97 procent hos barn i åldern 0–15 år (och över 99 procent hos 15–49-åringar) [23].

Förekomst av vaccinationsgenombrott med TBE har uppmärksammat på senare år. I Sverige inträffade 27 fall av säkra eller troliga vaccinationsgenombrott under 2000–2008. Det är vanligast hos personer över 50 år men förekommer undantagsvis även hos barn [27–29]. I litteraturen har 6 fall av vaccinationsgenombrott hos fullvaccinerade barn beskrivits; 2 fall har rapporterats från Sverige, där barnen var 7 respektive 8 år gamla [27]. I en studie från Österrike under 2000–2006 observerades 3 fall av TBE hos fullvaccinerade barn i åldern 0–15 år [23], och i en tidigare studie rapporterades om ett vaccinationsgenombrott hos en 5-åring [13].

Grad av exponering bör avgöra vaccinationsbehov

Barn insjuknar mer sällan än vuxna i TBE, och när de insjuknar är det oftare i en mer ospecifik meningitbild med mindre uppenbara neurologiska sequelae än hos vuxna. Dock är det otvetydigt så att även barn insjuknar i TBE, i vissa fall drabbas av ett svårt förlopp och i ovanliga fall får kvarstående pareser [9, 30]. Dessutom kan en viss kvarvarande hjärnpåverkan, i form av minnes- och koncentrationssvårigheter och även psykomotoriska sequelae, vara vanligare än man hittills trott även hos barn [5, 6, 18].

TBE kan drabba barn i alla åldrar, men är förhållandevis ovanligt hos barn upp till 2 års ålder i Sverige (Figur 3), vilket

stödjer påståendet att små barn får lindrigare symtom. Däremot är sjukdomen minst lika vanlig hos barn mellan 4 och 7 års ålder som hos äldre barn (Figur 2 och 3).

Tillgängliga vacciner är säkra och ger ett bra skydd hos barn, även om vaccinationsgenombrott förekommer [23]. Nackdelen är att skyddet är relativt kortvarigt och upprepade doser måste ges vart 5:e år. Detta är sannolikt en bidragande faktor till att man i Sverige tidigare rekommenderat vaccination från 7 års ålder. På grund av god effekt och säkert vaccin behöver vinsten av att förebygga TBE hos barn endast vägas mot kostnaden, risken för lätta biverkningar och obehag i form av nålstick för barnet.

Den svenska rekommendationen för TBE-vaccination i endemiska områden löd 2012 [7, 8]:

»TBE-vaccin till barn kan ges från 1 års ålder och ger generellt ett bra skydd mot sjukdom hos barn. Små barn, i synnerhet barn under 3 år, som insjuknar i TBE får i regel lindrigare symtom än vuxna och därför är vaccination mindre angelägen i denna åldersgrupp.«

Det är dock tveksamt om det går att sätta en exakt åldersgräns för när TBE kan ge upphov till svår sjukdom och neurologiska sequelae, vilken skulle stödja denna rekommendation. Det är ofullständigt studerat huruvida även små barn kan drabbas av kognitiva störningar. Det är dessutom betydligt svårare att bedöma om eventuella minnessvårigheter eller koncentrationssvårigheter beror på TBE-infektionen eller inte hos små barn än hos äldre barn och vuxna. Det går inte att förutspå vilka barn som riskerar att drabbas av svår TBE och/eller sequelae.

För bedömning av vilka individer som har mest nytta av vaccination är det viktigare att uppskatta graden av exponering, dvs hur mycket individen utsätts för fästingar i ett TBE-endemiskt område, än att spekulera över hur svår infektion barn drabbas av i olika åldrar. Varför vänta med att vaccinera ett barn tills det har fyllt 3 år om barnet ofta får fästingar i högendemiskt område och således riskerar att drabbas av encefalit med okända konsekvenser – om man bedömer att barnet ändå behöver vaccination från 3 års ålder?

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ SUMMARY

Tick-borne encephalitis (TBE) usually causes a milder disease with less severe sequelae in children than in adults. Previous immunization recommendations in Sweden considered immunization for TBE as unnecessary for young children in endemic areas. However, severe cases of TBE also occur in children, and recent publications show that cognitive sequelae, such as memory difficulties or attention problems, after TBE infection possibly is more common than previously thought. There is no way to predict which individuals will be affected with severe symptoms or sequelae. Available vaccines are safe and effective from 1 year of age, and immunization should be considered in children from the age of 1 year. Individual advice on immunization against TBE should be based on an assessment of the individual's risk of exposure to ticks in TBE-endemic areas.

REFERENSER

- Donoso Mantke O, Escadafal C, Niedrig M, et al. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. *Euro Surveill*. 2011;16(39):pii=19976.
- Lundkvist A, Wallensten A, Vene S, et al. Tick-borne encephalitis increasing in Sweden, 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(39):pii=19981.
- Haglund M, Günther G. Occurrence of TBE in areas previously considered being non-endemic: Scandinavian data generate an international study by the International Scientific Working Group for TBE (ISW-TBE). *Int J Med Microbiol*. 2002;291(Suppl 33):50-4.
- Skogman B, Nilsson L, Croner S, et al. Kampanj för TBE-vaccination av små barn oetisk och felaktig. *Läkartidningen* 2004;101(37):2832.
- Engman ML, Lindström K, Sallamba M, et al. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):570-4.
- Fowler A, Forsman L, Eriksson M, et al. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr*. 2013;163(2):555-60.
- Smittskyddsinstitutet. Vaccin mot Tick Borne Encefalitis (TBE) – fästingburen encefalit. 23 april 2012 [citerat 26 september 2012]. <http://www.smi.se/amnesomraden/vaccinationer/vaccinationer-a-o/tick-borne-encefalitis-tbe--fastingburen-encefalit>
- Smittskyddsinstitutet. Vaccin mot Tick Borne Encefalitis (TBE) – fästingburen encefalit. 27 mars 2013 [citerat 24 september 2013]. <http://www.smi.se/amnesomraden/vaccinationer/vaccinationer-a-o/tick-borne-encefalitis-tbe--fastingburen-encefalit>
- Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):561-75.
- Logar M, Arnez M, Kolbl J, et al. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection*. 2000;28(2):74-7.
- Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine*. 2003;21(Suppl 1):11-8.
- Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease. *Int J Med Microbiol*. 2002;291(Suppl 33):58-61.
- Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, et al. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature. *Acta Paediatr*. 2008;97(5):535-8.
- Lesnicar G, Poljak M, Seme K, et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):612-7.
- Meyer P, Zimmermann H, Goetschel P. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs – a case series. *Eur J Pediatr*. 2010;169(6):767-9.
- Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, et al. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111(12):484-7.
- Lindquist L. Tick-borne encephalitis (TBE) in childhood. *Acta Paediatr*. 2008;97(5):532-4.
- Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, et al. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2005;20(6):500-8.
- Sundin M, Hansson M, Engman ML, et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations. *Eur J Pediatr*. 2011;171(2):347-52.
- Fowler A, Stöberg T, Eriksson M, et al. Childhood encephalitis in Sweden: Etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(6):484-90.
- Prymula R, Pöllabauer EM, Pavlova BG, et al. Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN® Junior or ENCEPUR® Children followed by third vaccination with FSME-IMMUN® Junior. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(6):736-42.
- Löw-Baselli A, Pöllabauer EM, Pavlova BG, et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN® vaccines: Review of a clinical development programme. *Vaccine*. 2011;29(43):7307-19.
- Heinz FX, Holzmann H, Essl A, et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2007;25(43):7559-67.
- Pöllabauer EM, Pavlova BG, Löw-Baselli A, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*. 2010;28(29):4680-5.
- Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003;21(S50-S5).
- Kunz C. Vaccination against TBE in Austria: the success story continues. *Int J Med Microbiol*. 2002;291(Suppl 33):56-7.
- Andersson CR, Vene S, Insulander M, et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2010;28(16):2827-31.
- Grgić-Vitek M, Avšič-Županc T, Klavs I. Tick-borne encephalitis after vaccination: Vaccine failure or misdiagnosis. *Vaccine*. 2010;28(46):7396-400.
- Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*. 2009;27(50):7021-6.
- Kunze U, Asokliene L, Bektimirov T, et al. Tick-borne encephalitis in childhood – Consensus 2004. *Wien Med Wochenschr*. 2004;154(9-10):242-5.