

TBE-vaccinatie werknemers: beoordeling criteria afwegingskaders

Nr. 2023/14A, Den Haag, 24 augustus 2023

Achtergronddocument bij:

Vaccinatie van werknemers: tekenencefalitis

Nr. 2023/14, Den Haag, 24 augustus 2023



Inhoud

1	Extra risico op ziekte	4
1.1	Kans op blootstelling	4
1.2	Kans op ziekte	8
1.3	Nadelig effect werknemer	9
1.4	Mogelijkheid arbeidshygiënische maatregelen	11
2	Effectiviteit vaccinatie	13
3	Nadelige gezondheidseffecten vaccinatie	16
4	Aanvaardbaarheid vaccinatie	19

Tekencefalitis (*tick-borne encephalitis*, TBE) is een hersen(vlies)ontsteking veroorzaakt door het TBE-virus, een virus dat kan worden overgedragen door een tekenbeet.

De Subcommissie Vaccinatie werknemers – een subcommissie van de vaste Commissie Vaccinaties van de Gezondheidsraad – beoordeelt of vaccinatie van werknemers tegen TBE aan te raden is. De subcommissie doet dat aan de hand van twee door de raad opgestelde afwegingskaders.¹ In het eerste kader gaat het om de bescherming van de werknemer zelf, in het tweede om die van derden.

In dit achtergronddocument beantwoordt de commissie de vragen die horen bij de criteria uit het kader ter bescherming van de werknemer zelf. Het andere kader, ter bescherming van derden, is in het geval van TBE niet relevant omdat overdracht van TBE van mens naar mens zeer uitzonderlijk is.

1 Extra risico op ziekte

Toelichting

De beroepsmatige blootstelling aan het infectieuze agens kan leiden tot een niet te verwaarlozen extra risico op ziekte bij de individuele werknemer.

1.1 Kans op blootstelling

Vraag bij dit criterium

Is er kans op relevante blootstelling aan het infectieuze agens?

1.1.1 Tekenencefalitis in Nederland

Tekenencefalitis (*tick-borne encephalitis*, TBE) wordt veroorzaakt door het tekenencefalitisvirus (TBE-virus) dat meestal wordt overgedragen via een beet van een besmette schapenteek, *Ixodes ricinus*.² Het virus komt hierdoor in het bloed van de gastheer terecht. Het virus kan ook worden overgedragen door het consumeren van onpasteuriseerde melk van geïnfecteerde koeien, schapen of geiten. Het risico op het oplopen van TBE door een tekenbeet wordt voornamelijk bepaald door de mate van blootstelling aan teken(beten) en de dichtheid van de geïnfecteerde teken. Deze factoren kunnen per jaar, per seizoen en per locatie verschillen. De teek ontwikkelt zich van larve naar nimf tot volwassen teek en heeft per volgend levensstadium een bloedmaaltijd nodig. Volwassen vrouwtjesteken hebben nog een bloedmaaltijd nodig om eieren te leggen en daarna gaan ze dood. Tekenen leven in bosgebieden, duinen, heide, parken en tuinen met als voorwaarde dat er gastheren van de teek aanwezig zijn, waaronder knaag- en hoefdieren. Mensen zijn een toevallige gastheer voor teken. In Nederland zijn tekenen, afhankelijk van de lokale temperatuur, voornamelijk actief vanaf maart tot november met de zomermaanden juni en juli als piekmaanden.

In Nederland zijn maar weinig tekenen besmet met het TBE-virus. In een onderzoek verricht in september 2015 werden ruim 1450 tekenen, in zowel het nimfstadium als volwassen tekenen, verzameld in het Nationaal Park Sallandse Heuvelrug en door middel van PCR diagnostiek onderzocht op het genetisch materiaal van het virus (RNA). Dat nationale park werd geselecteerd als locatie voor de tekenvangst, omdat uit eerder onderzoek was gebleken dat er TBE-seropositieve reeën in dat gebied waren.³ Reeën zijn voor onderzoek naar de aanwezigheid van het TBE-virus bij tekenen zeer geschikt omdat zij een relatief klein leefgebied hebben en na besmetting wel in sterke mate antistoffen aanmaken (seroconverteren), maar niet ziek worden. In slechts twee tekenen (een in het nimfstadium en een volwassen teek) werd RNA van het TBE-virus gevonden.³ Omdat in de daaropvolgende jaren enkele humane TBE-gevallen herleid

konden worden naar bronlocaties binnen Nederland, werden in 2017 opnieuw bloedmonsters van reeën in heel Nederland onderzocht, met extra monsters van reeën op de Sallandse Heuvelrug. Alhoewel er geen aanwijzingen waren dat er relatief meer reeën besmet zijn, werd er uit de modellering in deze studie geconcludeerd dat het wel waarschijnlijk is dat er van 2010 tot 2017 een toenemend aantal TBE foci is.⁴ In de jaren 2018 tot 2020 is in het tekenseizoen ook onderzoek gedaan naar aanwezigheid van het TBE-virus in teken en seroconversie in knaagdieren op locaties in Nederland waar reeds aanwijzingen waren voor circulatie van het TBE-virus.⁵ In totaal werden 46.110 teken onderzocht (in 1194 individuele en 3086 gepoolde analyses). Hiervan bleken 7 gepoolde analyses van 3 verschillende locaties positief voor het genetisch materiaal van het TBE-virus (minimale infectiepercentage 0,02%). Op basis van een antigeen in de envelop van het TBE-virus kunnen drie subtypes worden onderscheiden: het Europese, het Siberische en het Far Eastern subtype. Sequentie-analyse liet zien dat de gevonden TBE-virussen allen tot het Europese subtype behoren. De drie in Nederland gevonden virussen zijn onderling verschillend en zijn ieder vergelijkbaar met TBE-virussen die in andere landen zijn gevonden. Waarschijnlijk duidt dit op drie onafhankelijke introducties van het TBE-virus in Nederland, waarbij migrerende vogels mogelijk een rol spelen. Bij 3 van de 320 onderzochte knaagdieren (0.9%) van twee verschillende locaties is TBE-virus RNA gevonden, en 5 knaagdieren van 3 verschillende locaties hadden positieve serologie. In totaal kwam dit onderzoek uit op de aanwezigheid van 5 verschillende TBE-virus foci in Nederland, met in ieder geval 3 verschillende stammen.

Het aantal geregistreerde gevallen van TBE in Nederland is laag: tot december 2022 zijn er in ons land 16 mensen ziek geworden door het TBE-virus.⁶ Deze mensen zijn gedurende de incubatietijd voor zover bekend niet in het buitenland geweest. Daarbij moet wel opgemerkt worden dat er in Nederland geen meldingsplicht geldt voor TBE en er is mogelijk sprake van onderdiagnostiek en daarmee onderrapportage. Onderdiagnostiek van TBE is ook gerapporteerd voor Duitsland.⁷

1.1.2 Beroepsmatige blootstelling

Mensen die veel in natuurgebieden komen en verblijven, bijvoorbeeld voor werk of recreatieve doeleinden, lopen risico op tekenbeten en daarmee op door teken overgedragen ziektes. Beroepsgroepen die meer risico lopen op tekenbeten zijn personen die buitenwerk verrichten, zoals in de landbouw en bosbouw.⁸ In 2017 rapporteerde 87% van de mensen die in de natuur werkten of daar vrijwilligerswerk deden een tekenbeet in de afgelopen 5 jaar, tegen 15% van de algemene populatie in Nederland.⁹⁻¹¹ In dezelfde periode vond er vanuit kennisinstituut Stigas ook een digitaal vragenlijstonderzoek bij dezelfde doelgroep plaats. De deelnemers werden gevraagd naar tekenbeten, maatregelen en de ziekte van Lyme in verschillende groensectoren onder zowel werkenden (werknemers en zelfstandigen) als werkgevers.^{12,13} Het minimaal beoogde aantal werkende deelnemers werd niet gehaald (290 van beoogde 330 in de bos-, natuur- en landschappensector, 190 van de beoogde 375 in

de sector hoveniers en groenvoorziening, en 35 van de beoogde 330 vanuit de loonwerksector) en dit doet mogelijk af aan de generaliseerbaarheid van de gevonden gegevens. Van de werkenden in de sector bos, natuur en landschappen rapporteerde 77% van de deelnemers ooit een tekenbeet te hebben gehad tijdens het werk. In de sector hoveniers en groenvoorziening en de sector loonwerk waren deze percentages respectievelijk 52% en 17%. 7% van de werkenden in de sector bos en natuur rapporteerde dagelijks/wekelijks een tekenbeet tegenover 1% in de sector hoveniers en groenvoorzieningen. Het aantal tekenbeten per deelnemer werd in dit onderzoek niet gekwantificeerd. Wel is de frequentie van het aantal tekenbeten nagegaan. In de sector bos, natuur en landschappen werd 23% van de werknemers ten minste maandelijks door een teek gebeten. In de sector hoveniers en groenvoorzieningen was dat 5% en in de sector loonwerk 17%.

De commissie heeft geen systematische reviews en meta-analyses kunnen vinden van onderzoek naar het risico op TBE voor bepaalde beroepsgroepen. Er zijn wel enkele observationele studies beschikbaar, uitgevoerd in zowel niet-endemische als endemische landen. Hieruit blijkt dat het risico om TBE op te lopen bij werknemers in natuurgebieden ten opzichte van mensen die geen werkgerelateerde blootstelling hebben, niet zonder meer duidelijk is. In een 30 jaar oud Nederlands onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen tegen het TBE-virus werd bij mensen met blootstelling tijdens het werk (boswachters en rattenvangers) en mensen zonder blootstelling (kantoormedewerkers) die gematcht waren op leeftijd, geslacht en werklocatie (ruim 150 mensen per groep) geen enkel persoon met antistoffen tegen het TBE-virus gevonden.¹⁴ Bij herhaling van het onderzoek enkele jaren later bleken in beide groepen werknemers nu wel mensen te zijn met antistoffen tegen het TBE-virus: werknemers met blootstellend tijdens het werk 8/312 (2,6%), werknemers zonder blootstelling tijdens het werk 12/356 (3,4%).¹⁵ De auteurs opperen dat de nieuwe bevindingen mogelijk het gevolg zijn van het in die tijd openstellen van de grens naar Oost-Europa, waar het TBE-virus in meerdere landen en gebieden endemisch is. In een studie die liep van 2011 tot 2013 en werd uitgevoerd in de Duitse deelstaat Noordrijn Westfalen, waar TBE ook niet-endemisch is, werden vergelijkbare resultaten gevonden. Daar testten in een groep natuurwerkers en een groep kantoormedewerkers met een vergelijkbare leeftijdsverdeling en man/vrouw verhouding respectievelijk 2,5% en 3,9% positief voor antistoffen tegen het TBE-virus.¹⁶

Ook in endemische gebieden zijn de gegevens over het risico op TBE voor werknemers met verhoogde beroepsmatige blootstelling aan teken, zoals boeren, bosarbeiders, tuinmannen en jagers, niet eenduidig. Twee onderzoeksgroepen vonden in endemische gebieden in Zuid-Duitsland bij een groep mensen met een werkgerelateerd verhoogd risico op tekenbeten een hogere frequentie van TBE-antistoffen vergeleken met een groep mensen die geen werkgerelateerd verhoogd risico op tekenbeten hadden, maar dit verschil was in beide studies niet statistisch significant (14,3% versus 8,5% bij de studie van Kaiser e.a.; 23% versus 18% bij de

studie van Nygren e.a.).^{17,18} Factoren die wel gerelateerd waren aan aantoonbare antistoffen tegen TBE-virus waren onder meer het hebben van een hond en ten minste 4 keer per week wandelen of tuinieren.¹⁸ In een endemisch gebied in Oost-Polen werd juist wel een hogere seroprevalentie gevonden bij natuurwerkers en boeren in vergelijking met een controlegroep van bloeddonoren.¹⁹ In de periode 1994 tot 1996 werden natuurwerkers vergeleken met bloeddonoren; de seroprevalentie bij de natuurwerkers (250/1261; 19,8%) was statistisch significant hoger dan bij de bloeddonoren (2/80; 2,5%). In de jaren 1997 en 1998 was de seroprevalentie bij boeren (103/322; 32,0%) ook hoger dan bij de bloeddonoren (9/50; 18,0%). De auteurs verklaren de toename in seroprevalentie bij de controlegroepen tussen 1994 tot 1996 en 1997/1998 door een mogelijke toename van het aantal teken dat besmet is met TBE-virus in het betreffende gebied.

Er zijn wel enkele systematische reviews en meta-analyses beschikbaar die het risico evalueren op andere door teken overgedragen ziektes bij natuurmedewerkers, boeren en andere beroepsgroepen die in de natuur werken. Seroprevalentieonderzoek naar *Borrelia burgdorferi*, de bacterie die de ziekte van Lyme veroorzaakt, kan deels als proxy dienen voor het risico dat werknemers met blootstelling aan teken lopen. Van belang hierbij is wel dat het TBE-virus zich in tegenstelling tot *Borrelia burgdorferi* in de speekselklieren van de teek bevindt en er na de beet een snellere overdracht is van het virus dan van de *Borrelia*-bacterie. Daarom kan het relatief snel verwijderen van de teek (binnen 24 uur) de kans op de ziekte van Lyme verkleinen, maar is deze preventieve maatregel bij het TBE-virus niet effectief. In een review naar verschillende zoönosen bij bosarbeiders werden studies verzameld die zijn gepubliceerd tussen 1995 en 2010. De 15 studies die ook een controlegroep hadden geïnccludeerd, lieten voornamelijk zien dat de seroprevalentie van antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* bij bosarbeiders hoger is dan de seroprevalentie in controlegroepen (zoals bloeddonoren woonachtig in dezelfde regio, of kantoormedewerkers).²⁰

Een meer recente systematische review met meta-analyses (15 studies, 3932 personen) laat zien dat werknemers die in aanraking komen met teken een hogere kans hebben om antistoffen te hebben tegen *Borrelia burgdorferi* dan controlegroepen: (odds ratio (OR) 1,93; 95%-BI 1,15-3,23).²¹ Uitgesplitst naar het soort werk bleek het risico verhoogd te zijn bij bosarbeiders en boeren (OR 2,36; 95%-BI 1,28-4,34) en niet bij dierenartsen, dierenfokkers en militairen (OR 1,05; 95%-BI 0,28-3,88). Een andere bevinding in deze meta-analyse was dat in de studies gepubliceerd tot 2010 het verschil tussen risicogroepen en controles statistisch significant hoger was (OR 3,03; 95%-BI 1,39-6,61) en in de meer recente studies niet meer (OR 1,08; 95%-BI 0,63-1,85). Dit wordt door de auteurs verklaard door de inmiddels genomen preventieve maatregelen en toegenomen kennis van de ziekte van Lyme bij specifiek die beroepsgroepen die een hoger risico op tekenbeten lopen.

1.1.3 Laboratorium medewerkers

Er zijn enkele gevallen in de literatuur beschreven van laboratoriummedewerkers die tijdens hun werkzaamheden TBE hebben opgelopen.²² Verspreiding via aerosolen wordt hierbij als de meest waarschijnlijke transmissieroute aangemerkt. In België wordt voor mensen die met het TBE-virus werken in een laboratoriumomgeving vaccinatie aanbevolen.²³

1.2 Kans op ziekte

Vraag bij dit criterium

Is het waarschijnlijk dat de blootstelling van de werknemer via infectie tot ziekte leidt (bij de werknemer zelf)?

Het is onbekend welk deel van de mensen die geïnfecteerd worden met het TBE-virus ook daadwerkelijk symptomen ontwikkelen. Een paar kleine studies laten zien dat bij de grote meerderheid (ten minste 75%) seroconversie optreedt zonder dat er sprake is geweest van (ernstige) klachten waarbij TBE is gediagnosticeerd.^{17,24-27}

Kaiser et al. beschreef 66 personen met antistoffen tegen TBE, waarvan 30 personen waren gevaccineerd.¹⁷ 34 van de 36 niet-gevaccineerde personen hadden geen (bewuste) TBE infectie doorgemaakt. Dit duidt op een asymptomatische seroconversie bij 94% van de personen. Gustafson et al. constateerden in 1987-1988 bij 1 op de 4 seroconversies symptomatische TBE besmettingen, terwijl er in '88-'89 1 op de 6 symptomatische TBE besmettingen werden geconstateerd.²⁵ Op basis hiervan zou 75-83% van de besmettingen asymptomatisch verlopen, of 80% wanneer beide seizoenen worden samengevoegd. Marvik et al vond bij 4 bloeddonoren TBE-antistoffen, terwijl de donoren niet tegen TBE waren gevaccineerd.²⁶ Deze personen waren allen asymptomatisch. Bojkiewicz et al vond bij 14 van 256 volwassenen antistoffen tegen TBE.²⁷ Omdat deze personen niet waren gevaccineerd en de diagnose TBE niet bij hen was gesteld, zou dat betekenen dat zij allen asymptomatisch waren.

Ziekte

Vrijwel alle studies die het ziekteverloop van een infectie door TBE-virus beschrijven, kijken retrospectief naar het symptomenpatroon van TBE-gediagnosticeerde patiënten.^{24,28} Na een incubatietijd van een ruime week na de tekenbeet (met een spreiding van 4-28 dagen) doen zich de eerste symptomen voor. In een Europees onderzoek waarin gegevens van 555 patiënten werden verzameld werd de symptomatische infectie in 329 van hen (65%) gekenmerkt door een bifasisch verloop.²⁸ In de eerste fase staan koorts, vermoeidheid, algehele malaise, hoofdpijn en gewrichtspijn op de voorgrond, waarna de symptomen voor enkele dagen kunnen verdwijnen. De tweede fase wordt gekenmerkt door neurologische symptomen,

variërend van een milde meningitis tot zeer ernstige encefalitis, met of zonder myelitis en spinale paralyse.²⁸ De neurologische symptomen zijn vergelijkbaar met andere vormen van acute virale meningo-encefalitis, waaronder tremor, verminderde coördinatie, verwarring, bewustzijnsdaling, concentratie- en geheugenstoornissen en paralyse van de spinale en/of hersenzenuwen. De ernst van de ziekte in de acute fase neemt toe met de leeftijd.^{24,28,29}

Incompleet herstel

Na 6 tot 12 maanden ondervindt een kwart tot bijna de helft van de patiënten nog (neurologische) symptomen, zoals hoofdpijn, tremor, verminderde coördinatie, concentratie- en geheugenstoornissen. Het is niet duidelijk of er na een jaar nog verbetering optreedt, maar verder herstel van deze symptomen lijkt beperkt. Het risico voor incompleet herstel is groter voor mensen met ernstige ziekte in de acute fase.^{24,30}

Sterfte

Een 10-jaarstudie bij 57 patiënten die als gevolg van TBE-infectie myelitis doormaakten (een selectie uit de totale groep van 731 patiënten) liet zien dat 17 van de 57 patiënten in de daaropvolgende jaren overleden en dat slechts 11 van de 57 patiënten volledig herstelden.³¹

Afgezet tegen *alle* symptomatische TBE-infecties, dus zowel de gevallen met alleen milde klachten als de gevallen met hersen(vlies)ontsteking, ligt het sterftepercentage relatief laag. Verschillende onderzoeken in de afgelopen twee decennia, zowel prospectief als retrospectief in opzet, vonden bij patiënten met een symptomatische TBE-infectie een sterftepercentage van 0 tot 1,2%.²⁸

Geen specifieke behandeling beschikbaar

Er is voor TBE geen specifieke behandeling beschikbaar. De behandeling bestaat uit symptoombestrijding. Tot 12% van de opgenomen patiënten belandt op de intensive care, en kunstmatige beademing is nodig bij zo'n 5 tot 7% van de opgenomen TBE patiënten.³²

1.3 Nadelig effect werknemer

Vraag bij dit criterium

Is er een nadelig effect voor de werknemer?

1.3.1 Ziekte

Blootstelling van de werknemer aan het TBE-virus kan, zoals bij iedereen, tot ziekte leiden. Bij ten minste 75% van de mensen vindt er asymptomatische seroconversie plaats. Bij mensen die wel een ernstige acute fase van de ziekte doormaken, kunnen de gevolgen groot zijn. Ruim de helft van hen ontwikkelt meningitis, 40 tot 45%

ontwikkelt encefalitis en zo'n 10% ontwikkelt myelitis met soms (tijdelijke) paralyse waarvoor opname in het ziekenhuis, en soms ook op de intensive care noodzakelijk kan zijn. Mensen op oudere leeftijd maken vaak ernstigere ziekte door in de acute fase.

1.3.2 Risicoschatting sterfte

Tussen de 0 en 1,2% van de patiënten met symptomatische TBE komt te overlijden. Dat betekent dat er voor werknemers die door hun werk worden blootgesteld aan teken een risico bestaat om als gevolg van TBE opgelopen door een beet van een besmette teek te overlijden. De commissie heeft op basis van de Nederlandse gegevens een schatting van de grootte van dat risico gemaakt. Ze hanteert daarbij de onderstaande aannames:

- Werknemers in de sector bos, natuur en landschappen worden tussen de 10 en 50 keer per jaar door teken gebeten. (23% maandelijks of vaker, zie par.1.1.1)
- 0,02% van de teken is besmet (zie par 1.1.1).
- 10% van de tekenbeten leidt via besmetting tot symptomen (ten minste 75% seroconversie zonder klachten, zie par 1.2).
- Onder de symptomatische gevallen is de sterfte 1% (0-1,2% sterfte, zie par 1.2)

Op basis van deze aannames komt de commissie tot de volgende berekening:

- 10 tot 50 beten per jaar
- X 0,02% besmette teken: $0,2 - 1\%$ kans op besmetting per jaar = $2 \cdot 10^{-3}$
- X 10% kans op klachten: $2 \cdot 10^{-4}$ per jaar *
- X 1% kans op sterfte bij klachten: $2 \cdot 10^{-6}$ per jaar

Een blootstelling van 10 tot 50 tekenbeten per jaar correspondeert volgens deze globale schatting met een risico op sterfte van $2 \cdot 10^{-6}$ per jaar. Analooq daaraan zou 5 tekenbeten per jaar corresponderen met een risico op sterfte van 1 op de miljoen per jaar.

In Nederland heeft de toenmalige Arboraad in 1992 risiconiveaus voor blootstelling op de werkplek voorgesteld.^{33,34} Risiconiveaus voor op de werkplek werden door de Arboraad uitgedrukt als een kans op het optreden van extra gevallen van kanker gedurende het leven, ten gevolge van beroepsmatige blootstelling, uitgaande van een arbeidsperiode van 40 jaar (8 uur per dag, 40 uur per week). De Arboraad stelde voor ernaar te streven dat het extra risico op sterfte door blootstelling aan kankerverwekkende stoffen in de arbeidsomgeving niet hoger is dan één op de miljoen per jaar blootstelling. De Arboraad baseerde zich hierbij mede op vergelijkbare risiconiveaus die destijds in andere beleidskaders werden gebruikt, zoals het maximaal toelaatbaar risiconiveau van 1 op de miljoen per jaar om te overlijden ten gevolge van blootstelling aan straling.³⁵ De minister van SWZ heeft dit risiconiveau vastgesteld.³⁴ In het milieubeleid hanteert de Nederlandse regering als onderdeel van de risicobenadering voor 'blootstelling' aan industriële installaties een zogeheten 'maximaal toelaatbaar risico' van 1 op de miljoen per jaar.^{36,37} De norm geldt voor het

risico om tijdens één jaar vertoeven op een bepaalde plaats nabij de installatie te overlijden door toedoen van die installatie.

Kanttekeningen

De commissie plaatst bij haar risicoschatting verschillende kanttekeningen:

- De schatting is gebaseerd op beroepsmatige blootstelling. Het risico op (sterfte door) TBE door blootstelling buiten het werk is niet meegenomen.
- De schatting is alleen gebaseerd op sterfte; er is geen rekening gehouden met (ernstige) ziekte als gevolg van infectie met het TBE-virus. Het risico hierop is groter dan het risico op sterfte.
- De aannames over de risico's zijn aan de voorzichtige kant, maar daar staat tegenover dat de blootstelling (het aantal tekenbeten) boven de aangenomen maximale waarde (50/jaar) niet ondenkbaar zijn.

1.4 Mogelijkheid arbeidshygiënische maatregelen

Vraag bij dit criterium

Zijn er maatregelen in de arbeidshygiënische strategie mogelijk om de blootstelling aan het agens zodanig te verminderen dat de extra kans op ziekte bij een individuele werknemer afdoende is gereduceerd?

Het uitroeien van teken is niet mogelijk. Er zijn wel maatregelen te nemen om de tekendichtheid in een bepaald gebied te verminderen, zoals beheersing van het aantal gastheren van de teek (waaronder reeën). Ook landschapsbeheer kan bijdragen aan het verminderen van het aantal teken, maar dit is lang niet overal mogelijk of gewenst, zoals in de bossen of nationale parken.³⁸ Bovendien reduceert dit niet de blootstelling aan teken van personen betrokken bij de uitvoering van dat landschapsbeheer.

Er zijn verschillende, individuele maatregelen te nemen die de kans op tekenbeten, en daarmee de potentiële blootstelling aan het TBE-virus, kunnen verminderen. Zo kan beschermende kleding met lange mouwen en lange broekspijpen gedragen worden. De broekspijpen kunnen in de sokken worden gestopt, zodat er geen huid blootgesteld wordt. De kleding kan met insecticiden worden behandeld om de kans op tekenbeten te reduceren. Het regelmatig dragen van geïmpregneerde kleding lijkt voor de drager veilig te zijn.³⁹ Op onbedekte huid kunnen insectenwerende middelen, zoals DEET, worden aangebracht. Ook dit is veilig voor de gebruiker, mits het volgens de gebruiksvorschriften van het specifieke middel toegepast wordt.⁴⁰⁻⁴² Na werk in het buitengebied dient het lichaam grondig gecontroleerd te worden op teken, en deze moeten zo snel mogelijk na ontdekking op de juiste manier worden verwijderd. Het snel verwijderen van teken beschermt niet tegen infectie met het TBE-virus, maar het is wel een belangrijke maatregel om andere ziekten die door teken worden overgedragen, zoals de ziekte van Lyme, te voorkomen.

In een systematische review werd het effect van verschillende preventieve maatregelen op zowel het aantal tekenbeten als de ziekte van Lyme onderzocht.⁴³ Er werden vier studies geïdentificeerd die het gebruik van persoonlijke beschermingsmaatregelen evalueerden. Twee hiervan toonden aan dat het aantal tekenbeten verminderde door het dragen van kleding geïmpregneerd met permethrine of het gebruik van insectenwerende middelen op de onbedekte huid. De andere twee studies waren case-control studies die lieten zien dat het gebruik van insectenwerende middelen en beschermende kleding enigszins effectief was tegen de ziekte van Lyme (OR 0,8; 95%-BI 0,6-0,9) in de ene studie⁴⁴; OR 0,71 (95%-BI 0,49-1,02) in de ander.⁴⁵ In een recente Belgische studie in een groep van 310 bosarbeiders, die nog niet gepubliceerd was ten tijde van de zoekactie in de systematische review, werden bovenstaande bevindingen niet bevestigd. De seroprevalentie van antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* was niet geassocieerd met het gebruik van beschermende kleding (OR 1,20; 95%-BI 0,70-2,07) of het gebruik van insectenwerende middelen (OR 1,73; 95%-BI 0,94-3,18).⁴⁶ Ook rapporteerden de bosarbeiders die beschermende maatregelen namen juist meer tekenbeten. Deze bevinding werd door de auteurs verklaard door aan te nemen dat de bosarbeiders juist meer beschermende maatregelen namen als gevolg van frequente tekenbeten. Ook enkele andere studies, niet meegenomen in de eerder genoemde systematische review, hebben preventieve maatregelen bij beroepsgroepen met verhoogde blootstelling aan teken gerelateerd aan het aantal gerapporteerde tekenbeten. Het gebruik van insectenwerende middelen en het dragen van beschermende kleding bleek in geen van deze studies geassocieerd met minder tekenbeten en bleek in een enkele studie ook juist positief gecorreleerd aan het aantal tekenbeten.⁴⁷⁻⁴⁹

2 Effectiviteit vaccinatie

Vraag bij dit criterium

Is het aannemelijk dat de vaccinatie effectief is in het tegengaan van ziekte of reduceren van symptomen bij de werknemer?

Er zijn twee geïnactiveerde vaccins tegen TBE geregistreerd bij de European Medical Agency (EMA): FSME-Immun® dat virusantigeen van de Neudörflstam bevat en Encepur® dat virusantigeen van de Karlsruhe 23 stam bevat.⁵⁰ Op basis van een antigeen in de virusenvelop kunnen drie subtypes van het virus worden onderscheiden: het Europese, het Siberische en het Far Eastern subtype, waarvan met name het eerste subtype relevant is voor Nederland. Beide vaccins zijn initieel gericht op het Europese TBE-virussubtype, maar er zijn aanwijzingen dat er kruisbescherming optreedt tegen andere TBE-virussubtypes.⁵¹ In Nederland is alleen FSME-Immun® in zowel volwassenen- als kinderdosering beschikbaar. Een primaire vaccinatieserie voor volwassenen bestaat uit 3 doses van 0,5 ml (4,8 µg/ml TBE-virus antigeen) en voor kinderen uit 3 doses van 0,25 ml. Tussen de eerste en tweede dosis zit bij voorkeur minstens 1 maand, maar dit interval kan teruggebracht worden naar 14 dagen als snellere bescherming gewenst is. De derde dosis wordt minimaal 5 maanden na de tweede dosis gegeven. Na een volledige primaire serie wordt uitgegaan van 3 jaar bescherming, en daarna wordt de eerste boosterdosering geadviseerd. Vervolgens wordt voor personen jonger dan 60 jaar booster doses om de 5 jaar na de laatste boosterdosering geadviseerd, terwijl voor personen ouder dan 60 jaar het interval tussen de booster doses niet meer dan 3 jaar dient te bedragen.^{52,53} Sommige endemische landen, zoals Zwitserland, hebben het boosterinterval tot 10 jaar verlengd vanwege het gunstige effect op de vaccinatiegraad. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor meer doorbraakinfecties als een verlengd interval wordt gehanteerd.^{54,55}

Toelating van de vaccins op de markt is voornamelijk gebaseerd op studies naar de immunogeniciteit en veiligheid. Er zijn een paar veldeffectiviteitsstudies verricht in gebieden en landen waar TBE endemisch is.

Immunogeniciteit

Het niveau van antistoffen tegen het TBE-virus (de antistoftiter) wordt gebruikt om de afweerrespons op de vaccinatie te meten, maar het is niet bekend wat de minimale antistoftiter moet zijn om bescherming te bieden. Ook is de relatie tussen seroconversie en klinische bescherming tegen TBE nog niet aangetoond. Vaak gebruikte methodes om de antistoftiter te bepalen, zijn de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) en de virusneutralisatie test (NT).⁵⁶

Een oudere studie laat zien dat de antistoftiters bij vrijwilligers die een toen beschikbaar vaccin kregen, gelijk dan wel hoger is (afhankelijk van de dosering van de vaccinatie) dan de antistoftiters bij mensen die TBE doormaakten.⁵⁷ Een andere studie vond juist dat mensen met een doormaakte TBE infectie, onafhankelijk van leeftijd en tijd sinds ziekte, hogere antistoftiters hadden dan gevaccineerde mensen.⁵⁸

Er zijn verschillende toedieningsschema's voor de vaccinaties getest, omdat versnelde schema's gewenst kunnen zijn om snellere bescherming te bewerkstelligen.

De conventionele toedieningsschema's leveren consistent een zeer hoog percentage seroconversie op; de meeste studies laten een seroconversie van 96-100% zien in zowel volwassenen als kinderen, zoals gemeten met ELISA en/of NT. Versnelde schema's halen ook hoge percentages seroconversie ($\geq 92\%$ -100%), maar de absolute hoogte van de immuunrespons is lager en de concentratie antistoffen neemt sneller af.⁵⁹⁻⁶¹ Bij ouderen (in studies vaak gedefinieerd vanaf een arbitraire leeftijdsgrens van 50 of 60 jaar) is de respons op vaccinaties minder, met lagere antistoftiters dan bij jongere leeftijdsgroepen en een snellere afname van antistoffen in de tijd.^{62,63}

Een andere studie laat zien dat er, ondanks het verschil in kwantiteit van de antistoffen bij mensen die op oudere leeftijd worden gevaccineerd ten opzichte van jongere mensen, geen kwalitatieve afname (gemeten als aviditeit en functionele activiteit).⁶⁴

Immunogeniciteit in immuungecompromitteerden

De vaccins werken minder goed bij mensen met een verminderde afweer, zoals bij mensen met een afweerstornis of bij gebruik van immunosuppressiva.^{63,65,66} Bij deze groepen mensen kan een extra vaccinatie dosis overwogen worden in het primaire vaccinatie schema, alhoewel het effect hiervan beperkt lijkt.^{63,65}

Veld effectiviteit

In verschillende endemische landen is de veldeffectiviteit van de vaccins berekend aan de hand van de proportie TBE-gevallen (TBE is in veel Europese landen meldingsplichtig) die wel en niet gevaccineerd waren en de vaccinatiegraad binnen de populatie. In Oostenrijk, een endemisch land waar >79% van de bevolking tenminste 1 vaccinatie heeft gehad^{67,68}, was de incidentie van TBE van 2000 tot 2018 0,16-0,23/100.000 in de gevaccineerde populatie tegen 5,08-5,47/100.000 in de ongevaccineerde populatie. Zelfs als alle TBE-gevallen met onbekende vaccinatiestatus werden gezien als adequaat gevaccineerd, was de veldeffectiviteit van vaccinatie in deze studie berekend op ten minste 95%.⁶⁹ Een vergelijkbaar hoge veldeffectiviteit werd gevonden in een endemisch gebied in Zuid-Duitsland en Letland, onafhankelijk van leeftijd, aantal doseringen vaccinatie en het adequaat volgen van het vaccinatieschema.⁷⁰ Een andere studie in Oostenrijk liet een veldeffectiviteit van 94,6% zien bij mensen die nog maar twee doses hebben gehad van de primaire serie, inclusief mensen die na ten minste 12 maanden hun derde dosis vaccin nog niet hadden ontvangen.⁶⁸ Voor beide eerder genoemde TBE vaccins is in Oostenrijk een licentie (Encepur en FSME-Immun). Het marktaandeel van FSME-Immun in Oostenrijk

was ten tijde van de studie 84-90%. Of er verschil is tussen de twee vaccins in veldeffectiviteit is aan de hand van de geaggregeerde data niet te achterhalen. In een retrospectieve case-control studie uit Zwitserland (n=1.828 patiënten en 3.667 controles) was de vaccineffectiviteit bij een complete serie vaccinaties 95,0% (95%-BI 93,5 – 96,1).⁷¹

3 Nadelige gezondheidseffecten vaccinatie

Vraag bij dit criterium

Is het aannemelijk dat de nadelige gezondheidseffecten van vaccinatie geen belangrijke afbreuk doen aan de gezondheidswinst van de werknemer?

3.1.1 Bijwerkingen vaccinatie

Gegevens over de veiligheid van de beschikbare vaccins zijn gebundeld in meerdere systematische reviews. Bijwerkingen die optraden na vaccinatie met één van de twee in Europa momenteel beschikbare vaccins zijn met elkaar vergeleken, ten tijde van zowel de drie vaccinaties van de primaire serie als na een boostervaccinatie. In veel studies is het veiligheidsaspect bij volwassenen en bij kinderen meegenomen, zowel in studies naar dosering, tijdsinterval in het vaccinatieschema, als in studies naar de boostervaccinatie. Er zijn echter geen studies beschikbaar die de bijwerkingen in de vaccinatiegroep vergelijken met de bijwerkingen die optraden in een controlegroep die een placebo vaccin toegediend kregen. Er worden in de systematische reviews verschillende soorten bijwerkingen gerapporteerd: milde bijwerkingen (zowel lokaal als systemisch), koorts en ernstige adverse events.

De vaccinatie tegen TBE wordt over het algemeen goed verdragen en is veilig. De meest gemelde reacties bij volwassenen op de TBE-vaccinatie zijn mild en lokaal, zoals pijn op de injectieplaats ($\geq 1/10$), en systemische reacties als hoofdpijn, misselijkheid, malaise, spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid (allen vaak gerapporteerd, dat wil zeggen $\geq 1/100$ en $< 1/10$), lymfadenopathie en braken (allen soms gerapporteerd, dat wil zeggen $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$).⁵² Tot 10% van de gevaccineerden rapporteerde koorts als bijwerking. Systemische reacties komen over het algemeen vaker voor na de eerste vaccinatie van de serie dan na latere vaccinaties.^{59,62}

De meest recente systematische review over de bijwerkingen en veiligheid van de vaccinaties geeft narratief de spreiding van gerapporteerde bijwerkingen in verschillende studies weer.⁷² Zo worden lokale reacties, zoals pijn op injectieplaats, gevoeligheid of lokaal oedeem gerapporteerd in 24,8% (range 4,3-54,0%) van de deelnemers. Systemische reacties worden gerapporteerd in 30% (range van studies 0,6-45,9%) van de gevaccineerden, en koorts als specifieke systemische bijwerking in 3,4% (range 0-9,7%). De commissie vindt de kwaliteit van deze review niet optimaal. Zo hebben de auteurs bijvoorbeeld bij de beschrijving van de ernstige bijwerkingen een onderbouwde link gesuggereerd tussen viraal genoom en glioblastoomcellen, terwijl dit in de onderliggende (gerefereerde) studie juist niet gevonden werd. Ook is er overlap tussen de geïncludeerde studies.

Uit geen van de klinische vaccinatiestudies kwamen ernstige bijwerkingen naar voren die gerelateerd konden worden aan de vaccinatie.^{59,62} De incidentie van ernstige bijwerkingen is geschat in enkele post marketingstudies en studies van de vaccinproducenten. Op basis van een passief surveillance systeem werd de incidentie van ernstige bijwerkingen (*serious adverse events*) na vaccinatie (gedefinieerd als leidend tot (verlengde) ziekenhuisopname, blijvende of significante invaliditeit, die levensbedreigend of dodelijk zijn) geschat.⁷³ Voor TBE kwam die schatting uit op *serious adverse events* op 2,3 (range 1,4-3,5) per 100.000 gedistribueerde doses. De kanttekeningen behorend bij registratie met behulp van een passief surveillancesysteem worden door de auteurs benoemd: de mogelijke onderrapportage van de ernstige bijwerkingen, het ontbreken van klinische details, waaronder de gebruikte definitie om een diagnose te stellen en differentiaal diagnostische overwegingen, en de schatting van het totaal aantal gezette vaccinaties in een populatie.⁷³ Ook merken zij op dat er vaak te weinig informatie beschikbaar was om een uitspraak over causaliteit mogelijk te maken. In een andere studie werd specifiek gekeken naar allergische reacties bij kinderen gelijk na immunisatie, en de auteurs vonden 1 tot mogelijk 3 kinderen met een allergische reactie na >1,2 miljoen gegeven vaccinaties, wat neerkomt op een incidentie van 0,08 tot 0,24 allergische reacties per 100.000 doseringen.⁷⁴ In een andere studie, die gebruik maakte van zowel een actief als een passief surveillance systeem, zijn twee gevallen van anafylaxie geregistreerd binnen 24 uur na TBE vaccinatie bij kinderen op geschat meer dan 3,1 miljoen toegediende doses. Dat betekent een incidentie van 0,69 per miljoen doses (95%-BI 0,67–1,2).⁷⁵ Tot slot wordt door de vaccinproducenten een incidentie van 1,9 ernstige bijwerkingen per 100.000 toegediende doses Encepur, en 1,6 ernstige bijwerkingen per 100.000 toegediende doses FSME-IMMUN gerapporteerd.⁷⁶

3.1.2 Klinisch verloop van TBE na vaccinatie

In verschillende publicaties wordt gerapporteerd dat het klinisch beloop van TBE die optreedt ondanks vaccinatie (de zogeheten doorbraakinfecties) ernstiger verloopt dan bij mensen die niet gevaccineerd zijn.^{69,77-81} In andere publicaties wordt een dergelijk verschil niet gevonden.⁸²⁻⁸⁴ In sommige van de studies waarin een verschil in klinisch beloop werd gevonden is bias niet uit te sluiten, terwijl anderen methodologische beperkingen kenden. Zo waren in sommige studies de patiënten die een doorbraakinfecties doormaakten ouder dan de niet-gevaccineerde patiënten^{69,77,80,81} of was er bij hen vaker sprake van een comorbiditeit.^{80,81} Ook werden vaak alleen patiënten geïnccludeerd met een klinische bevestigde TBE, maar is de proportie gevaccineerde asymptomatische mensen of gevaccineerde mensen met slechts milde klachten niet bekend.^{69,77-80} Tot slot waren soms niet alle van de patiënten die als gevaccineerd werden beschouwd volgens het aangeraden schema gevaccineerd.⁷⁷⁻⁷⁹ In één van de publicaties berekenden de auteurs dat het vaker optreden van TBE veroorzaakt werd door een lagere – maar nog steeds zeer acceptabele – vaccineffectiviteit tegen ernstige TBE (94,7 – 95,8%) dan tegen mildere TBE (97,1 – 97,8%).⁶⁹ De auteurs van een van de publicaties waarin een ernstiger verloop van TBE

bij gevaccineerde patiënten werd gevonden plaats en een kanttekening bij hun bevindingen: uitgaande van een effectiviteit van 95% zouden er door vaccinatie in hun studie 656 TBE gevallen worden tegengegaan, terwijl er bij 9 patiënten dan een ogenschijnlijk ernstiger TBE zou optreden.⁷⁸

4 Aanvaardbaarheid vaccinatie

Vraag bij dit criterium

Is, het met het oog op de gezondheidswinst bij de werknemer zelf, de last van de vaccinatie voor de werknemer aanvaardbaar?

De World Health Organization (WHO) beveelt vaccinatie aan voor iedereen ouder dan een jaar in hoog-endemische TBE-gebieden, gedefinieerd als een gemiddelde 5-jaars (pre-vaccinatie) incidentie van klinische ziekte van ≥ 5 gevallen/100.000/jaar. Verder adviseert de WHO doelgerichte vaccinatie voor personen die risico lopen in gebieden met een lagere incidentie.⁵⁵

In Duitsland is er in 2007 op basis van een consensusproces bij het Robert Koch Instituut een lagere afkapwaarde van incidentie genomen voor het implementeren van preventieve maatregelen. De incidentiegrenswaarde om een district aan te merken als risicogebied ligt op 1 TBE-geval per 100.000 inwoners in een 5-jaarsperiode.⁸⁵ Deze lagere grenswaarde werd gekozen omdat door bestaande vaccinatieprogramma's minder mensen TBE oplopen en de incidentie daarmee omlaag gaat, terwijl het individuele risico van een ongevaccineerd persoon daarmee niet lager hoeft te zijn. Tevens werd later aan de risicoclassificatie toegevoegd dat als een gebied eenmaal geclassificeerd is als TBE-risico het dat voor minstens 20 jaar blijft. Het primaire doel van het definiëren van TBE-risicogebieden in Duitsland is om een overzicht te geven van districten waarin preventieve maatregelen, met name vaccinatie, moeten worden geïmplementeerd voor de algehele bevolking. De kosten voor TBE-vaccinatie worden voor mensen wonend in deze risicogebieden en voor Duitse reizigers naar risicogebieden, vergoed door de ziekteverzekering. Terwijl er in 2007 nog 129 van de 401 districten geclassificeerd werden als TBE risicogebieden was dit aantal in 2022 opgelopen tot 175, waaronder sinds 2019 Nedersaksen, grenzend aan Noordoost-Nederland.^{85,86}

In Nederland wordt momenteel niet voldaan aan de grens van het vaccinatieadvies voor de gehele bevolking zoals gedefinieerd door de WHO, maar doelgerichte vaccinatie voor mensen die risico lopen in (regionale) gebieden met lagere incidentie kan overwogen worden. Omdat voor zover bekend de meest waarschijnlijk bronlocaties van de TBE-gevallen niet gelijkmatig verdeeld zijn over Nederland, zou de incidentie van TBE per (GGD-)regio berekend kunnen worden om tot betere inschatting van risicolocaties te komen. Op deze manier zou bijvoorbeeld het landelijke deel van de regio Twente volgens de Duitse definitie momenteel kunnen worden ingedeeld als risicogebied.⁸⁷

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. *Werknemers en infectieziekten - Criteria voor vaccinatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatie nr. 2014/30.
- 2 RIVM. *Tekenencefalitis*. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tekenencefalitis>. Geraadpleegd: 26 juli 2023.
- 3 Jahfari S, de Vries A, Rijks JM, Van Gucht S, Vennema H, Sprong H, et al. *Tick-Borne Encephalitis Virus in Ticks and Roe Deer, the Netherlands*. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(6): 1028-1030.
- 4 Rijks JM, Montizaan MGE, Bakker N, de Vries A, Van Gucht S, Swaan C, et al. *Tick-Borne Encephalitis Virus Antibodies in Roe Deer, the Netherlands*. *Emerg Infect Dis* 2019; 25(2): 342-345.
- 5 Esser HJ, Lim SM, de Vries A, Sprong H, Dekker DJ, Pascoe EL, et al. *Continued Circulation of Tick-Borne Encephalitis Virus Variants and Detection of Novel Transmission Foci, the Netherlands*. *Emerg Infect Dis* 2022; 28(12): doi: 10.3201/eid2812.220552.
- 6 RIVM. *Tekenencefalitis (TBE)*. <https://www.rivm.nl/tekenencefalitis#:~:text=Deze%20borrelia%2Dbacterie%20veroorzaakt%20elk,hets%20TBE%2Dvirus%20in%20Nederland>. Geraadpleegd: Wijzigingsdatum: 08 december 2022.
- 7 Schley K, Friedrich J, Pilz A, Huang L, Balkaran BL, Maculaitis MC, et al. *Evaluation of under-testing and under-diagnosis of tick-borne encephalitis in Germany*. *BMC Infect Dis* 2023; 23(1): 139.
- 8 Hofhuis A, Meunier N, van den Wijngaard K, Gassner F, Harms M, van Pelt W. *Arbeidsgerelateerde ziektelast door Lyme-borreliose in Nederland*. 2013.
- 9 Hofhuis A, Harms M, van den Wijngaard C, Sprong H, van Pelt W. *Continuing increase of tick bites and Lyme disease between 1994 and 2009*. *Ticks Tick Borne Dis* 2015; 6(1): 69-74.
- 10 RIVM. *In 10 jaar stijgt aantal tekenbeten naar 1,5 miljoen per jaar.*: <https://www.rivm.nl/nieuws/in-10-jaar-stijgt-aantal-tekenbeten-naar-15-miljoen-per-jaar>. Geraadpleegd: 26 juli 2023.
- 11 Hofhuis A, Bennema S, Harms M, van Vliet AJ, Takken W, van den Wijngaard CC, et al. *Decrease in tick bite consultations and stabilization of early Lyme borreliosis in the Netherlands in 2014 after 15 years of continuous increase*. *BMC Public Health* 2016; 16: 425.
- 12 De Groot M, De Jong T, Chaillet M. *Teken, tekenbeten en de ziekte van Lyme in de sector Hoveniers en Groenvoorziening*. Stigas, 2018. <https://www.stigas.nl/publicaties/onderzoek-preventie-tekenbeten/>.

- 13 De Groot M, De Jong T, Chaillet M. *Teken, tekenbeten en de ziekte van Lyme in de sector Loonwerk*. Stigas, 2018. <https://www.stigas.nl/publicaties/onderzoek-preventie-tekenbeten/>.
- 14 Moll van Charante AW, Groen J, Osterhaus AD. *Risk of infections transmitted by arthropods and rodents in forestry workers*. Eur J Epidemiol 1994; 10(3): 349-351.
- 15 Moll van Charante AW, Groen J, Mulder PG, Rijpkema SG, Osterhaus AD. *Occupational risks of zoonotic infections in Dutch forestry workers and muskrat catchers*. Eur J Epidemiol 1998; 14(2): 109-116.
- 16 Jurke A, Bannert N, Brehm K, Fingerle V, Kempf VA, Kompf D, et al. *Serological survey of Bartonella spp., Borrelia burgdorferi, Brucella spp., Coxiella burnetii, Francisella tularensis, Leptospira spp., Echinococcus, Hanta-, TBE- and XMR-virus infection in employees of two forestry enterprises in North Rhine-Westphalia, Germany, 2011-2013*. Int J Med Microbiol 2015; 305(7): 652-662.
- 17 Kaiser R, Kern A, Kampa D, Neumann-Haefelin D. *Prevalence of antibodies to Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus in an endemic region in southern Germany*. Zentralbl Bakteriol 1997; 286(4): 534-541.
- 18 Nygren TM, Pilic A, Bohmer MM, Wagner-Wiening C, Wichmann O, Harder T, et al. *Tick-Borne Encephalitis Risk Increases with Dog Ownership, Frequent Walks, and Gardening: A Case-Control Study in Germany 2018-2020*. Microorganisms 2022; 10(4): doi: 10.3390/microorganisms10040690.
- 19 Cisak E, Sroka J, Zwolinski J, Uminski J. *Seroepidemiologic study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region (eastern Poland)*. Ann Agric Environ Med 1998; 5(2): 177-181.
- 20 Richard S, Oppliger A. *Zoonotic occupational diseases in forestry workers - Lyme borreliosis, tularemia and leptospirosis in Europe*. Ann Agric Environ Med 2015; 22(1): 43-50.
- 21 Magnavita N, Capitanelli I, Ilesanmi O, Chirico F. *Occupational Lyme Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Diagnostics (Basel) 2022; 12(2): doi: 10.3390/diagnostics12020296.
- 22 Pedrosa PB, Cardoso TA. *Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects*. Int J Infect Dis 2011; 15(6): e366-376.
- 23 Hoge Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen tekenencefalitis (Tick-Borne Encephalitis, TBE)*. Brussel: Hoge Gezondheidsraad, 2019; HGR nr. 9435.
- 24 Lindquist L, Vapalahti O. *Tick-borne encephalitis*. Lancet 2008; 371(9627): 1861-1871.
- 25 Gustafson R, Svenungsson B, Forsgren M, Gardulf A, Granstrom M. *Two-year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in Sweden*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11(10): 894-900.
- 26 Marvik A, Tveten Y, Pedersen AB, Stiasny K, Andreassen AK, Grude N. *Low prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Norwegian blood donors*. Infect Dis (Lond) 2021; 53(1): 44-51.

- 27 Bojkiewicz E, Toczyłowski K, Grygorczuk S, Zelazowska-Rutkowska B, Dunaj J, Zebrowska A, et al. *The Prevalence of Asymptomatic Infections with Tick-Borne Encephalitis Virus and Attitude towards Tick-Borne Encephalitis Vaccine in the Endemic Area of Northeastern Poland*. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(8): doi: 10.3390/vaccines10081294.
- 28 Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, Svendova V, Kohlfurst DS, Sonnleitner A, et al. *Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017*. *Microorganisms* 2021; 9(7): doi: 10.3390/microorganisms9071420.
- 29 Haglund M, Günther G. *Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up*. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 1: S11-18.
- 30 Kaiser R. *Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults*. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162(11-12): 239-243.
- 31 Kaiser R. *[Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years]*. *Nervenarzt* 2011; 82(8): 1020-1025.
- 32 Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljostad U, Mygland A, et al. *EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis*. *Eur J Neurol* 2017; 24(10): 1214-e1261.
- 33 *Advies inzake grenswaarden voor genotoxisch carcinogene stoffen*. Arboraad, 1992.
- 34 Gezondheidsraad. *Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatie nr. 2012/16.
- 35 Tweede Kamer der Staten-Generaal. *Omgaan met risico's van straling. Normstelling ioniserende straling voor arbeid en milieu*. Den Haag: Vergaderjaar 1990-1991, 21483 nr 1 en 2.
- 36 Gezondheidsraad. *Risico, meer dan een getal : handreiking voor een verdere ontwikkeling van de risicobenadering in het milieubeleid*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr. 1996/03.
- 37 Tweede Kamer der Staten-Generaal. *Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid*. Den Haag: Nationaal Milieubeleidsplan (NMP). Vergaderjaar 1988-1989, 21137 nr. 5.
- 38 Cerny J, Lynn G, Hrnkova J, Golovchenko M, Rudenko N, Grubhoffer L. *Management Options for Ixodes ricinus-Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies*. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(6): doi: 10.3390/ijerph17061830.
- 39 Banks SD, Murray N, Wilder-Smith A, Logan JG. *Insecticide-treated clothes for the control of vector-borne diseases: a review on effectiveness and safety*. *Med Vet Entomol* 2014; 28 Suppl 1: 14-25.
- 40 Diaz JH. *Chemical and Plant-Based Insect Repellents: Efficacy, Safety, and Toxicity*. *Wilderness Environ Med* 2016; 27(1): 153-163.

- 41 RIVM. *Anti-tekenmiddel*. <https://waarzitwatin.nl/producten/anti-tekenmiddel>. Geraadpleegd: 28 juni 2022.
- 42 U.S. Environmental Protection Agency. *DEET*. U.S. Environmental Protection Agency: <https://www.epa.gov/insect-repellents/deet>. Geraadpleegd: 28-06-2022.
- 43 Richardson M, Khouja C, Sutcliffe K. *Interventions to prevent Lyme disease in humans: A systematic review*. *Prev Med Rep* 2019; 13: 16-22.
- 44 Vazquez M, Muehlenbein C, Cartter M, Hayes EB, Ertel S, Shapiro ED. *Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease*. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(2): 210-216.
- 45 Connally NP, Durante AJ, Yousey-Hindes KM, Meek JI, Nelson RS, Heimer R. *Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based case-control study*. *Am J Prev Med* 2009; 37(3): 201-206.
- 46 De Keukeleire M, Robert A, Luyasu V, Kabamba B, Vanwambeke SO. *Seroprevalence of Borrelia burgdorferi in Belgian forestry workers and associated risk factors*. *Parasit Vectors* 2018; 11(1): 277.
- 47 Rojko T, Ruzic-Sabljić E, Strle F, Lotric-Furlan S. *Prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Slovene forestry workers during the period of tick activity*. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(5-6): 219-225.
- 48 Roome A, Gouli S, Yodsuwan R, Victory J, Collins C, Jenkins P, et al. *Tick magnets: The occupational risk of tick-borne disease exposure in forestry workers in New York*. *Health Sci Rep* 2022; 5(2): e509.
- 49 Cisak E, Zajac V, Wojcik-Fatla A, Dutkiewicz J. *Risk of tick-borne diseases in various categories of employment among forestry workers in eastern Poland*. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19(3): 469-474.
- 50 European Medicines Agency. EMA. *Tick-borne encephalitis vaccine (inactivated): List of nationally authorised medicinal products*. London, 2017; PSUSA/00002951/201701.
- 51 Domnich A, Panatto D, Arbuzova EK, Signori A, Avio U, Gasparini R, et al. *Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: systematic review and meta-analysis*. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(10): 2819-2833.
- 52 CBG - Geneesmiddeleninformatiebank. *FMSE-IMMUN Adult 0.5ml - SmPC*. 31 May 2021.
- 53 Farmacotherapeutische kompas. *Tekenencefalitisvaccin*. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tekenencefalitisvaccin>. Geraadpleegd: 21-06-2022.
- 54 Steffen R, Erber W, Schmitt HJ. *Can the booster interval for the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine 'FSME-IMMUN' be prolonged? - A systematic review*. *Ticks Tick Borne Dis* 2021; 12(5): 101779.

- 55 WHO. *Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper-- recommendations*. Vaccine 2011; 29(48): 8769-8770.
- 56 Litzba N, Zelena H, Kreil TR, Niklasson B, Kuhlmann-Rabens I, Remoli ME, et al. *Evaluation of different serological diagnostic methods for tick-borne encephalitis virus: enzyme-linked immunosorbent, immunofluorescence, and neutralization assay*. Vector Borne Zoonotic Dis 2014; 14(2): 149-159.
- 57 Klockmann U, Bock HL, Kwasny H, Praus M, Cihlova V, Tomkova E, et al. *Humoral immunity against tick-borne encephalitis virus following manifest disease and active immunization*. Vaccine 1991; 9(1): 42-46.
- 58 Remoli ME, Marchi A, Fortuna C, Benedetti E, Minelli G, Fiorentini C, et al. *Anti-tick-borne encephalitis (TBE) virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination*. Pathog Dis 2015; 73(2): 1-3.
- 59 Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. *Vaccines for preventing tick-borne encephalitis*. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD000977.
- 60 Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. *Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines*. Hum Vaccin Immunother 2013; 9(5): 1163-1171.
- 61 Ruzek D, Avsic Zupanc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. *Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines*. Antiviral Res 2019; 164: 23-51.
- 62 Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R, et al. *Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme*. Vaccine 2011; 29(43): 7307-7319.
- 63 Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Askling HH. *Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study*. Vaccine 2016; 34(5): 650-655.
- 64 Stiasny K, Aberle JH, Keller M, Grubeck-Loebenstien B, Heinz FX. *Age affects quantity but not quality of antibody responses after vaccination with an inactivated flavivirus vaccine against tick-borne encephalitis*. PLoS One 2012; 7(3): e34145.
- 65 Panasiuk B, Prokopowicz D, Panasiuk A. *Immunological response in HIV-positive patients vaccinated against tick-borne encephalitis*. Infection 2003; 31(1): 45-46.
- 66 Harrison N, Grabmeier-Pfistershammer K, Graf A, Schwarzinger I, Aberle JH, Stiasny K, et al. *Humoral immune response to tick-borne encephalitis vaccination in allogeneic blood and marrow graft recipients*. NPJ Vaccines 2020; 5(1): 67.
- 67 Kunze U, Kunze M. *The Austrian Vaccination Paradox: Tick-Borne Encephalitis Vaccination Versus Influenza Vaccination*. Cent Eur J Public Health 2015; 23(3): 223-226.
- 68 Pugh SJ, Moisi JC, Kundi M, Santonja I, Erber W, Angulo FJ, et al. *Effectiveness of two doses of tick-borne encephalitis (TBE) vaccine*. J Travel Med 2022; 29(2): doi: 10.1093/jtm/taab193.

- 69 Santonja I, Stiasny K, Essl A, Heinz FX, Kundi M, Holzmann H. *Tick-borne encephalitis in vaccinated patients: a retrospective case-control study and analysis of vaccination field effectiveness in Austria from 2000 to 2018*. J Infect Dis 2022; 512-521.
- 70 Erber W, Khan F, Zavadska D, Freimane Z, Dobler G, Bohmer MM, et al. *Effectiveness of TBE vaccination in southern Germany and Latvia*. Vaccine 2022; 40(5): 819-825.
- 71 Zens KD, Haile SR, Schmidt AJ, Altpeter ES, Fehr JS, Lang P. *Retrospective, matched case-control analysis of tickborne encephalitis vaccine effectiveness by booster interval, Switzerland 2006-2020*. BMJ Open 2022; 12(4): e061228.
- 72 Rampa JE, Askling HH, Lang P, Zens KD, Gultekin N, Stanga Z, et al. *Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009-2019): A systematic review*. Travel Med Infect Dis 2020; 37: 101876.
- 73 Schumacher Z, Bourquin C, Heininger U. *Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland--1991-2001*. Vaccine 2010; 28(24): 4059-4064.
- 74 Zent O, Hennig R. *Post-marketing surveillance of immediate allergic reactions: polygeline-based versus polygeline-free pediatric TBE vaccine*. Vaccine 2004; 23(5): 579-584.
- 75 Oberle D, Pavel J, Rieck T, Weichert S, Schroten H, Keller-Stanislawski B, et al. *Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany*. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(5): 535-541.
- 76 Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Holzmann H, Hombach J, Bjorvatn B, Barrett A. *Vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*. Expert Rev Vaccines 2012; 11(9): 1103-1119.
- 77 Lotric-Furlan S, Bogovic P, Avsic-Zupanc T, Jelovsek M, Lusa L, Strle F. *Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease*. J Intern Med 2017; 282(2): 142-155.
- 78 Bogovic P, Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Lusa L, Strle F. *Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: A prospective observational study*. Travel Med Infect Dis 2018; 26: 25-31.
- 79 Wagner JN, Sonnberger M, Troescher A, Krehan I, Hauser A, Panholzer J, et al. *Patients with breakthrough tick-borne encephalitis suffer a more severe clinical course and display extensive magnetic resonance imaging changes*. Eur J Neurol 2020; 27(7): 1201-1209.
- 80 Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S, et al. *Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years*. Clin Infect Dis 2020; 70(2): 245-251.
- 81 Nygren TM, Pilic A, Bohmer MM, Wagner-Wiening C, Wichmann O, Harder T, et al. *Tick-borne encephalitis vaccine effectiveness and barriers to vaccination in Germany*. Sci Rep 2022; 12(1): 11706.

- 82 Schuler M, Zimmermann H, Altpeter E, Heininger U. *Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland, 2005 to 2011*. Euro Surveill 2014; 19(13): doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.13.20756.
- 83 Dobler G, Kaier K, Hehn P, Bohmer MM, Kreusch TM, Borde JP. *Tick-borne encephalitis virus vaccination breakthrough infections in Germany: a retrospective analysis from 2001 to 2018*. Clin Microbiol Infect 2020; 26(8): 1090 e1097-1090 e1013.
- 84 Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Martinez-Torres F, Grond-Ginsbach C, Meyding-Lamade U. *Clinical outcome and cerebrospinal fluid profiles in patients with tick-borne encephalitis and prior vaccination history*. Ticks Tick Borne Dis 2018; 9(4): 882-888.
- 85 Robert Koch-Institut (RKI). *Risikogebiete der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in Deutschland. (Stand: Januar 2022)*. Epid Bull 2022(9): 3-21.
- 86 Hellenbrand W, Kreusch T, Bohmer MM, Wagner-Wiening C, Dobler G, Wichmann O, et al. *Epidemiology of Tick-Borne Encephalitis (TBE) in Germany, 2001(-)2018*. Pathogens 2019; 8(2): doi: 10.3390/pathogens8020042.
- 87 Geeraedts F, Wertenbroek A, de Klerk J, Prick JJ, Reichman LJA, Hess D, et al. *Defining a risk area for tick-borne encephalitis (TBE) in a country where TBE is emerging, the Netherlands, July 2016-October 2020*. Ticks Tick Borne Dis 2022; 13(2): 101898.

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid. De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. TBE-vaccinatie werknemers: beoordeling criteria afwegingskaders.

Achtergronddocument bij Vaccinatie van werknemers: tekenencefalitis

Nr. 2023/14A, Den Haag, 24 augustus 2023

Auteursrecht voorbehouden

