

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V07230449

Tick-borne encephalitis

Fredrikke Christie Knudtzen^{1, 2}, Nanna Skaarup Andersen^{1, 3}, Ulrikka Nygaard⁴, Kirsten Møller^{5, 6}, Peter Henrik Andersen⁷, Helene Mens⁸, Sigurdur Skarphéðinsson^{1, 2} & Anne-Mette Lebech^{6, 8}

1) Klinisk Center for Vektorbårne Infektioner, Odense Universitetshospital, 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Afdeling for Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Afdeling for Bedøvelse og Intensiv Behandling, Neurocentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 7) Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut, 8) Afdeling for Infektionssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

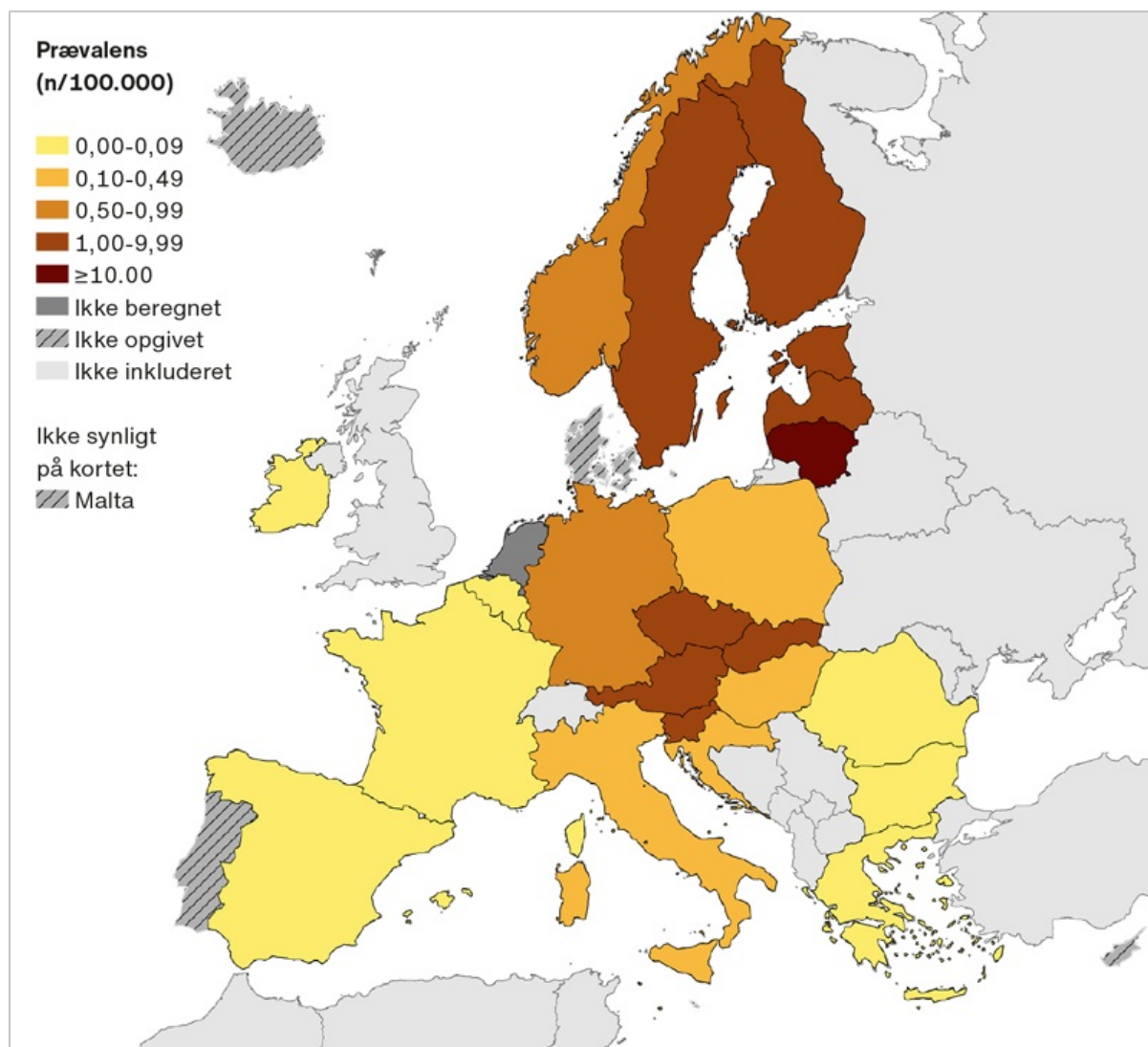
Ugeskr Læger 2023;185:V07230449

HOVEDBUDSKABER

- Tick-borne encephalitis (TBE) er en sjælden sygdom i Danmark med 3-14 tilfælde årligt inklusive rejserelaterede. Bornholm og Nordsjælland er risikoområder for TBE-smitte.
- Infektionen forløber asymptomatisk hos 75%.
- Der er ingen specifik behandling, men TBE kan forebygges ved vaccination.

Tick-borne encephalitis (TBE) er en flåtoverført infektion forårsaget af TBE-virus (TBEV) [1]. TBEV forekommer endemisk i store dele af Europa (**Figur 1**), hvor der i de seneste ti år er rapporteret et stigende antal TBE-tilfælde [1, 3, 4]. Her beskrives TBE-forekomst, klinik, diagnostik samt indikation for vaccination med fokus på danske forhold.

FIGUR 1 Distribution af bekræftede tick-borne encephalitis-tilfælde pr. 100.000 personer i EU/EØS i 2020. Figur modificeret fra European Centre for Disease Prevention and Control [2].



TICK-BORNE ENCEPHALITIS-VIRUS-EPIDEMIOLOGI

TBEV forekommer i skov- og græsklædte områder fra det nordvestlige Europa over Sibirien til Nordøstasien. Globalt ses ca. 13.000 TBE-tilfælde årligt. I 2020 blev 3.817 TBE-tilfælde indrapporteret fra 24 EU/EØS-lande [2, 5]. Ca. 10% af TBE-tilfældene forekommer blandt børn og unge, heraf 2% hos børn < 6 år [6].

I Danmark forekommer TBEV endemisk på Bornholm [7]. I 2008-2009 blev der påvist TBE-smitte i Tokkekøb Hegn, Nordsjælland [8]. Tisvilde Hegn i Nordsjælland har siden 2019 været et endemisk TBE-risikoområde, og fra 2022 formodes der at være TBEV-mikrofoci, hvor mange inficerede flåter findes i et lille område, i andre skovområder i Nordsjælland (Hareskoven/Allerød) [9, 10]. Sporadiske TBE-tilfælde er rapporteret fra Jylland, Fyn og Falster, ligesom TBEV er påvist i skovflåter fra disse områder [11]. Tillige er TBEV-antistoffer påvist i rådyr fra flere lokaliteter i hele landet [12, 13], hvorfor afdækning af yderlige mikrofoci for TBEV i Danmark må forventes.

TBE er en sjælden sygdom i Danmark. Siden 2012 er der påvist 1-14 tilfælde årligt, hvoraf ca. halvdelen har pådraget sig infektionen uden for Danmark, typisk Sverige [10]. Antal TBE-tilfælde er dog fortsat så begrænset (2019: fem, 2020: fem, 2021: syv og 2022: fem), at det ikke kan fastslås, om der er tale om en reel stigning. I det første halvår af 2023 er der påvist seks tilfælde med TBE-smitte i Danmark [10].

I Europa rapporteres der både om en stigning i TBE-tilfælde og om en spredning af TBEV til nye geografiske områder [3, 14].

I Sverige er set en fordobling af TBE-tilfælde i de sidste ti år til ca. 500 tilfælde/år trods en intensivning i TBEV-vaccineindsatsen [15]. I Norge blev der i 2021 diagnosticeret 71 patienter med TBE mod tidligere 10-20 årlige tilfælde [16].

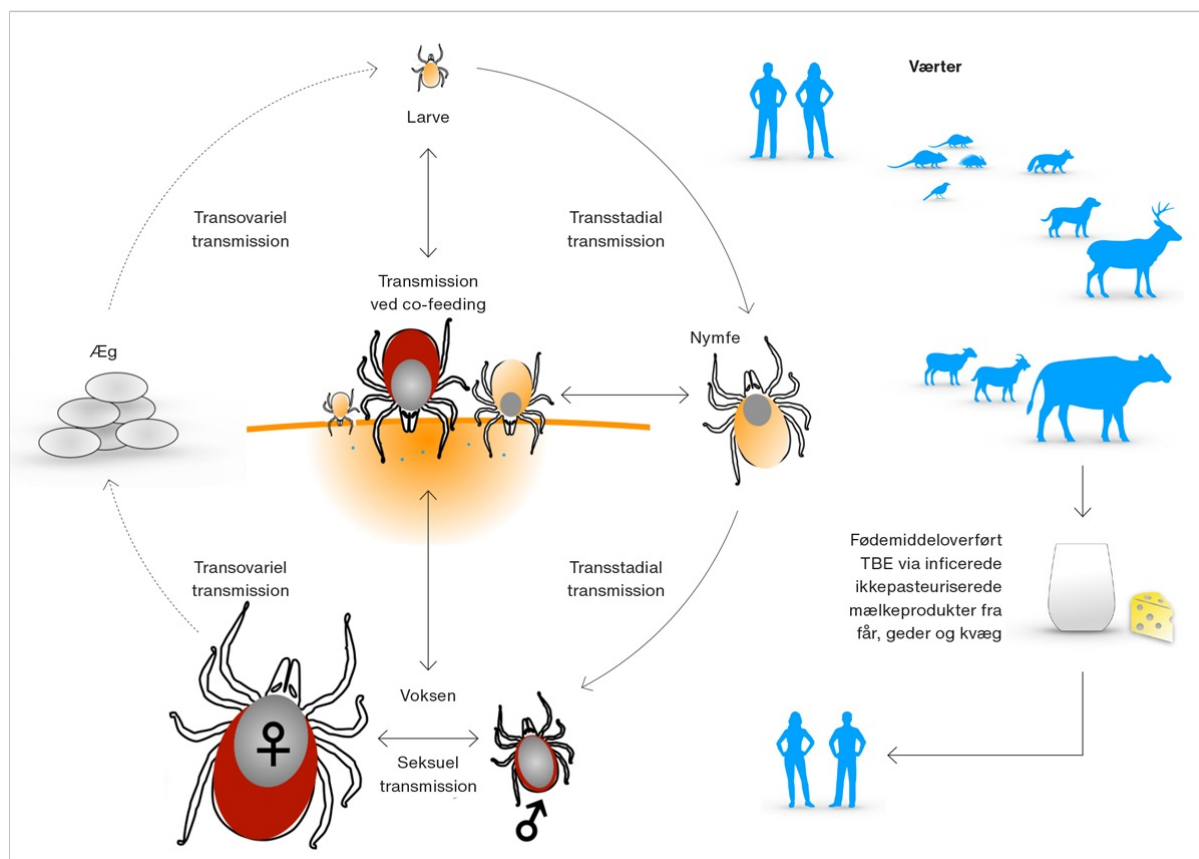
Årsagen til stigningen vurderes at være en kombination af øget udendørsaktivitet under COVID-19, en stigning i antal af værtsdyr og spredning af skovflåten til nye geografiske områder betinget af klimaforandringer [1, 3, 17]. Øget bevågenhed og dermed diagnostisk udredning for TBEV kan tillige bidrage til en stigning i antal påviste TBE-tilfælde.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS-VIROLOGI

TBEV er et 50 nm stort enkeltstrenget RNA-virus, der tilhører *Flaviviridae*-familien [1]. Der er tre klinisk betydende TBEV-subtyper: European subtype (TBEV-Eu), den sibiriske subtype og Far Eastern subtype [1]. I Danmark forekommer kun TBEV-Eu, der har et mildere klinisk forløb end de andre subtyper [5, 7-9].

TBEV-Eu smitter hovedsagelig via bid fra skovflåten *Ixodes ricinus* (**Figur 2**) [18]. TBEV forekommer i mikrofoci [1, 18], og de fleste tilfælde af TBEV forekommer fra maj til november, hvor skovflåten er mest aktiv [2].

FIGUR 2 *Ixodes ricinus*-livscyklus og tick-borne encephalitis-virus (TBEV)-transmissionsmåder. TBEV smitter hyppigst fra flåt til flåt, når de deler et blodmåltid på værtsdyret (co-feeding), men kan også smitte direkte fra et viræmisk værtsdyr under blodmåltidet. Når en flåt først er inficeret med TBEV, overlever virus, når flåten undergår metamorfose (transstadial smitte). I sjældne tilfælde ses transovarier smitte fra den voksne hunflåt til æg [1].



Reservoir for TBEV-Eu er primært gnavere [18]. TBEV kan også inficere bl.a. geder, får, køer, hunde og rådyr, men disse menes ikke at bidrage til TBEV-transmissionscyklus i naturen [18]. TBEV kan smitte mennesker gennem indtag af upasteuriserede mælkeprodukter, hvilket historisk har været en vigtig smittekilde, men nu ses det sjældent [18].

I flåten overføres TBEV fra flåtens tarmkanal til spytkirtlerne. Dermed kan virus overføres til værten næsten momentant efter flåtbid. Dette adskiller sig fra *Borrelia burgdorferi*, hvor bakterien efter biddet først skal mobiliseres fra flåtens tarmkanal til spytkirtlerne, før den kan overføres til værten [18]. Koncentrationen af TBEV, der overføres, øges dog i løbet af blodmåltidet, så den tid, hvor flåten suger blod, kan have indflydelse på sværhedsgraden af sygdom [4].

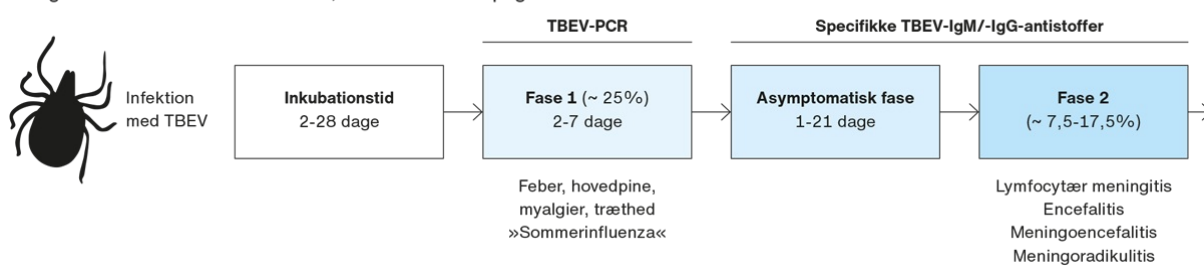
TBEV opformerer sig lokalt i huden med efterfølgende spredning til lokale lymfeknuder og siden viræmi. TBEV kan afficere alle dele af CNS, men involverer typisk hjernestamme, cerebellum, basalganglier, thalamus og rygmærven [4]. Et immunologisk respons medieret af CD8⁺-T-celler medvirker til neuronal skade [5].

KLINISKE MANIFESTATIONER VED TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Infektion med TBEV-Eu vil hos ca. 75% af smittede forløbe asymptomatisk. Hos patienter, der udvikler symptomer, kan en tredjedel ikke erindre flåtbid [4, 5]. Hos symptomatiske patienter giver TBEV-Eu oftest et bifasisk forløb (Figur 3). Efter en inkubationsperiode på 2-28 dage ses den primære viræmiske fase

karakteriseret ved febrilia ledsaget af træthed, myalgier og hovedpine i typisk 2-7 dage, ofte kaldet »sommerinfluenza«. Paraklinisk kan ses leukopeni, trombocytopeni og transaminaseforhøjelse. Efter en asymptomatisk fase på gennemsnitlig syv dage (1-21 dage) udvikles en sekundær fase hos 30-70% af patienterne karakteriseret ved fornyet febrilia samt CNS-symptomer: den »egentlige« TBE [4, 5, 19]. Klinisk kan TBE ikke skelnes fra andre former for virale neuroinfektioner. Hos ca. halvdelen ses meningitis med feber, hovedpine, kvalme og opkastninger [5]. Omkring 40% udvikler encefalitis karakteriseret ved ændret bevidsthed, psykoser og fokale neurologiske udfald som pareser, ataksi og taleforstyrrelser [5]. Hos 10% ses meningomyeloencefalitis med spinal parese eller smertefuld myeloradikulitis. Kramper forekommer sjældent. Ca. 75% af patienter med TBE har et abnormt eeg, og hos ~20% ses uspecifikke patologiske forandringer ved MR-skanning af neuroaksen [4, 5].

FIGUR 3 Forløb af tick-borne encephalitis-virus (TBEV)-infektion med kliniske symptomer, virusreplikation og udvikling af TBEV-specifikke antistoffer. Procentsatserne angiver, hvor mange af det totale antal inficerede, der udvikler den pågældende fase.



TICK-BORNE ENCEPHALITIS HOS BØRN

TBEV kan smitte børn i alle aldre, men størstedelen forbliver asymptomatiske [6]. I Danmark har kun ganske få børn fået påvist TBE siden 2001. Sygdomsforløbet er overordnet mildere hos børn end voksne. Børn i førskolealderen har oftere uspecifikke og milde symptomer uden et bifasisk forløb og uden neurologiske symptomer. Hos større børn og unge minder sygdomsbilledet om det, man ser hos voksne, men kun 5-30% udvikler en sekundær fase [20]. Her er der recidiv af feber, og ca. 80% får symptomer på viral meningitis. Færre børn end voksne får encefalitis, og meningomyeloencefalitis er kun beskrevet i få tilfælde.

DIAGNOSTIK AF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

TBEV kan påvises ved PCR i blod og sjældent urin i den primære, viræmiske fase, men har ingen diagnostisk værdi i den sekundære fase i hverken blod eller cerebrospinalvæske (CSV) (Figur 3) [21]. Viræmi betyder ikke, at patienten udvikler neurologiske symptomer. Specifikke TBEV-antistoffer i serum forekommer hos stort set alle patienter ved debut af CNS-symptomer. Høje TBEV-IgM-titre tyder på aktuell eller nylig overstået infektion. Serokonvertering eller betydelig TBEV-IgG-titerstigning i to på hinanden følgende blodprøver henholdsvis bekræfter eller støtter diagnosen. Første blodprøve bør tages så tidligt som muligt i sygdomsforløbet og anden blodprøve 1-2 uger senere [1].

Specifikke TBEV-IgG-antistoffer i serum har en høj sensitivitet, men lavere specificitet grundet risiko for krydsreaktivitet med antistoffer mod andre flavivirus, så anamnese om tidligere vaccinationer mod f.eks. gul feber-virus og japansk encefalitis-virus er vigtig for tolkning af antistofsvær. I særlige tvivlstilfælde kan virusneutralisationstest be- eller afkræfte TBE-diagnosen [5, 21]. TBEV-antistoffer rettet mod NS1-protein kan skelne mellem infektions- eller vaccinationsbetingede antistoffer [21]. Disse analyser kan rekvireres efter aftale med Statens Serum Institut, alternativt Klinisk Center for Vektorbårne Infektioner, Odense Universitetshospital, eller Enhed for Flåtoverførte Infektioner, Rigshospitalet.

Ved mistanke om TBE bør foretages lumbalpunktur. Typiske CSV-fund er mononukleær pleocytose med gennemsnitligt $60 (6-1.200) \times 10^6$ leukocytter/l [5]. Påvisning af specifikke TBEV-antistoffer i CSV støtter diagnosen, men analysen er mindre sensitiv (50% ved CNS-symptomdebut) end påvisning af TBEV-antistoffer i blod [21]. Infektion med TBEV medfører antistoffer, der giver livslang immunitet [5].

TICK-BORNE ENCEPHALITIS-BEHANDLING OG -PROGNOSE

Der findes ingen dokumenteret effektiv antiviral behandling af TBE [5]. Behandlingen er derfor alene understøttende. I observationsstudier er behandling med dexamethason fundet associeret med forlænget indlæggelsestid [5], validiteten af data er dog begrænset på grund af risiko for »confounding by indication«. Omkring 12% af patienter med TBEV-Eu og CNS-infektion får behov for behandling på en intensivafdeling, og 7% for respiratorstøtte [5].

Dødeligheden er 0-1,4% ved TBE-CNS-infektion med TBEV-Eu, højere hos ældre og immunsupprimerede [4, 5]. Der er rapporteret om senfølger hos 26-46% seks måneder efter CNS-involvering med TBEV-Eu [5, 21] oftest i form af vedvarende pareser, balance- og koordinationsforstyrrelser, neuralgisk amyotrofi (hyppigst i skulderområdet) samt kognitiv påvirkning i form af koncentrations- og hukommelsesproblemer [5]. Faktorer associeret med et dårligere udfald er høj alder, udtalte symptomer i det akutte forløb samt CSV-pleocytose $> 300 \times 10^6/l$ [5, 21]. Patienter, der mistænkes for eller har fået påvist TBE, bør henvises til udredning eller specialiseret opfølgning med fokus på behov for neurorehabilitering på de infektionsmedicinske afdelinger, herunder Enhed for Flåtoverførte Infektioner, Rigshospitalet, eller Klinisk Center for Vektorbårne Infektioner, Odense Universitetshospital.

Risikoen for persisterende neurologiske senfølger er betydeligt mindre hos børn. Ca. 1% får persisterende motoriske deficit, bl.a. pareser [6]. Enkelte studier tyder på, at børn ligesom voksne kan have længerevarende kognitive senfølger med træthed og koncentrationsbesvær, om end risikoen er lille [6, 22, 23].

TICK-BORNE ENCEPHALITIS-FOREBYGGELSE

Risiko for flåtbid kan nedsættes ved brug af dækkende tøj samt insektspray indeholdende N-diethyl-3-methylbenzamid (DEET) eller icaridin [1]. Tillige bør flåter fjernes så hurtigt som muligt.

TBE kan forebygges ved vaccination. De europæiske retningslinjer anbefaler vaccination af personer ældre end et år i højendemiske områder med ≥ 5 tilfælde/100.000 personer/år samt individer med særlig risiko, også i områder med lavere incidens [5].

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at voksne og børn over et år, der færdes jævnligt uden for stierne i områder med tæt bevoksning i skovene i Nordsjælland eller på Bornholm, kan overveje vaccination [24]. Vaccination bør tillige overvejes hos personer, der opholder sig hyppigt i skovområder i andre lande med endemisk TBE som f.eks. Sverige (Figur 1). I overvejelserne bør dog tages højde for, at infektionen er sjælden, vaccinsens pris samt behovet for revaccination hvert 3.-5. år.

Der er to indregistrerede vacciner i Danmark (Tabel 1). Vaccinerne har en serokonvertionsrate på 92-100% [25]. Der ses antistofrespons i op til ti år efter den initiale vaccineserie, men immuniteten aftager hurtigere med stigende alder [5]. Et review med > 5.000 patienter fandt ingen alvorlige vaccinationsrelaterede bivirkninger [25]. In vitro-studier tyder på god beskyttelse mod andre TBEV-subtyper ved vaccine mod TBEV-Eu [1, 5].

TABEL 1 Oversigt over tilgængelige tick-borne encephalitis-virus-vacciner i Danmark.

Vaccine ^a	Sammensætning	Dosering og indgivelsesmåde	Primært vaccinationsforløb	Boostervaccination	Beskyttelsesgrad
Encepur	Inaktiveret TBEV af europæisk subtype: flåtbåren encefalitisvirus-stamme K23	Voksne og børn > 12 år: 0,5 ml = 1,5 µg i.m. Børn 1-11 år: 0,25 ml = 0,75 µg i.m.	1. dosis: dag 0 2. dosis: 1-3 mdr. efter 1. dosis 3. dosis: 9-12 mdr. efter 2. dosis	Børn 1-11 år: 1. booster 3 år efter 3. dosis, herefter hvert 5. år Voksne 12-49 år: hvert 5. år efter 3. dosis Voksne > 49 år: hvert 3. år efter 3. dosis	Beskyttelsesgrad > 90% ved normalt immunforsvar Efter 2 første doser forventes tilstrækkelig beskyttelse for den igangværende skovflåtsæson
TicoVac	Inaktiveret TBEV af europæisk subtype: Neudörfl-stamme	Voksne ≥ 16 år: 0,5 ml = 2,4 µg i.m. Børn 1-15 år: 0,25 ml = 1,2 µg i.m.	1. dosis: dag 0 2. dosis: 1-3 mdr. efter 1. dosis 3. dosis: 5-12 mdr. efter 2. dosis	Børn og voksne < 60 år: 3 år efter 3. dosis og herefter hvert 5. år Voksne ≥ 60 år: hvert 3. år efter 3. dosis	Beskyttelsesgrad > 90% ved normalt immunforsvar Efter 2 første doser forventes tilstrækkelig beskyttelse for den igangværende skovflåtsæson

i.m. = intramuskulært; TBEV = tick-borne encephalitis-virus.

a) I de tilfælde, hvor den vaccine man er begyndt med (enten Encepur eller TicoVac) ikke kan skaffes inden for en rimelig periode under hensyn til det normale vaccinationsprogram, kan vaccinationsserien færdiggøres med den 2. TBEV-vaccine, der er til rådighed. Man skal dog tilstræbe at give de 2 første doser med samme produkt under hensynstagen til de forskellige aldersgrænser for anvendelse af børnedoseringer. Ovenstående anbefaling om krydsvaccination er en dansk anbefaling ud over, hvad der nævnes i produktresuméet fra Statens Serum Institut.

b) Dag 0, 7 og 21, hvis hurtig immunisering er påkrævet.

c) 2. dosis evt. 14 dage efter 1. dosis hvis hurtig immunisering er påkrævet.

Der findes ingen RCT om effekten af TBEV-vaccination. I Østrig, hvor vaccination blev indført i det nationale vaccinationsprogram i 1972, faldt TBE-incidensen efterfølgende fra 5,9:100.000 til 0,9:100.000 [26]. Dette med en vaccinationsdækning på ≥ 1 vaccinedosis hos 88% af befolkningen. For ikkevaccinerede forblev risikoen på 6,0:100.000 personer.

Selv om vaccinen er effektiv med ca. 95% dækning efter primærserie, ses der tilfælde med TBEV-vaccinegennembrud [27, 28]. I et svensk studie blev 5% af TBE-tilfælde diagnosticeret hos personer, der havde fået ≥ 2 TBEV-vacciner, med størst risiko hos immunsupprimerede og patienter > 50 år [29]. Der er påvist symptomatisk TBE hos én vaccineret person i Danmark [30]. Der er ikke evidens for effekt af post-exposure-profylakse efter flåtbid [4, 5].

KONKLUSION

TBE er en sjælden sygdom i Danmark med 1-14 påviste tilfælde årligt, hvoraf godt halvdelen er smittet uden for Danmark. TBE-risikoområder er Bornholm samt skovområder i Nordsjælland (Tisvilde, Asserbo og Hareskoven). Infektionen forløber langt oftest asymptomatisk; ved symptomer ses et bifasisk forløb med »sommerinfluenza«, der efter en symptomfri periode kan udvikle sig til en CNS-infektion. Ca. 20% udvikler følger, som dog oftest er milde. Med en stigende udbredelse i Europa er TBE en differentialdiagnose hos patienter med uafklaret CNS-infektion og relevant eksposition.

TBEV-vaccination kan overvejes hos personer, der færdes jævnligt i skov med tæt bevoksning og uden for stierne i kendte TBE-risikoområder.

Korrespondance Anne-Mette Lebech. E-mail: anne-mette.lebech@regionh.dk

Antaget 5. september 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 23. oktober 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V07230449

SUMMARY

Tick-borne encephalitis

Fredrikke Christie Knudtzen, Nanna Skaarup Andersen, Ulrikka Nygaard, Kirsten Møller, Peter Henrik Andersen, Helene Mens, Sigurdur Skarphédinsson & Anne-Mette Lebech

Ugeskr Læger 2023;185:V07230449

Tick-borne encephalitis (TBE) is a viral tick-borne infection occurring in many parts of Europe and Asia as described in this review. Increasing TBE case numbers have been reported over recent decades. In Denmark the infection is rare (1-14 annual cases). The rise in TBE in Denmark is mainly driven by microfoci outside of Bornholm, primarily North Zealand. Clinical illness has a bi-phasic presentation: "summer-flu" which may be followed by a neuroinfection. No specific treatment exists, and mortality is < 1%. A considerable percentage of patients may experience neurological sequelae. TBE is preventable through vaccination.

REFERENCER

1. Dobler G, Erber W, Bröker M et al. The TBE book, 6th ed. Global Health Press Pte Ltd, 2023.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm, 2022.
3. Jenkins VA, Silbernagl G, Baer LR, Hoet B. The epidemiology of infectious diseases in Europe in 2020 versus 2017-2019 and the rise of tick-borne encephalitis (1995-2020). *Ticks Tick Borne Dis.* 2022;13(5):101972.
4. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet.* 2008;371(9627):1861-71.
5. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1214-e61.
6. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(1):100-110.
7. Andersen NS, Bestehorn M, Chitimia-Dobler L et al. Phylogenetic characterization of tick-borne encephalitis virus from Bornholm, Denmark. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(3):533-539.
8. Fomsgaard A, Fertner ME, Essbauer S et al. Tick-borne encephalitis virus, Zealand, Denmark, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(7):1171-3.
9. Agergaard CN, Rosenstjerne MW, Bødker R et al. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(43):1900639.
10. Årsopgørelse over TBE (centraleuropæisk hjernebetændelse) i Danmark i 2020-2022. *EPI-NYT uge 23* 2023.
11. Lamsal A, Edgar KS, Jenkins A et al. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in questing *Ixodes ricinus* nymphs in southern Scandinavia and the possible influence of meteorological factors. *Zoonoses Public Health.* 2023;70(6):473-484.
12. Skarphédinsson S, Jensen PM, Kristiansen K. Survey of tickborne infections in Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1055-61.
13. Andersen NS, Larsen SL, Olesen CR et al. Continued expansion of tick-borne pathogens: tick-borne encephalitis virus complex and *Anaplasma phagocytophilum* in Denmark. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(1):115-123.
14. Zajac Z, Bartosik K, Kulisz J, Woźniak A. Incidence of tick-borne encephalitis during the COVID-19 pandemic in selected European countries. *J Clin Med.* 2022;11(3):803.
15. Folkhälsomyndigheten. TBE (tick borne encephalitis) 2022 årsrapport. Folkhälsomyndigheten, 2023.
16. Folkehelseinstituttet. Skogflåttencefalitt (TBE-virusinfeksjoner). Folkehelseinstituttet, 2023.
17. Hvidsten D, Frafjord K, Gray JS et al. The distribution limit of the common tick, *Ixodes ricinus*, and some associated pathogens in north-western Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020;11(4):101388.
18. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr.* 2012;162(11-12):230-8.
19. Bogović P, Kastrin A, Lotrić F, Furlan S et al. Clinical and laboratory characteristics and outcome of illness caused by tick-

- borne encephalitis virus without central nervous system involvement. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(2):291-301.
20. Hansson MEA, Orvell C, Engman ML et al. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):355-7.
 21. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2003;21(suppl 1):S36-S40.
 22. Nygren TM, Pilic A, Böhmer MM et al. Recovery and sequelae in 523 adults and children with tick-borne encephalitis in Germany. *Infection.* (online 6. apr. 2023).
 23. Fowler Å, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr.* 2013;163(2):555-60.
 24. Sundhedsstyrelsen. Borrelia og TBE. Sundhedsstyrelsen, 2023.
 25. Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(1):CD000977.
 26. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(1):69-76.
 27. Nygren TM, Pilic A, Böhmer MM et al. Tick-borne encephalitis vaccine effectiveness and barriers to vaccination in Germany. *Sci Reports.* 2022;12(1):11706.
 28. Santonja I, Stiasny K, Essl A et al. 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.* 2023;227(4):512-521.
 29. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M 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.
 30. Andersen NS, Jepsen MPG, Witt AM et al. Første danske tilfælde af tick-borne encefalitis trods forudgående vaccination. *Ugeskr Læger.* 2021;183:V11200812.