

Kliniek en diagnostiek bij verdenking op een tekenencefalitis

Clinical presentation and diagnosis of tick-borne encephalitis

K. van der Straten¹, D.H. van der Dussen², J. Reimerink³, dr. J.L.A.N. Murk⁴

SAMENVATTING

Sinds 2016 wordt Nederland gerekend tot de endemische gebieden van het tekenencefalitisvirus. Dit virus wordt door teken overgedragen en incidenteel via ongepasteuriseerde melk. De klinische presentatie is uiteenlopend, waarbij 70% van de infecties met het Europese type asymptomatisch verloopt. Symptomatische infecties beginnen meestal met griepachtige klachten die bestaan uit algehele malaise, hoofdpijn en temperatuursverhoging. Na een korte periode van herstel of aansluitend aan de griepachtige verschijnselen kunnen bij 20-30% van de patiënten opnieuw koorts en neurologische klachten ontstaan. In dit stadium van de ziekte heeft serologisch onderzoek de hoogste sensitiviteit. Bij interpretatie van serologie van het tekenencefalitisvirus moet vooral rekening worden gehouden met mogelijke kruisreactiviteit met andere flavivirussen en met het langdurig aantoonbaar kunnen blijven van IgM-antistoffen in serum. In dit artikel wordt de serologische diagnostiek van het tekenencefalitisvirus besproken.

(TIJDSCHR INFECT 2017;12(3):73-8)

SUMMARY

Since 2016, The Netherlands has been considered as an endemic area for tick-borne encephalitis virus. Tick-borne encephalitis virus is transmitted by ticks, and incidentally, by unpasteurized milk. The clinical presentation is varied; 70% of the infections with the European type are asymptomatic. Symptomatic infections usually start with flu-like complaints consisting of malaise, headache and raised temperature. After a short period of recovery or immediately following the flu-like symptoms, 20-30% of patients develop high fever and neurological symptoms. At this stage of the disease, serology has the highest sensitivity to diagnose tick-borne encephalitis virus infections. When interpreting positive tick-borne encephalitis virus serology, the possibility of cross-reactivity with other flaviviruses or the persistence of IgM antibodies in serum must be taken into account. The current article discusses the diagnostic possibilities and in particular the serology of the tick-borne encephalitis virus.

INLEIDING

In 2016 zijn voor het eerst humane besmettingen met het tekenencefalitisvirus ('tick-borne encephalitis virus', TBEV) in Nederland vastgesteld, nadat eerder ditzelfde jaar het virus in Nederlandse teken was aangetroffen.¹

Voorheen werd aangenomen dat TBEV in Europa alleen endemisch voorkwam in Scandinavië, de Baltische staten, Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland, Noord-Italië en Oost-Europa.²⁻⁴ Het is nog onduidelijk hoe wijdver-

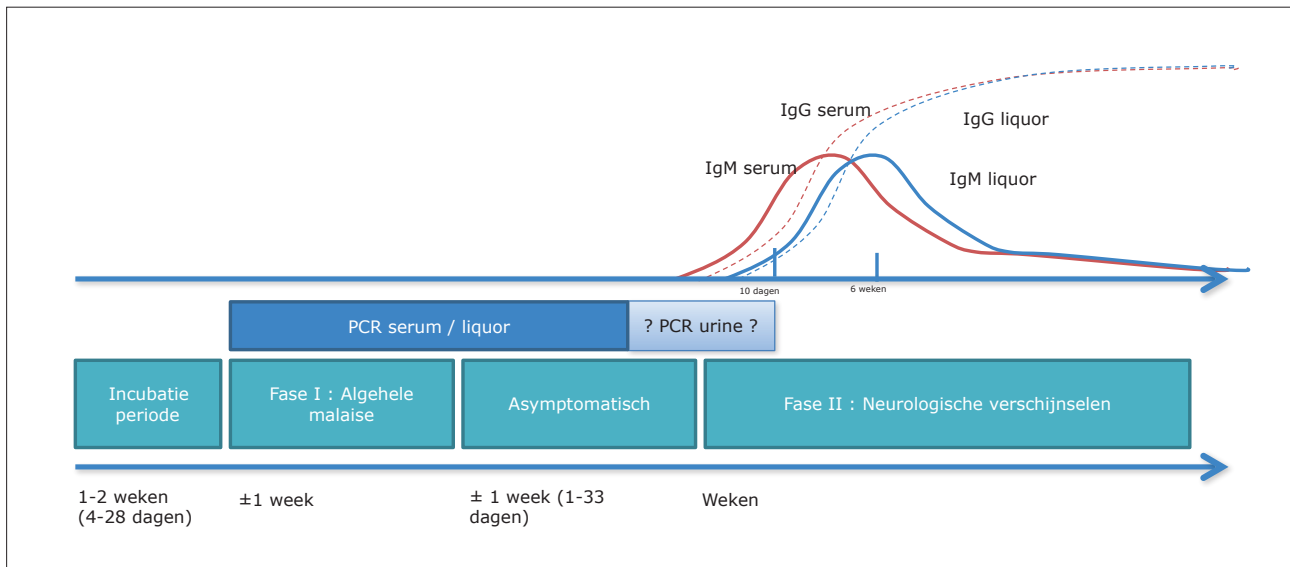
¹medisch student, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht ²neuroloog, afdeling Neurologie, Centraal Militair Hospitaal, Utrecht ³onderzoeker, afdeling Emerging Infectious Diseases, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu – Centrum Infectieziektenonderzoek, Diagnostiek en Screening (RIVM-IDS) Bilthoven ⁴medisch-microbioloog/viroloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht (thans werkzaam op Laboratorium Medische Microbiologie en Immunologie, Elisabeth-Twee Stedenziekenhuis, Tilburg)

Correspondentie richten aan: dr. J.L.A.N. Murk, medisch-microbioloog, Elisabeth-Twee Stedenziekenhuis, ETZ Elisabeth, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg, tel: 013-539 2640, e-mailadres: j.murk@etz.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: serologie, tekenencefalitisvirus, tick-borne encephalitis.

Keywords: serology, tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus.



FIGUUR 1. Na een incubatieperiode van ongeveer één week ontstaat de eerste fase met algehele malaise en koorts. Vanaf deze fase tot en met de neurologische fase kan PCR-diagnostiek worden ingezet. Na de start van de neurologische verschijnselen is alleen serologisch onderzoek in serum en liquor zinvol. De IgM- en IgG-respons in serum zijn weergegeven met respectievelijk een rode lijn / stippellijn. In blauw is de serologische respons in liquor weergegeven. IgG in liquor is in 52% van de patiënten nog meetbaar in liquor na twee jaar; lage titers van IgM in liquor nog bij 22% na 1 jaar. De waarde van PCR-diagnostiek in urine is nog onzeker.

spreid TBEV in Nederland voorkomt en welk percentage van de teken het virus bevat. In afwachting van deze gegevens dient bij verdenking op virale encefalitis aan TBEV-infecties te worden gedacht.

TBEV behoort tot de familie van de *flaviviridae*, net als hepatitis C-virus, denguevirus, zikavirus, west-nijlvirus (WNV), Japanse-encefalitisvirus en gelekoortsvirus.²⁻⁵ Binnen de TBE-virussen zijn drie subtypen te onderscheiden: het Europese type (TBE-EU), het Siberische (TBE-sib) en Far Eastern (TBE-FE). De overdracht van het Europese type op de mens is via de teek *Ixodes ricinus*, terwijl de virussen van de twee overige subtypes, het Siberische en Far Eastern, worden overgedragen door *Ixodes persulcatus*.² De teken zijn zowel vector als reservoir voor dit virus. De kans op een door teken veroorzaakte TBEV-infectie is het grootst indien de buitentemperatuur boven de 8°C komt, wat voor Noord-Europese landen grofweg overeenkomt met de maanden maart t/m november.⁵ Bij tenminste 30% van de TBEV-infecties wordt de tekenbeet niet opgemerkt. Transmissie via onpasteuriseerde melk, met name geitenmelk, is ook mogelijk maar speelt waarschijnlijk in Noord-Europa een kleine rol.

Er bestaan vier geregistreerde TBEV-vaccins, waarvan twee vaccins in West-Europa te krijgen zijn. Volledige vaccinatie leidt in >95% tot seroconversie en biedt ten

minste vijf jaar bescherming.^{4,5} Bij patiënten met een hoger risico op het uitblijven van een seroconversie, zoals immuungecompromitteerde patiënten, kan een titercontrole worden overwogen.

KLINIEK VAN INFECTIES MET TBEV-EU

Infecties met TBEV verlopen bij ongeveer 70% van de mensen asymptomatisch. De kans op het ontwikkelen van een symptomatische infectie en de ernst van de klachten nemen toe met de leeftijd. De incubatieperiode duurt gemiddeld één tot twee weken (spreiding van 4-28 dagen), waarna bij 75% van de patiënten met een symptomatische infectie een bifasisch ziektebeloop te herkennen is. Bij de overige 25% van de infecties kunnen de klachten uit de eerste en tweede fase in elkaar overlopen of blijven klachten beperkt tot de eerste fase. De eerste fase duurt gemiddeld een week en kenmerkt zich door aanwezigheid van koorts, algehele malaise, hoofdpijn en spierpijn (zie *Figuur 1*).^{2,3,6,7} Bij een bifasisch beloop volgt na de eerste fase een asymptomatische periode van enkele dagen tot een week (spreiding: 1-33 dagen). In de tweede fase van de ziekte ontwikkelt de patiënt hoge koorts en een acute meningitis (40-50%), meningo-encefalitis (40-50%) of een meningo-encefalomyelitis (10-15%).^{2,6,8} Van de patiënten met neurologische klachten ontwikkelt tot 78% een tremor en tot

30% een ataxie, wat wijst op betrokkenheid van het cerebellum, en ondervindt 12-36% van de patiënten gedragsveranderingen of een verlaagd bewustzijn.²⁻⁴ Hersenzenuwuitval en radiculitis komen incidenteel (<15%) ook voor. Insulten en fatale infecties zijn zeldzaam. De infectie heeft een grotere kans op een fatale afloop bij betrokkenheid van de hersenstam.² De ‘case fatality rate’ van een virusinfectie met TBEV-EU wordt geschat tussen 0,5-1,0 %.⁹

De meeste TBEV-infecties genezen zonder restverschijnselen. Tien tot twintig procent van de patiënten met neuro (psycho)logische klachten houdt restverschijnselen, die kunnen bestaan uit concentratiestoornissen, parese, gehoorschade, evenwichtsstoornissen, coördinatiestoornissen, autonome dysregulatie, hoofdpijn en depressie.^{7,8} Hoewel er overlap bestaat tussen de neurologische klachten die door TBEV worden veroorzaakt en vroege neuroborreliose, is er over het algemeen toch sprake van duidelijk verschillende klinische presentaties. Neurologische verschijnselen op basis van een infectie met TBEV bestaan meestal uit een encefalitis met of zonder cerebellaire betrokkenheid, terwijl een neuroborreliose zich meestal presenteert met geïsoleerde hersenzenuwuitval (enkelzijdig of dubbelzijdig), radiculitis en radriculaire pijnklachten.¹⁰

Bij de verdenking op TBEV kan het ook zinvol zijn om diagnostiek naar *Borrelia* in te zetten, aangezien een teek gelijktijdig besmet kan zijn met TBEV en *Borrelia burgdorferi*.¹¹ Dit heeft in eerdere gevallen geleid tot dubbelinfecties bij mensen.

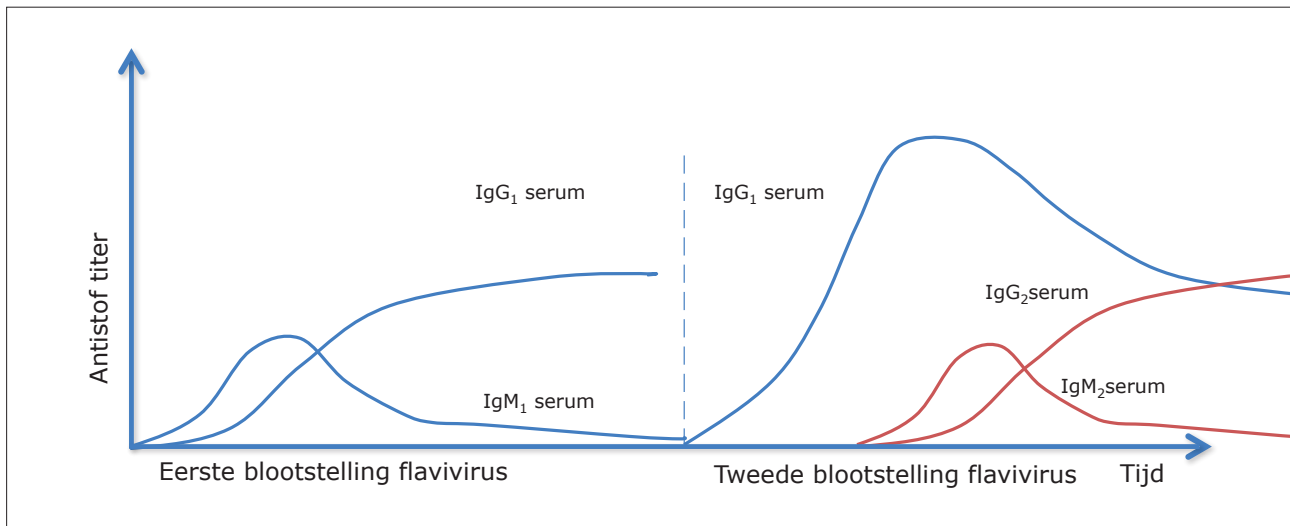
Bij reizigers met een encefalitis dient, afhankelijk van de epidemiologie, vanzelfsprekend rekening gehouden te worden met andere (arbovirus) infecties die encefalitis kunnen veroorzaken. Zo kan de klinische presentatie van TBE overeenkomen met WNV-encefalitis, dat zich incidenteel ook als bifasisch ziektebeeld manifesteert.¹²

DIAGNOSTIEK

De eerste fase van de ziekte gaat gepaard met leukopenie, trombopenie en lichte transaminasestijging.² In deze fase kan een TBEV-infectie alleen worden aangetoond door detectie van viraal RNA in bloed en mogelijk ook in urine (zie *Figuur 1*).^{2,3,6-8,13} De PCR heeft een beperkte waarde binnen de diagnostiek naar TBEV, omdat bij het ontstaan van de neurologische verschijnselen het virus in tenminste 75% van de gevallen uit het bloed en de liquor is verdwenen.^{1-9,11-13} Er zijn aanwijzingen dat, net zoals bij enkele andere flavivirussen, uitscheiding van virus in de urine plaatsvindt.^{6,13} In twee gevallen was het virus tot ongeveer twee weken na het ontstaan

van de neurologische verschijnselen nog detecteerbaar met RT-PCR in de urine.¹³ Meer onderzoek is nodig om vast te stellen wat de sensitiviteit van deze diagnostische parameter is.

TBEV bereikt het centraal zenuwstelsel (CZS) waarschijnlijk via de hematogene route.² CZS-infecties resulteren in aantasting van de bloedhersenbarrière (BHB) wat gepaard gaat met een verhoogde albumine liquor/serum index (ratio >7,5 bij volwassenen van middelbare leeftijd).¹⁴ Een verhoogde index wordt in 71% van de patiënten bij presentatie in het ziekenhuis gevonden.⁸ Daarnaast wordt in ongeveer twee derde van de patiënten een milde pleiocytose gevonden (<100 leukocyten/uL), die in het begin van de ziekte vooral uit polymorfkernige cellen kan bestaan en later lymfocytair is.^{2,3,13} Het verhoogde celgetal in liquor kan tot vier maanden blijven bestaan. Daarnaast is in de liquor ook het eiwitgehalte verhoogd, hoewel unieke oligoclonale banden van IgM- en IgG-antistoffen in de liquor ten opzichte van serum slechts in de minderheid van de gevallen worden gezien.⁸ Na het ontstaan van neurologische verschijnselen zijn IgM-antistoffen vrijwel altijd in serum aantoonbaar (97%) en wordt in ongeveer de helft (41-49%) van de patiënten ook IgM aangetoond in de liquor.^{3,8,15} In 60-80% van de patiënten kan na het ontstaan van de neurologische verschijnselen IgG in serum worden gevonden.⁸ Rond dag 10 na het ontstaan van neurologische verschijnselen zal bij vrijwel iedere patiënt zowel IgM als IgG meetbaar zijn in de liquor.^{3,6,15} Gedurende de eerste maand na ontstaan van neurologische klachten is in serum een stijging van de IgG-titers waarneembaar. Wanneer de IgM-titers worden vervolgd, valt op dat de IgM-titers over het algemeen weinig serodynamiek laten zien. Op het moment van neurologische klachten is de IgM-titer maximaal en deze blijft enkele weken op hetzelfde niveau. Na zes weken begint de IgM-titer in serum te dalen, waarna de IgM-antistoffen bij 50% van de patiënten na drie maanden niet meer aantoonbaar zijn. Bij een klein aantal patiënten persisteert het IgM in serum echter tot anderhalf jaar. Het IgM kan echter ook na twee weken al verdwenen zijn.^{4,15} Persisterende antistoffen kunnen de clinicus op het verkeerde been zetten, met name bij mensen met regelmatige blootstelling aan teken.⁸ Hoe lang IgM-antistoffen in de liquor kunnen persisteren is niet bekend, maar in een kleine studie werden bij 22% van de TBE-patiënten na een jaar nog lage IgM-antistoffentiters in de liquor gevonden.¹⁵ IgG is in 52% van de patiënten na twee jaar nog meetbaar in de liquor. Bij mensen die gedeeltelijk of volledig zijn gevaccineerd worden incidenteel vaccinatiedoor-



FIGUUR 2. 'Original antigenic sin'-fenomeen. Tijdens eerste blootstelling ontstaat er een normale antistofrespons tegen dat pathogeen. Bij een volgende infectie met een tweede, daaraan verwant pathogeen neemt ten gevolge van kruisreactiviteit de IgG-titer tegen het eerste pathogeen sterk toe, waarna veelal een normale immuunrespons volgt tegen het tweede pathogeen (rode lijn). Door het fenomeen 'original antigenic sin' kan ten onrechte de conclusie ontstaan dat recent een infectie met het eerste pathogeen heeft plaatsgevonden.

braken gemeld.^{5,7} De serologie kan bij deze mensen een afwijkend patroon vertonen, waarbij de IgM-antistoffen niet aantoonbaar zijn op het moment van ontstaan van neurologische klachten.⁷ De IgM-antistoffen worden meestal wel aangemaakt, maar komen vertraagd op. De uiteindelijke titerhoogte van IgM komt overeen met die in ongevaccineerde mensen. Voor IgG-antistoffen geldt dat de basale titers als gevolg van de vaccinatie verder zullen doorstijgen bij een doorbraak en hoger uitkomen dan bij ongevaccineerden met een primaire infectie.⁷ Als serologische uitslagen aanleiding geven tot onzekerheid, kan aanvullende diagnostiek soms uitkomst bieden. Om onderscheid te maken tussen lokale intrathecale antistofproductie of lekkage van antistoffen vanuit het bloed in de liquor kan men verschillende tests gebruiken. De Goldmann-Witmercoëfficiënt (GWC) kan worden gebruikt om intrathecale antistofproductie te meten. Met de Reiber-index kan de hoeveelheid intrathecale IgG-antistoffen worden afgezet tegen de mate van verstoring van de bloed-hersenbarrière. Het is belangrijk om te weten dat aan het begin van de ziekte vaak nog geen intrathecale antistofproductie aantoonbaar is. In één case series kon deze echter na acht dagen na ontstaan van neurologische verschijnselen bij alle TBE-patiënten worden aangetoond.⁸

Twijfel over de uitslag kan ook ontstaan vanwege de beperkte specificiteit van met name de IgG-immunoassays voor TBEV. De beperkte specificiteit wordt ver-

oorzaakt door kruisreactiviteit in antistof testen voor flavivirussen. Daarnaast kan de specificiteit worden verminderd door het 'original antigenic sin fenomeen' (zie *Figuur 2*). Hierbij ontstaan er hoge IgG-antistoftiters bij een primaire infectie wanneer er in het verleden een infectie met een ander flavivirus is doorgemaakt. Beide fenomenen spelen een rol bij mensen die blootgesteld zijn aan multiple infecties met flavivirussen (zowel wildtype virussen als vaccinatiestammen). Het gebrek aan specificiteit van de immunoassays kan ten dele worden opgevangen door een virusneutralisatietest (VNT) in te zetten. Daarbij moet wel rekening worden gehouden met het feit dat in het begin van de ziekte nog geen neutraliserende antistoffen aanwezig hoeven te zijn, terwijl al wel een antistofrespons aantoonbaar is.⁸ Ook is de VNT niet 100% specifiek bij mensen die meerdere flavivirusinfecties hebben doorgemaakt. Tot slot moet worden opgemerkt dat de titerstijging van neutraliserende antistoffen in gepaarde sera soms een minder uitgesproken serodynamiek laat zien dan bij de overige serologische assays voor TBEV wordt gevonden.⁷ Dergelijke discrepanties in serodynamiek zijn geen argument tegen een recente TBEV-infectie.

INTERPRETATIE VAN SEROLOGISCHE UITSLAGEN

Voor correcte interpretatie van de serologie is het noodzakelijk om te weten in welk stadium van infectie de

monsters zijn afgenomen en wat de reisanamnese en vaccinatiestatus van de patiënt zijn. Daarnaast is het raadzaam om serum- en liquor monsters met minimale tijdsinterval van elkaar af te nemen, zodat de uitslagen met elkaar vergeleken kunnen worden. Hieronder volgen kort enkele overwegingen bij verschillende serologische profielen.

SERUM IgM NEGATIEF, IgG NEGATIEF

De eerste gedachte bij deze uitslag is dat geen sprake is van een TBEV-infectie. De serologie kan echter ook te vroeg zijn bepaald in het ziekteproces. TBEV kan met redelijke zekerheid worden uitgesloten bij een negatieve PCR op serum of bij onveranderde serodynamiek na twee weken.

SERUM IgM POSITIEF, IgG NEGATIEF

Een positieve IgM- en negatieve IgG-serologie in het serum is suggestief voor een recente TBEV-infectie, mits de neurologische klachten slechts enkele dagen bestaan. Kruisreactiviteit met andere flavivirussen is mogelijk, al is deze minder sterk voor IgM dan IgG.^{3,6} Zo geeft een infectie met dengue- en westnijlvirus in >40% een positieve IgG voor TBEV, terwijl fout-positieve reacties in de IgM-test in minder dan 10% gevonden worden bij infecties met bovengenoemde virussen.⁴ De anamnese kan helpen inschatten in hoeverre rekening moet worden gehouden met blootstelling aan andere flavivirussen. Om de diagnose rond te krijgen lijkt het herhalen van de serologie na één tot twee weken de beste optie.

SERUM IgM POSITIEF, IgG POSITIEF

Deze serologische uitslag wijst sterk in de richting van een TBEV-infectie, zeker als er geen sprake is van buitenlandbezoek of recente vaccinaties tegen TBEV of een ander flavivirus. Valkuilen zijn persisterende IgM-antistoffen, mensen met een recente vaccinatie tegen een flavivirus en aspecifieke reactiviteit in de IgM-test (autoantistoffen). Een VNT kan worden ingezet om de specificiteit van de IgG-antistoffen te onderzoeken; dit wordt ook geadviseerd door het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). In bijna 80% van de patiënten kunnen neutraliserende antistoffen gevonden worden bij presentatie in het ziekenhuis.^{3,6} Aanvullende serologie in de liquor kan zinvol zijn om meer zekerheid te krijgen over de diagnose en is in het bijzonder van belang bij dubbelinfecties, bijvoorbeeld wanneer de serologie aanleiding geeft om te denken aan een recente infectie met *Borrelia spp.* De liquordiagnostiek is in het beginstadium van de neurologische

ziekte echter vaak negatief. Ook in dit geval heeft het testen van vervolgs serum meerwaarde om daarin de serodynamiek van de IgG antistoffen te beoordelen.

SERUM IgM NEGATIEF, IgG POSITIEF

Deze uitslag bij een monster afgenomen vlak na ontstaan van de neurologische klachten wijst in de regel niet op een recent opgelopen TBEV-infectie, maar op een in het verleden opgelopen infectie, geslaagde vaccinatie, of op een doorgemaakte infectie met een ander flavivirus (kruisreactiviteit). Bij tegen TBEV gevaccineerde personen, sluit deze uitslag een actuele TBE niet uit, omdat IgM-antistoffen bij hen later kunnen opkomen dan gebruikelijk. Of de IgM respons anders verloopt bij mensen die een geschiedenis hebben van blootstelling aan andere flavivirussen, is niet bekend. Bij patiënten met solitaire IgG-antistoffen en een reële verdenking op TBE is vervolgs erologie en liquorserologie of de bepaling van een serum/liquor antistofindex zinvol. Een VNT kan differentiëren tussen een doorgemaakte infectie of post-vaccinatie en een doorgemaakte infectie met een ander flavivirus.

DISCUSSIE

Om te bewijzen dat een pathogeen een CZS-infectie veroorzaakt, moet dat pathogeen in het CZS aangetoond worden of moet worden bewezen dat selectief tegen dat pathogeen intrathecale antistoffen worden geproduceerd. De laboratoriumdiagnostiek bij verdenking op een infectie met TBEV is echter voornamelijk gebaseerd op serologisch onderzoek in serum, niet op diagnostiek in de liquor. Dat komt in eerste instantie omdat de immuunrespons in de liquor achterloopt ten opzichte van die in het serum. Er lijkt weinig reden om aan de diagnose te twijfelen als een volwassen patiënt zich presenteert met een karakteristiek klinisch beeld met bifasisch beloop in combinatie met een recente tekenbeet in TBEV endemisch gebied, zonder relevante vaccinaties of reisgeschiedenis en met positieve IgM voor TBEV in serum. De liquordiagnostiek wordt vooral relevant wanneer twijfel bestaat over de diagnose. Dat kan zijn vanwege een atypische of zeldzame ziektepresentatie met een brede differentiaaldiagnose, bij aanwijzingen voor een dubbelinfectie of bij eerdere expositie aan flavivirussen. In Nederland bestaat geen meldingsplicht voor in Nederland opgelopen infecties met TBEV. In enkele omliggende landen is dat wel het geval. Omdat TBEV pas recent in Nederland gevonden is en er geen zicht is op de omvang van de verspreiding van TBEV en op de aantallen TBEV-patiënten, is

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** In 2016 zijn in Nederland voor het eerst endemisch opgelopen humane infecties met tekenencefalitisvirus ('tick-borne encephalitis virus', TBEV) vastgesteld.
- 2** Diagnostiek van TBEV-infecties is voornamelijk gebaseerd op serologisch onderzoek, door middel van detectie van IgM en IgG antistoffen in serum en indien mogelijk ook in liquor.
- 3** De interpretatie van de serologie kan complex zijn. IgM-antistoffen tegen TBEV kunnen na infectie maanden tot meer dan een jaar in serum aantoonbaar blijven en zijn dus niet altijd bewijzend voor een recente infectie.
- 4** Testen voor antistoffen tegen TBEV kunnen fout-positief worden op basis van kruisreactiviteit bij aanwezigheid van antistoffen tegen andere flavivirussen. Om de serologie te interpreteren is het van belang reishistorie en vaccinatiegeschiedenis te vermelden.

vrijwillige melding van TBEV-infecties aan de GGD wenselijk. In dit kader is het van algemeen belang om de diagnoses zo goed mogelijk te bevestigen. De meeste zekerheid wordt verkregen wanneer onderzoek in serum gecombineerd wordt met onderzoek in liquor, wanneer serologie opgevolgd wordt (indien mogelijk in serum en liquor), en wanneer positieve serologische uitslagen worden geconfirmeerd middels een VNT. Daarbij moet rekening worden gehouden dat de VNT vroeg in de infectie negatief kan zijn en dat bij recente blootstelling aan andere flavivirussen de VNT parallel getest moet worden met een VNT voor die andere flavivirussen.

CONCLUSIE

Sinds 2016 behoort Nederland tot de endemische gebieden van TBEV. Bij een verdenking op TBE wordt de microbiologische diagnose meestal gesteld met behulp van serologie, omdat moleculaire diagnostiek middels PCR na het ontstaan van neurologische verschijnselen veelal fout-negatief is. Voor het trekken van definitieve conclusies is het van belang om bij presentatie serologie te bepalen en minimaal een week later opnieuw. Bij de interpretatie van de serologie moet rekening worden gehouden met de vaccinatiegeschiedenis van de patiënt en het risico op mogelijke eerdere blootstelling aan flavivirussen (reisanamnese), vanwege de kans op fout positieve testuitslagen. TBEV infecties zijn nog niet meldingsplichtig, maar vrijwillige melding aan de GGD wordt zeer op prijs gesteld.

REFERENTIES

1. De Graaf JA, et al. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands. *Euro Surveill* 2016; 20-07-2016:21(33).
2. Lindquist L, et al. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008;371(9627):1861-71.

3. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21 Suppl 1:S36-40.
4. Stiasny K, et al. Quantitative determination of IgM antibodies reduces the pitfalls in the serodiagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2012;54(2):115-120.
5. WHO Publication. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper--recommendations. *Vaccine* 2011;29(48):8769-70.
6. Ergunay K, et al. A Review of Methods for Detecting Tick-Borne Encephalitis Virus Infection in Tick, Animal, and Human Specimens. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16(1):4-12.
7. Stiasny K, et al. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine* 2009;27(50):7021-6.
8. Kaiser R, et al. Laboratory findings in tick-borne encephalitis--correlation with clinical outcome. *Infection* 2000;28(2):78-84.
9. Saksida A, et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005;33(4):331-5.
10. Koedel U, et al. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2015;11(8):446-56.
11. Moniuszko A, et al. Co-infections with *Borrelia* species, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in patients with tick-borne encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(10):1835-41.
12. Vaughn D, et al. West Nile Encephalitis. *Mandell's principles and practice of infectious diseases*. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser ed.: Churchill Livingstone; 2010. p. 2146.
13. Veje M, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol* 2014;52(11):4111-2.
14. Reiber H. External quality assessment in clinical chemistry: survey of analysis of cerebrospinal fluid proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 1995; 41:256-63.
15. Gunther G, et al. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diagn Virol* 1997;8(1):17-29.

ONTVANGEN 13 DECEMBER 2016, GEACCEPTEERD 1 MEI 2017.