

Co víme a stále nevíme o klíšťové encefalitidě?

Kříha M. F.^{1,2}, Chrdle A.^{1,3,4}, Růžek D.^{2,5,6}, Chmelík V.^{1,2}

¹Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice

²Katedra medicínské biologie, Přírodovědecká fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, České Budějovice

³Tropical and Infectious Diseases Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool UK

⁴Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, České Budějovice

⁵Laboratoř arbovirologie, Parazitologický ústav, Biologické centrum Akademie věd České republiky, České Budějovice

⁶Oddělení infekčních chorob a preventivní medicíny, Výzkumný ústav veterinárního lékařství v Brně, Brno

SOUHRN

Klíšťová encefalitida je horečnaté onemocnění s častým zánětlivým poškozením centrální nervové soustavy způsobené virem klíšťové encefalitidy patřícím do skupiny arbovirů (virů přenášených členovci), taxonomicky do rodu *Flavivirus*, čeledi *Flaviviridae*. Jde o onemocnění endemické v mnoha oblastech sahajících od západní Evropy až po východ Asie. V Česku se virus klíšťové encefalitidy vyskytuje v přírodních ohniscích nákazy po celém území a v našich podmínkách je přenášen zejména klíštětem obecným (*Ixodes ricinus*). Tato infekce má potenciál významné invalidizace a dlouhodobého snížení kvality života nemocných, přesto je proočkovanost v Česku stále nízká (kolem 30 % celkové populace). V poslední době se pozornost upírá k novým možnostem časně diagnostiky infekce a cílené léčby, která dosud byla převážně symptomatická nebo založená na empirickém poznání.

KLÍČOVÁ SLOVA

klíšťová encefalitida – virus klíšťové encefalitidy – patogenese – diagnostika – léčba – vakcinace

ABSTRACT

Kříha M. F., Chrdle A., Růžek D., Chmelík V.: What we know and still do not know about tick-borne encephalitis?

Tick-borne encephalitis (TBE) is a febrile illness caused by tick-borne encephalitis virus (TBEV), frequently manifesting as inflammation of the central nervous system. TBEV is a typical arbovirus, i.e., belongs to a group of viruses transmitted by blood-sucking arthropods. Taxonomically, TBEV is a member of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*. The disease is endemic in North Eurasia, from western Europe to East Asia. The virus occurs in natural foci of the disease all over Czechia, where it is transmitted predominantly by the castor bean tick (*Ixodes ricinus*). This infection has a potential to cause significant long-term disability affecting the quality of the patient's life. Vaccine is available; however, vaccination coverage in Czechia is still low (around 30% of the total population). Lately, attention has been focused on new possibilities for early diagnosis and specific treatment, which so far has only been symptomatic or empirical.

KEYWORDS

tick-borne encephalitis – tick-borne encephalitis virus – pathogenesis – diagnostics – therapy – vaccination

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2021;70(3):189–198

ÚVOD

Poprvé bylo onemocnění klíšťovou encefalitidou (KE) v literatuře popsáno v r. 1931 rakouským lékařem Hansem Schneiderem, který pozoroval sezonní výskyt epidemií akutní serózní meningitidy. Virus klíšťové encefalitidy se podařilo izolovat již 6 let poté v tehdejší Sovětské svazu z patientských vzorků a z klíšťat *Ixodes persulcatus* a v roce 1948 byl českými lékaři MUDr. Františkem Gallioui a prim. MUDr. Janem Krejčím poprvé izolován virus středoevropské klíšťové encefalitidy [1]. Česká republika je dlouhodobě evropskou zemí s nejvyšším počtem případů nákazy, incidence zde však nemá vzestupnou tendenci a je spíše kolísavá [2].

VIROLOGIE

Virus klíšťové encefalitidy patří do čeledi *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus* (dále například i virus žluté zimnice, virus horečky dengue, virus japonské encefalitidy či virus západonilské horečky) a je taxonomicky členěn na 3 antigenní subtypy: evropský (TBEV-Eu), dálnovýchodní (TBEV-FE) a sibiřský (TBEV-Sib). V nedávné době byly popsány další dva subtypy viru, himalájský (TBEV-Him) a bajkalský (TBEV-Bkl). Jde o obalený RNA virus o velikosti 50–60 nm. Jednovláknová RNA o pozitivní polaritě (+ssRNA) nese informaci, která je v hostitelské buňce překládána do podoby polyproteinu, který je kotranslačně a posttranslačně štěpen na 3 strukturní (C, prM a E)

a 7 nestrukturních proteinů. Genom je uložený v kapsidě složené z proteinu C (z angl. *capsid*), kterou obklopuje lipoproteinová membrána obsahující membránový protein M a obalový protein E (z angl. *envelope*). Ten hraje hlavní roli v interakci s buněčným receptorem/receptory a při procesu vstupu viru do hostitelské buňky a je také hlavní antigenní determinantou viru [3, 4]. Specifický receptor hostitelské buňky nebyl dosud identifikován a zvažována je například role heparansulfátu, který je evolučně konzervovanou molekulou umožňující vazbu viru napříč různými živočišnými druhy [1].

EKOLOGIE A EPIDEMIOLOGIE

Pro virus klíšťové encefalitidy jsou zásadní vztahy mezi hostitelem, virem a vektorem nákazy. V přírodě dochází k různým typům přenosu napříč živočišnými druhy a člověk se stává jen jakousi slepou uličkou v přirozeném cyklu.

V přírodních podmínkách dochází k tzv. **horizontálnímu přenosu**, tj. přenosu z klíštěte na hostitele nebo naopak z viremického hostitele na klíště (vektor). V případě **přenosu vertikálního** je virus přenášen mezi jednotlivými stadii klíšťat (transstadiální přenos). Každé vývojové stadium klíštěte (larva, nymfa, dospělec) může sát na hostiteli pouze jednou, proto má i vertikální forma přenosu své opodstatnění pro udržení ohnisek klíšťové encefalitidy v přírodě. Možný, avšak raritnější, je přenos transovariální z matky na vajíčka ve snůšce a potažmo i larvy [5, 6]. Samostatnou kategorií je tzv. **neviremický přenos** sáním infikovaných a neinfikovaných klíšťat vedle sebe, tzv. *co-feeding* [5, 7]. Klíště je hlavním rezervoárem viru v přírodě a virus v něm je schopen přežít dlouhodobě během měnících se klimatických podmínek [8]. Nejvýznamnějšími hostiteli v přírodě jsou drobní hlodavci (myšice, norníci, veverky) a hmyzožravci (ježci, rejsci, krtci) díky dlouhotrvající viremii, která trvá v řádů dní až týdnů, což je faktor podporující cirkulaci viru v přírodním ohnisku. Větší savci (např. srnci, jeleni a prasata) hrají roli především v distribuci infikovaných klíšťat v prostoru, nicméně kvůli krátkodobé a nízké viremii nejsou příliš významnými hostiteli [5].

Přenos na člověka se uskutečňuje zejména prostřednictvím klíštěte, ve střední Evropě jde o klíště obecné (*Ixodes ricinus*, nejčastěji ve stadiu nymfy) [9]. Na východě Evropy a v asijských podmínkách je převažujícím přenašečem *Ixodes persulcatus* (dospělá stadia), vzácně mohou KE přenášet další druhy klíšťat rodu *Ixodes*, *Haemaphysalis* či *Dermacentor* [10–12]. Dalšími možnými způsoby nákazy člověka je konzumace nepasterizovaného mléka a mléčných výrobků od infikovaného zvířete (kozí, ovčí, méně často kravské) [13] a v úvahu přichází i laboratorní nákaza (vdechnutím infekčního aerosolu či poraněním kontaminovanou jehlou) [14].

Virus klíšťové encefalitidy se endemicky vyskytuje v pásu jdoucím od Alasaka a Lotrinska skrz střední a východní Evropu přes území Ruska až na východní pobřeží Číny, Jižní Koreu a na sever Japonska. Typická ohniska KE se nacházejí v biotopech se smíšenými a listnatými lesy [5, 15]. Celosvětově je každoročně hlášeno 10 000 až 12 000 případů KE [16]. Celkové skutečné absolutní číslo a incidence přepočtená na obyvatele daného státu mohou však být značně vyšší vzhledem k poddiagnostikovanosti a podhlášenosti, zejména v případech méně závažného průběhu nemoci a v závislosti na různé míře povinnosti hlásit toto infekční onemocnění napříč zeměmi. V Evropě je nejvyšší absolutní počet případů dlouhodobě v České republice (ČR), výskyt v řádu desítek až stovek nemocných je ročně hlášen v dalších státech střední Evropy (zejména Slovinsku, Polsku, Rakousku a v Německu), v pobaltských státech, Skandinávii a jihovýchodní Evropě. Nejvyšší incidence dlouhodobě přetrvává v Estonsku, Litvě, Lotyšsku, v ČR a ve Slovinsku [17].

V řadě evropských států byl zaznamenán vzestup incidence KE, který se dává do souvislosti s měnícím se klimatem, jde zejména o mírné zimy a časný nástup jara. Dochází tak k etablování přírodních ohnisek viru KE ve vyšších nadmořských výškách (nad 1100 m n. m.) a šíření i do západoevropských a skandinávských států [18, 19]. V nedávné době byly popsány případy autochtonní nákazy KE v Nizozemsku, ve Velké Británii a na východě Francie [20–22]. Jiná je situace v Rakousku, kde dobrá proočkovanost populace (až 86 %) vedla k výraznému poklesu případů onemocnění (10 % původní incidence) [23].

V ČR je základem surveillance systém EPIDAT (od roku 2018 se používá program ISIN), který analyzuje incidenci případů KE podle okresů. V ČR je onemocnění sledováno od roku 1945 a od roku 1971 jsou hlášeny jen laboratorně potvrzené případy. Incidence je kolísavá, bez výrazného nárůstu, rozdíly v počtech nemocných v jednotlivých letech jsou ovlivněny zejména počasím, které má vliv na aktivitu klíšťat, populaci zdrojových zvířat a přenašečů (klíšťat), jakož i na pobyt lidí v ohniscích nákazy [2]. V roce 2019 bylo hlášeno celkem 774 případů KE, nejvyšší nemocnost byla zaznamenána v kraji Jihočeském, Vysočina a v Pardubickém kraji [24]. Viroformost klíšťat ve volné přírodě ČR se liší podle místních, sezonních a klimatických podmínek a je obecně uváděna v pásmu 0,3–3 % [25]. Riziko nákazy a rozvoje klíšťové encefalitidy po jednom přisátí klíštěte je statisticky stanoveno na 1 : 1000 až 1 : 25 000 v závislosti na stupni endemického výskytu [9]. Údaj o přisátém klíštěti však typicky uvádí pouze 2/3 pacientů [26] s prokázanou KE a není relevantní vzhledem k nízké době sání potřebné k přenosu a vzhledem k možnosti přenosu i larválními stadii klíšťat, která často uniknou pozornosti [27].

Sezonní výskyt klíšťové encefalitidy do velké míry souvisí s aktivitou klíšťat (vazba na teplotu, březen–listopad), ale i chováním lidí v přírodě (sběr hub, lesních

plodů) a v našich podmínkách je výskyt typicky dvoufázový [28]. Nejvyšší incidence bývá zaznamenána klasicky 2–4 týdny od nejvyšší aktivity klíšťat a vrcholí začátkem léta (červen). Druhý vrchol bývá zaznamenán v období pozdního léta, kdy oteplení v rámci babího léta vede k většímu pobytu lidí v přírodě, a tak i nárůstu případů [29].

Mezi rizikové činnosti pro získání KE patří volnočasové aktivity v přírodě (sběr lesních plodů a hub, turistika, chataření), ve vyšším riziku jsou i určitá povolání (lesní pracovníci, vojáci, osoby pracující s virem klíšťové encefalitidy v laboratorních podmínkách) [17]. Na KE je také nutné myslet u cestovatelů ze zemí, kde se toto onemocnění běžně nevyskytuje, mířících do endemických oblastí, a to zvláště tehdy, když itinerář zahrnuje pobyt ve venkovních podmínkách. Nejsou-li tyto osoby o riziku KE informovány a před cestou řádně očkovány, při infikování se první symptomy rozvíjejí většinou až po návratu do domovské země, kdy není na diagnózu klíšťové encefalitidy na prvním místě pomyšleno, sérologická diagnostika je hůře dostupná, tudíž je toto onemocnění často poddiagnostikováno [30].

PATOGENEZE A KLINICKÁ PREZENTACE

Celý proces přenosu z klíštěte probíhá v interakci s klíštěcími slinami disponujícími řadou protizánětlivých a imunomodulačních působků usnadňujících šíření a množení viru na počátku infekce (tzv. *slinami asistovaný přenos*) [31]. K nákaze navíc může dojít během relativně krátké doby sání, na rozdíl od borreliózy, kdy odstranění klíštěte do 24 hodin značně snižuje možnost nakažení [32, 33]. Inkubační doba do prvních příznaků je nejčastěji 8 dní (4–28) [34]. Langerhansovy buňky během této doby transportují virus do lymfatických uzlin, kde po masivním pomnožení dochází k vylučování virionů do krevního řečiště, a tak i první viremické fázi nákazy. Primární virémie je pouze krátkodobá [35].

Tato fáze je typická poměrně nízkou koncentrací viru v krvi a je spjatá s dalším pomnožováním v různých orgánech (např. játra, slezina, svaly a kostní dřeň). Posléze se virus uvolňuje do krevního řečiště a nastává sekundární virémie, jenž může přetrvávat i několik dní a přibližně časově odpovídá **první klinické fázi infekce**. Ta je vyjádřena nespecifickými chřipkovitými příznaky (horečka, artralgie, myalgie, únava, nauzea a zvracení, zarudlé hrdlo či bolest hlavy), trvá zpravidla 2–4 dny (rozmezí 1–8 dní) a průběh může být i asymptomatický (viz níže). Po této fázi následuje klidové stadium, během kterého dojde ke zmírnění nebo vymizení příznaků v rozsahu 8 dní (rozmezí 1–21 dní) [35, 36].

Do **druhé fáze** infekce dospěje až 75 % pacientů po proběhlé první fázi [37]. V této etapě virus již překonal hematoencefalickou bariéru (mechanismus, jakým je toho schopen, se intenzivně studuje) a přímý cytopa-

tický efekt viru na neurony spolu se zánětlivou imunitní reakcí v CNS konečně vedou k vyvolání neurologických příznaků druhé fáze, v různém zastoupení meningitických (50 %), meningoencefalitických (40 %) a encefalomyelitických (10 %) [38], eventuálně vzácně encefalomyeloradikulitických příznaků. U virů sibiřského a dálnovýchodního typu, u kterých je literárně uváděna vyšší letalita (TBEV-Sib 2–3%, TBE-FE 20–40%) [37], byla pozorována schopnost dlouhodobé perzistence v CNS vysvětlující podstatu chronické progresivní formy klíšťové encefalitidy a sporadicky jsou u TBEV-FE popisovány i formy probíhající fulminantně pod obrazem hemoragického syndromu, kdy nemocní umírají zpravidla 2–3 dny po rozvoji hemoragických projevů [39]. Smrtelnost evropské formy je literárně popisována mezi 1–2 % [40], přičemž vysoká smrtelnost obzvláště u TBE-FE může být dána podhlášeností lehkých případů onemocnění. V rámci každého subtypu je navíc možné pozorovat kmeny, které jsou vysoce či málo patogenní [41].

Různé studie uvádějí odlišný podíl **asymptomatického průběhu** nemoci. Séroprevalenční studie z roku 2003 z jihočeského ohniska v Římově naznačuje, že pouze 61 % infekcí probíhá asymptomaticky či abortivně, kdy po první chřipkovité fázi nedojde k rozvoji neurologického postižení, ale jen sérokonverze u infikovaného jedince [42].

U meningitického průběhu bývají vyjádřeny klasické příznaky meningeálního syndromu (výrazná bolestivost hlavy, meningeální příznaky, horečka, nauzea, zvracení, vertigo a fotofobie či fonofobie). **Encefalitický průběh** se liší rozvojem kvantitativní či kvalitativní poruchy vědomí charakteru ospalosti, somnolence až kómatu, někdy je pacient zmatený nebo dezorientovaný, vzácně halucinuje, mohou se objevit epileptické záchvaty. Typické bývá postižení bazálních ganglií a mozečku s rozvojem třesu, ataxie, nerovnováhy ve stoji či adiadochokinézy. Je-li zasažen mozkový kmen, dochází jednak k projevům postižení jader hlavových nervů – mohou se vyskytnout parézy okohybných nervů, obrna lícního nervu, při postupu na jádra nervů postranního smíšeného systému dochází k tzv. bulbárnímu syndromu (dysartrii, dysfonii, poruše polykání a chabé obrně svalů intervovaných akcesorním nervem). Prognosticky závažné je postižení autonomních center kmene a zejména center řídících dýchání. Další variantou je **meningoencefalomyelitický průběh**, charakterizovaný postižením míchy a s tím spojenou chabou parézou končetin. Nejčastější manifestací encefalomyelitidy je postižení brachiálního plexu s oslabením proximálních částí a zachováním hybnosti akrálních částí horní končetiny. V některých případech dochází k postižení motoneuronů nervus phrenicus a následně respiračnímu selhání na podkladě obrny bránice. Ojedinelé jsou popisovány případy **encefalomyeloradikulitického průběhu** [15, 43].

Procentuální zastoupení těžkých forem infekce se zvyšuje s věkem nemocných, a právě tyto formy mají nejvýznamněji invalidizující efekt [34]. Nepochybná je proto potřeba aktivní imunizace právě starších osob. Věk ale není jediným prediktorem horšího průběhu. Tím mohou být dále například neurologické příznaky objevující se již brzy po propuknutí infekce (krátký asymptomatický interval či monofázický průběh) nebo nižší protilátková odpověď ve třídě IgM v moku (běžně se nevyšetřuje). Vliv na tíži průběhu nemoci má zřejmě i velikost virové nálože, virulence daného kmene viru a komorbidita pacienta, včetně imunosuprese. Průběh je dán kombinací přímého působení viru a odezvou imunitního systému, protože cytokinová bouře v CNS může paradoxně způsobit větší poškození než samotný virus [39, 41]. V současnosti se studuje možný podíl polymorfismů v genech pro cytokiny, složky signálních kaskád a dalších molekul nespecifické imunitní reakce na odlišnosti průběhu infekce virem KE (např. chemokinový receptor CCR5, toll-like receptor TLR3, enzym degradující virovou RNA OAS2 aj.) [41].

Akutní fáze nemoci trvá řádově několik týdnů, poté nastává fáze rekonvalescence, která je neméně důležitá pro návrat do plného zdraví. **Postencefalitický syndrom**, který je popisován různými autory u jedné čtvrtiny až jedné poloviny pacientů, má přesah do každodenního života nemocných. Nejčastěji se projevuje nespecifickými neuropsychiatrickými příznaky jako jsou pobolívání hlavy, poruchy paměti a koncentrace, poruchy spánku, přecitlivělost k hlasitým zvukům a světlu, emoční labilita, úzkostné a depresivní ladění, sexuální dysfunkce, vyšší únavnost nebo reziduální třes [44].

Dopady onemocnění KE byly přepočítány na parametr ztracených let života v důsledku nemoci (DALY) a pro jeden případ KE se předpokládá ztráta 3,1 roku kvalitního života. V dopadech onemocnění dominuje dlouhodobá neurologická symptomatika (93,9 %), následuje riziko předčasného úmrtí (5,6 %), naopak akutní příznaky se na celkové morbiditě podílejí pouze nevýznamně (0,5 %). Mezi neurologickými následky se na DALY nejvíce podílejí středně těžké, např. nestabilita v chůzi, končetinové parézy, kognitivní deficit až demence (77,6 %), méně pak těžké trvalé neurologické následky (14,0 %), nejmenší roli hrají mírné neurologické následky, např. emoční labilita, únavnost a pobolívání hlavy (2,4 %) [45]. Parézy (monoparézy, paraparézy, kvadruparézy či parézy respiračního svalstva) jsou pozorovány v 5–10 % případů [34], 24–46 % pacientů pak uvádí nějakou formu reziduálních neurologických symptomů i po 6–12 měsících sledování [39]. Po prodělaném onemocnění zabezpečuje imunitní odpověď celoživotní ochranu [46, 47].

Jelikož onemocnění virem KE postihuje všechny věkové skupiny a významné jsou zdravotní následky u osob v produktivním věku, je zřejmé, že celková nemocnost má nemalé ekonomické dopady. Státem

financovaná vakcinace by v tomto ohledu byla z dlouhodobého ekonomického hlediska přínosem, jak je patrné ze situace v Rakousku [48].

Pediatrické aspekty klíčové encefalitidy

Podle Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí tvoří KE u dětí 6–20 % celkového počtu hlášených evropských případů [49]. U dětí je průběh příznivější a neurologická fáze onemocnění je prezentována nejčastěji meningitickou formou s bolestmi hlavy, horečkou, únavou, meningeálními příznaky a zvracením [50]. I přes lehčí akutní fázi dochází v dlouhodobějším měřítku k pozdním následkům s bolestmi hlavy, únavou a přibližně v 11 % se rozvíjí kognitivní poruchy, např. problémy se soustředěním, učením a zhoršení školního prospěchu. Předpokládá se, že na rozdíl od dospělých je vyvíjející se centrální nervový systém více náchylný k dlouhodobým následkům [51]. Dojde-li u dětí k encefalitickému průběhu, probíhá většinou těžce, ale jen vzácně končí úmrtím [52, 53]. Prevence KE v dětském věku spočívá ve vakcinaci dětskými variantami dostupných očkovacích látek (FSME-IMMUN 0,25 ml® nebo Encepur pro děti®, viz níže).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika klíčové encefalitidy je založena na kombinaci klinických, sérologických a likvorologických kritérií.

Detekce **první fáze infekce** je svízelná, jelikož protilátková odpověď v tuto chvíli ještě není vyvinuta. Klíčovou encefalitidu lze pouze vytušit z kombinace anamnestických údajů a nespecifických změn v biochemickém vyšetření a v krevním obraze. V období od března do listopadu typicky přichází do ambulance neočkovaný nebo nekompletně očkovaný pacient s horečnatým onemocněním a bolestmi hlavy, který v nedávné době pobýval v přírodě (údaj o klíštěti často chybí) a při provedení základních krevních odběrů jsou zánětlivé parametry jen lehce zvýšené, ač by se zdálo, že pacient právě prochází bakteriálním infektem. Zde je často nesprávně podána empirická antibiotická terapie. V biochemickém vyšetření dominuje obvykle mírná elevace transamináz a zaujme leukopenie s trombocytopenií v krevním obraze (leukocytóza často s převahou lymfocytů je typická spíše pro druhou fázi) [54]. Diagnózu klíčové encefalitidy je třeba v tomto případě zvážit a pacienta poučit o možném vývoji onemocnění.

V diagnostice **druhé fáze infekce** převažuje význam sérologie, konkrétně stanovení specifických IgM a IgG protilátek z krve metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Protilátky jsou obvykle detekovány již na počátku neurologické fáze onemocnění. Problematická může být interpretace sérologického nálezu u lidí očkovaných proti KE před delší dobou nebo neúplně očkovaných, vzácně se totiž u těchto

osob může onemocnět KE rozvinout (průlomové infekce) [55]. Podobně u cestovatelů, kteří prodělali nebo byli očkováni proti onemocněním způsobeným jinými arboviry rodu *Flavivirus*, je značná šance zkřížené reaktivity (např. virus žluté zimnice, virus japonské encefalitidy, virus západonilské horečky, virus horečky dengue atd.) [56]. V takovýchto případech je s výhodou provedení virus neutralizačního testu (VNT), který je však v neendemických zemích špatně dostupný a může být prováděn pouze v laboratořích s bezpečnostní úrovní BSL-3 (resp. BSL-4 v USA) [57]. V našich podmínkách je test prováděn v NRL pro arboviry a ve výzkumných centrech. Za účelem vyšší dostupnosti vyšetření byly vyvinuty tzv. viru podobné částice (virus-like particles), které nepředstavují biologické riziko, a tak mohou být využity k realizaci alternativního VNT [58]. Tyto partikule dosud nejsou dostupné v běžné klinické praxi. Alternativou jsou také diagnostické soupravy stanovující aviditu IgG protilátek, které umožňují objasnění některých sporných nálezů [59].

Virus je dále možné detekovat metodou přímého průkazu RNA v séru, a to během viremické fáze nemoci. K tomu dochází krátce před počátkem neurologické symptomatiky v druhé fázi infekce. Byla publikována i možnost detekce RNA z moči [60] a v současnosti probíhají studie zkoumající možnost PCR diagnostiky z krve a moči v první fázi infekce.

Celkový klinický obraz KE doplňuje cytologický a biochemický náález v mozkomíšním moku. Typicky je mok v druhé fázi infekce zánětlivě změněný se stovkami elementů, mírně zvýšenou bílkovinou, zvýšeným albuminovým kvocientem, normální glykorhachií a nezvýšeným nebo lehce zvýšeným laktátem. Obavu z počínající hnisavé neuroinfekce může vzbudit mírná pleocytóza v moku s převažujícími polymorfonukleáry v kombinaci s leukocytózou v krevním obraze, a to při časném provedení lumbální punkce na začátku neurologické symptomatiky. Kontrolní odběr mozkomíšního moku již po 24 hodinách je s přesmykem cytologického nálezu jasně ve prospěch mononukleárů [54].

Pokud je při encefalitickém průběhu provedeno zobrazení mozku metodou MRI, pouze u méně než jedné pětiny mohou být patrné změny v oblasti thalamu, mozečku, mozkového kmene a také v bazálních gangliích [61, 62]. EEG ukazuje abnormální náález až v 77 % [34]. Změny detekovatelné oběma metodami jsou však pouze nespecifické a pro diagnostiku mají omezený význam.

Specifická je také problematika duálních infekcí. V našem prostředí se jedná zejména o neuroborreliózu, přičemž její diagnostika je obtížná vzhledem k překryvné symptomatice a shodnému obrazu zánětlivých změn v moku u obou těchto infekcí. V tomto případě je lékař odkázán jen na sérologické nálezy a metody přímého průkazu vyvolávajícího agens či syntézu specifických protilátek v mozkomíšním moku. Možné jsou i koinfekce způsobené *Anaplasma phagocytophilum*,

Francisella tularensis, *Coxiella burnetii*, ehrlichielemi či rikettsielemi [63, 64].

PREVENCE

Mezi preventivní opatření patří prevence přisátí klíštěte a imunizace proti viru klíšťové encefalitidy. **Expoziciční profylaxe** spočívá ve zvýšené pozornosti při činnostech spojených s možností napadení klíštětem, kam patří zejména outdoorové volnočasové aktivity: turistika, venkovní běh, cyklistika, táboření v přírodě, chataření; profesionálně je riziková práce v zemědělství, lesnictví a v armádě. Mezi preventivní opatření patří nošení dlouhých kalhot a rukávů, použití repelentů s obsahem DEET (dimetylmethyloluanid) při pobytu v ohniscích a vyhýbání se konzumaci nepasterizovaného mléka a mléčných výrobků. Všechna zmíněná bariérová opatření mají ale jen zástupný význam, včetně vyhledávání a časných extrakcí klíšťat (k přenosu KE stačí krátká doba sání) [47, 65].

V některých zemích (Rusko a Kazachstán) je po přisátí klíštěte doporučováno podání **hyperimunního imunoglobulinu** jako postexpoziciční profylaxe [66]. V Evropě se tento postup nedoporučuje pro obavu ze zhoršení průběhu infekce [67]. Ukazuje se totiž, že ne všechny protilátky virus neutralizují a některé mohou mít překvapivě efekt zlepšující tíži průběhu [68].

Skutečnou a spolehlivou prevencí KE proto zůstává především **vakcinace**. Historie očkovacích látek v Evropě sahá do roku 1976, kdy byla vyvinuta první evropská vakcína FSME-IMMUN®. Očkovací látky prošly od svého vzniku mnohými úpravami, ale jsou používány přes 40 let a řadí se dnes mezi jedny z nejefektivnějších a nejbezpečnějších vakcín [69]. V současné době na světě existuje šest různých vakcín proti KE, z toho dvě jsou evropské, tři vyráběné na území Ruska a jedna v Číně. Každá z těchto vakcín zaznamenala jiný historický vývoj, a tak se lehce liší svým složením a nepatrně rozdíly jsou i v očkovacích schématech. Všechny jsou vyrobené kultivací viru na kuřecích embryonálních buňkách, inaktivovány formaldehydem, jako adjuvans je užíván hydroxid hlinitý a aplikace je intramuskulární. V Evropě jsou dostupné vakcíny FSME-IMMUN 0,5 ml® a Encepur pro dospělé® (a jejich dětské varianty FSME-IMMUN 0,25 ml® a Encepur pro děti® určený dětem od 1 roku věku). Obě tyto vakcíny vytváří zkříženou ochranu proti neevropským subtypům viru (TBEV-Sib a TBEV-FE) a v očkovacím schématu jsou zaměnitelné [70, 71]. Klasické očkovací schéma pro FSME-IMMUN® stanovuje 1. dávku (0. den), druhou dávku s odstupem 1–3 měsíců a 3. dávku po 5–12 měsících s první boosterovou dávkou po 3 letech a dále již po 5 letech, resp. 3 letech u starších osob. Pro Encepur® je 2. dávka podávána také po 1–3 měsících, ale 3. dávka má být podle SPC podána po 9–12 měsících. Pro obě vakcíny byly vytvořeny **zrychlené očkovací režimy** využitelné

hlavně v letních měsících: pro FSME-IMMUN® druhá dávka následuje již 14 dní po první a třetí již klasicky po 5–12 měsících, pro Encepur® jsou první tři dávky aplikovány 0., 14. a 21. den. Po 2. dávce ve zrychleném schématu je výrobcí udávána protektivita 80–90 % již 2 týdny po naočkování, ale pro plnou ochranu na další 3 roky je nutné dokončit celé očkovací schéma, neboť zrychlené schéma vyvolává nižší imunitní odpověď a titry protilátek klesají rychleji [72–74].

Obecně lze říci, že jsou vakcíny vysoce účinné a dobře tolerované. Protektivita po 3. dávce je více než 97 %, po booster dávkách se blíží 100 %. Bezpečnost vakcín je vysoká a nežádoucí účinky byly pozorovány u 16–25 % aktivně očkováných proti 13 % u placebo a jsou spíše mírného charakteru. Častěji hlášené nežádoucí účinky zahrnují přechodné lehké zarudnutí a bolestivost místa vpichu, dále krátkodobě zvýšenou teplotu, bolest hlavy, bolest kloubů, svalů a únavu [75]. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny častěji před zavedením redukováných očkovacích dávek pro dětskou populaci [76].

Nebyly zaznamenány žádné závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky [65].

Kontraindikací podání je alergie na složky vakcíny, zejména vaječné či kuřecí bílkoviny a dále neomycin, gentamicin, protaminsulfát a formaldehyd [72, 73].

Proočkovanost v Česku je nízká (29 % v roce 2019) [24] zvláště ve srovnání se sousedním Rakouskem (až 88 % v roce 2007) [77] a podle krajů osciluje mezi 13–33 %. Nejvyšší je proočkovanost v Jihočeském kraji (33,2 %), kde je riziko KE dobře známo, naproti tomu proočkovanost na Vysočině a v Plzeňském kraji je značně nižší (24,4 %, 17,5 %), přestože jde o kraje na vrcholu žebříčku incidence KE [78].

LÉČBA

Efektivní specifická terapie KE nebyla dosud vyvinuta, a tak léčba spočívá v tlumení příznaků spojených s infekcí.

Dokud není příčina neuroinfekce doložena sérologickým vyšetřením – zvláště při manifestaci zahrnující parézy, afázii či poruchu vědomí – je nutné pomýšlet a empirickou léčbu cílit na další etiologická agens. Podávání acykloviru jako presumptivní léčby herpetické encefalitidy společně s antibiotiky při podezření na původce nehnisavých bakteriálních meningitid (např. neuroborrelióza, leptospiróza) má své místo do objasnění etiologie a není v těchto situacích chybou [79]. V diferenciálně diagnostické úvaze je také potřeba myslet na možnost duální infekce/koinfekce (borrelióza, tularémie, vzácněji ehrlichioza, anaplasmozóza, rickettsií nebo Q-horečka) [63].

V akutní neurologické fázi je několik specifických příznaků, které je nutné léčbou dostat pod kontrolu [26]. Důležitý je význam tlumení horečky a bolestí hlavy analgetiky a antipyretiky, stejně jako hydratace a ko-

rekce mineralogramu pacienta kvůli riziku dehydratace při horečce a zvracení, méně často rozvoji SIADH při lézích thalamu [80]. Význam má i antiemetická léčba, farmakologické zvládnání delirantních stavů, vzácněji se objevuje úporná škytavka řešitelná metoklopramidem či staršími konvenčními neuroleptiky (chlorpromazin, haloperidol) při monitorování extrapyramidových nežádoucích účinků. Křeče nejsou u středoevropské KE příliš typické a měly by ošetřujícího lékaře vždy vést k pomýšlení na jinou příčinu encefalitidy [26]. Při vzniku ataxie a instability ve stoji a chůzi je hlavně u starších osob významné riziko pádu, na které je nutné odpovědět adekvátní ošetrovatelskou péčí. Důležité je v akutní fázi zohlednění komorbidit pacienta, neboť často dochází k dekompenzaci základních onemocnění [81].

V případech, kdy dochází k progresi bulbárního syndromu s dysfagií, je nutné zavést nazogastickou sondu pro výživu a hydrataci pacienta se zákazem perorálního příjmu tekutin a potravy. Na náhlém zhoršení ventilačních funkcí se totiž může podílet kromě hypoventilace a neschopnosti odkašlat i porucha polykání s aspirací slin. Otázky a vyšetření zaměřené na postižení hlavových nervů (především postranního smíšeného systému) by měly být proto součástí každodenní vizity u pacienta s KE. Význam v prevenci aspirace má polohování, dechová rehabilitace, nácvik odkašlání a hygiena dýchacích cest. Při postižení dechového centra a prohlubující se poruše vědomí je na místě umělá plicní ventilace, léčba by měla v tomto případě probíhat na specializované neurointenzivní JIP [81].

V léčbě intrakraniální hypertenze je s výhodou monitorování intrakraniálního tlaku (ICP), doporučuje se prohloubená analgosedace a terapeutická hypotermie. Význam kortikosteroidů v této indikaci je sporný (absence klinických randomizovaných studií s podáváním kortikosteroidů u KE, viz níže) a kontinuální antiedematózní léčba hyperosmolárními roztoky (mannitol, FR) není doporučena, neboť byl prokázán její efekt na častější letální průběh onemocnění a zvýšenou morbiditu, nicméně krátkodobé bolusové podávání (1–2 dni) se nevylučuje [40].

Při encefalitickém průběhu u vybraných případů jsou na některých pracovištích podávány **kortikosteroidy**. Předpokládaným příznivým efektem jsou dokumentované antiedematózní účinky [82], uvažuje se ale také o vlivu na zkrácení horeček, zmírnění příznaků bolesti hlavy, nevolnosti a dalších subjektivních stesků [83]. Dostatek kvalitních studií na toto téma chybí. Prospektivní observační monocentrická studie z roku 2002 neprokázala význam užití kortikosteroidů u lehkých a středně těžkých forem KE, design studie však nebyl pro hodnocení benefitu léčby ideální z důvodu zatížení výraznou systémovou chybou [28]. Přestože v německy mluvících zemích je od užití kortikosteroidů spíše odklon, v českých podmínkách jsou vzhledem k dosavadním zkušenostem nadále podávány. Používá se typicky intravenózně aplikovaný dexametazon v dávce 8–32

mg/den po dobu několika dní, a to u pacientů se středně závažným až těžkým průběhem po individuálním zhodnocení. Empirické zkušenosti naznačují zlepšení zpomaleného psychomotorického tempa a úpravu centrálních paréz v řádu několika hodin [84].

V **dlouhodobější rekonvalescenci** je důležitá systematická neurorehabilitace s nastavením dosažitelných cílů v každodenním životě a psychické pohody jedince. Neuropsychiatrické příznaky lze podpořit farmakologicky, např. přechodným podáváním anxiolytik či antidepresiv ze skupiny SSRI, analgetickou terapií při bolestech hlavy a podpůrným užíváním kognitiv a vitamínů skupiny B. Po prodělané akutní neurologické fázi je vhodný klidový režim s celkovým psychickým i fyzickým šetřením, přičemž jeho nedodržení prodlužuje rekonvalescenci [44]. V minulosti bývala pacientům nařizována hospitalizace trvající 2–3 týdny se striktním klidem na lůžku a zákazem čtení a sledování televize. Čím dál spíše je v současnosti preferována časná mobilizace s vertikalizací, fyzioterapie paretických končetin, rozumná míra duševní zátěže a vyvážené rozdělení času mezi aktivní činnost a odpočinek. S výhodou jsou opakované kontroly v odborné poradně po dobu alespoň 1 roku, které mají sloužit ke koordinaci rehabilitační, sociální, neurologické a psychologicko-psychiatrické péče [81].

Rekonvalescence po KE je dlouhodobý proces a s poradenskou činností infektologa souvisí i posudkové hledisko návratu pacienta do pracovního prostředí, respektive délka trvání pracovní neschopnosti. Ta je podle Standardu délky trvání dočasné pracovní neschopnosti u vybraných diagnóz vydaného Ministerstvem práce a sociálních věcí odhadována na 3 měsíce [85], úplný návrat do běžného života však u pacientů s postencefalitickým syndromem trvá výrazně déle, běžně až 6–12 měsíců. Ideální je postupné pracovní zatěžování, delší pauzy a v nejlepším případě práce na částečný úvazek, popř. klouzavá pracovní doba. U těžkých průběhů s parézami lze předpokládat trvale sníženou schopnost zapojení do pracovního procesu nebo nutnost rekvalifikace [81].

Nové možnosti specifické léčby

V současné době není na evropském území dostupná specifická antivirová terapie KE [40]. Do budoucna se však nabízí hned několik možností, které se nachází v různé fázi klinického vývoje.

První z nich je **imunoterapie** pasivní či aktivní imunizací v průběhu onemocnění. K tomu účelu jsou testovány specifické, nespecifické a rekombinantní imunoglobuliny. Podávání specifických imunoglobulinů po přísátí klíštěte bylo v Evropě opuštěno vzhledem k výše popsaným důvodům (obavy z těžšího průběhu, virus enhancující protilátky), spekuluje se i o vysoké incidenci chronických forem KE v Rusku na podkladě imunoglobulinů užívaných postexponičně. Neexistují však seriózní data podporující tyto obavy [86]. Přesto se

studuje možné terapeutické podávání imunoglobulinů v akutní či postakutní fázi onemocnění. Byla popsána kazuistika podání nespecifických imunoglobulinů (IVIG) u těžkého průběhu KE s dobrým terapeutickým efektem. Později se ukázalo, že součástí podávaných IVIG musí být i specifické anti-TBEV protilátky, které vedou k výslednému virus neutralizačnímu efektu [87, 88]. Slibný je výzkum rekombinantních protilátek, jež jsou výhodné vyššími virus neutralizačními schopnostmi, lepšími biologickými vlastnostmi a úpravou lze předejít protilátkami enhancovanému průběhu [89]. V současné době byla připravena též série nových lidských monoklonálních protilátek, vykazujících vysokou virus-neutralizační aktivitu. Tyto protilátky mají značný potenciál být využívány pro profylaktické, ale i terapeutické účely [90]. Naproti tomu význam terapeutického či postexponičního použití imunizace aktivní je nejasný vzhledem k faktu, že ochranné titry po očkování se objevují až ke konci inkubační doby viru [91]. U chronické formy nedošlo po vakcinaci k eliminaci viru [92].

Další oblastí výzkumu jsou **malé molekuly s antivirovým efektem**. Mechanismus účinku těchto molekul obecně spočívá v zásahu do životního cyklu viru (zábrana vazby na hostitelskou buňku, inhibice virových enzymů), popř. posilují imunitní reakci hostitele na virus nebo mají efekt na redukci oxidačního stresu.

Na základě virtuálního modelování byly navrženy molekuly homologní s vazebným místem glykoproteinu E, kdy mechanismus účinku spočívá v inhibici vazby viru na buňku. Slibnými molekulami z této skupiny s prokázaným *in vitro* účinkem na reprodukci viru jsou 1,4-dihydropyrid, 1,3,5-thiadiazin a tetrahydrochinazolin-N-oxid [93, 94]. Vyhodnocován je i efekt různých nukleosidových analogů, jejichž zástupci jsou molekuly jinak dobře účinné například v léčbě chronické hepatitidy C. Mechanismus účinku předpokládá inhibici polymerázy, popř. i NTPázy/helikázy a enzymů spojených s intracelulární syntézou nukleosidů/nukleotidů [95, 96]. Z této skupiny molekul byl významný protivirový efekt u myši zaznamenán u 7-deaza-2'-C-methyladenosinu (7DCMA) [97], zkoumaných sloučenin je však celá řada [98–102], naopak dlouhodobě známý ribavirin svou účinnost *in vitro* neprokázal [103]. Otázkou je i efekt skupiny tzv. interferonových induktorů, kam patří např. tiloron, cykloferon či jodantipyrin [66], další možnost pak představují přírodní látky, např. luomarin (extrakt z řasy *Zostera asiatica*) s jeho složkami luteolinem a kyselinou rozmarýnovou, jejichž antioxidační účinky *in vitro* a na myších prokázaly příznivý efekt [104, 105].

ZÁVĚR

Klíšťová encefalitida je onemocnění s dobře dokumentovanou morbiditou, které má výrazný potenciál dlouhodobého poškození zdraví a významně snižuje

kvalitu života nemocného. ČR již mnoho let zaujímá přední pozici napříč evropskými zeměmi v hlášeném ročním počtu případů. V protikladu lze uvést, že jde o onemocnění preventabilní vysoce účinnou vakcínou, která je léty ověřená a vykazuje značnou míru bezpečnosti. Proočkovanosť v naší zemi je přesto nízká (kolem 29 % celkové populace), očkováni jsou navíc spíše nižší věkové skupiny, navzdory faktu, že tíže nemoci s věkem stoupá.

Přestože jde o infekci popsanou již v první polovině 20. století, do dnešní doby zůstává řada důležitých otázek nezodpovězených, otevřených budoucímu bádání.

Na molekulárně biologické a patogenetické úrovni je například nejasné, jaký receptor zprostředkovává vazbu viru na hostitelskou buňku, zkoumá se detailněji imunitní reakce na virus (virus neutralizační či zlepšující efekt různých druhů protilátek, cytokinová odpověď), mechanismus průniku viru do centrální nervové soustavy a genetické polymorfismy molekul nespecifické imunitní reakce mající vliv na tíži průběhu onemocnění.

Problematická je stále diagnóza první fáze infekce, kdy není protilátková odpověď ještě vyvinuta a obraz dotváří kombinace anamnestických údajů, klinických příznaků a nespecifických změn v krevním obraze a biochemickém nálezu. Probíhají studie s možností přímého průkazu viru v moči a krvi metodou PCR. Diagnostické obtíže taktéž souvisí se zkříženou reaktivitou protilátek s jinými flaviviry a občasnými průlomovými infekcemi u nekompletně očkových jedinců.

Další výzvou do budoucna je oblast léčby klíšťové encefalitidy, která je dodnes pouze symptomatická či empirická, přestože je zkoumán léčebný význam imunoterapie (specifické protilátky, IVIG, rekombinantní protilátky) a studují se i molekuly s možným antivirovým efektem. Specifická je také problematika duálních infekcí.

LITERATURA

- Růžek D. Virus klíšťové encefalitidy – obecná charakteristika. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 19–39.
- Státní zdravotní ústav. Klíšťová encefalitida – základní informace [online]. [cit. 2020-07-30]. Dostupné na www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Infekce_zakladni_informace/Klistova_encefalitida.pdf.
- Heinz FX, Allison SL. Flavivirus structure and membrane fusion. *Adv Virus Res*, 2003;59: 63–97.
- Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*, 2009;90(Pt 8):1781–1794.
- Danielová V, Daniel M. Ekologie viru klíšťové encefalitidy. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 55–72.
- Danielová V, Holubová J. Transovarial transmission rates of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks. In: Dusabek F, Bukva V, eds. Modern acarology. Vol 2, Prague, Czech Republic: SPB Academic Publishing; 1991: 7–10.
- Labuda M, Nuttall P, Kožuch O, et al. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia*, 1993;49:802–805.
- Kožuch O, Labuda M, Lysý J, et al. Longitudinal study of natural foci of central European encephalitis virus in west Slovakia. *Acta Virol*, 1990; 34: 537–44.
- Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine*, 2003;21:S19–35.
- Nosek J, Kožuch O, Lichard M. Persistence of tick-borne encephalitis virus in, and its transmission by *Haemaphysalis spinigera* and *H. turturis* ticks. *Acta Virol*, 1967;11(5):479.
- Hubálek Z, Halouzka J. Arthropod-borne viruses of vertebrates in Europe. *Acta Sc Nat, Brno: Institute of Landscape Ecology*, 1996;30(4-5):1–95.
- Lichard M, Kožuch O. Persistence of tick-borne encephalitis virus in nymphs and adults of *Ixodes arboricola* and its transmission to white mice. *Acta virol*, 1967, 11:480.
- Kříž B, Beneš Č, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997–2008). *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2009;58(2):98–103.
- Avsic-Zupanc T, Poljak M, Maticic M, et al. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterisation of virus strains. *Clin Diagn Virol*, 1995;4:51–59.
- Pazdiora P. Epidemiologie klíšťové encefalitidy. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 73–93.
- World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper [online]. [cit. 2020-07-30]. Dostupné na www.who.int/publications/i/item/vaccines-against-tick-borne-encephalitis-who-position-paper.
- ECDC. Tick-borne encephalitis – Annual Epidemiological Report for 2018 [online]. [cit. 2020-07-30]. Dostupné na www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2018.
- Daniel M, Danielová V, Kříž B, et al. Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003;22: 327–328.
- Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *Lancet*, 2001;358:16–18.
- RIVM. First patient infected by tick-borne encephalitis virus [online]. [cit. 2020-07-30]. Dostupné na www.rivm.nl/en/news/first-patient-infected-by-tick-borne-encephalitis-virus.
- Kreusch TM, Holding M, Hewson R, et al. A probable case of tick-borne encephalitis (TBE) acquired in England, July 2019. *Euro Surveill*, 2019;24(47):1900679.
- Dobler G, Erber W, Schmitt H-J. TBE by country. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Schmitt H-J, editors. The TBE Book. 2nd ed. Singapore: Global Health Press Pte Ltd; 2019. p. 234–426.
- Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*, 2003;21:S50–55.
- Státní zdravotní ústav. Klíšťová encefalitida v České republice v roce 2019 – zpráva o epidemiologické situaci v kontextu předcházejících let [online]. [cit. 2020-02-28]. Dostupné na www.szu.cz/uploads/KE/CEM_5_2020_klistata_Zprava_za_2019.pdf.
- Danielová V, Rudenko N, Daniel M, et al. Extension of *Ixodes ricinus* ticks and agents of tick-borne diseases to mountain areas in the Czech Republic. *Int J Med Microbiol*, 2006;296(Suppl 40):48–53.
- Chmelík V, Trnovcová R, Bouzková M, et al. Clinical picture of TBE; a retrospective study of 493 cases. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 289.5-7. 1999:583–584.
- Amicizia D, Domnich A, Panatto D, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother*, 2013;9(5):1163–1171.
- Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, et al. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis*, 2002;35(6):650–658.
- Krausler J. 23 years of TBE in the district of Neunkirchen (Austria). In: Kunz C, ed. Tick-borne encephalitis. Wien: Facultas; 1981. pp. 6–12.
- Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis*, 2013;11(5):295–300.
- Nuttall PA, Labuda M. Saliva-assisted transmission of tick-borne pathogens. In: Bowman AS, Nuttall PA, eds. Ticks: Biology, Disease and Control. Cambridge: Cambridge University Press; 2008:205–219.

32. Cook MJ. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med.*, 2014;8:1–8.
33. Pospíšilová T, Urbanová V, Hes O, et al. Tracking of *Borrelia afzelii* Transmission from Infected Ixodes ricinus Nymphs to Mice. *Infect Immun.*, 2019;87(6):e00896–18.
34. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain*, 1999;122:2067–2078.
35. Růžek D. Patogeneze klíšťové encefalitidy. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 41–54.
36. Chmelík V. Klinický obraz klíšťové encefalitidy. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 105–126.
37. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases.*, 2015;3(5):430–441.
38. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr.*, 2012;162(11–12):239–243.
39. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*, 2008;371(9627):1861–1871.
40. 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.
41. Růžek D, Avšič Županc T, Borde J, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res.*, 2019;164:23–51.
42. Luňáčková J, Chmelík V, Šipová I, et al. Epidemiologic monitoring of tick-borne encephalitis in Rimov in Southern Bohemia. *Epidemiol Mikrobiol Immunol.*, 2003;52(2):51–58.
43. Fauser S, Stich O, Rauer S. Unusual case of tick borne encephalitis with isolated myeloradiculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007;78(8):909–910.
44. Chmelík V, Bouzková M, Slámová I, et al. Quality of Life after Tick Borne Encephalitis. ECCMID Praha 1.– 4.5.2004 P1418 Abstract in *Clinical Microbiology and Infection*, 2004;10: 397.
45. Šmit R, Postma MJ. The Burden of Tick-Borne Encephalitis in Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for Slovenia. *PLoS One*, 2015;10(12):e0144988.
46. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2003;21(Suppl 1):S36–S40.
47. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové encefalitidě [online]. [cit. 2020-02-28]. Dostupné na [www: https://www.vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska](https://www.vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska).
48. Schwarz B. Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), 1993;143(21):551–555.
49. ECDC. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries [online]. [cit. 2020-08-05]. Dostupné na [www: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epidemiological-situation-tick-borne-encephalitis-european-union-and-european](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epidemiological-situation-tick-borne-encephalitis-european-union-and-european).
50. Štruncová V, Sedláček D. Klíšťová encefalitida u dětí. *Pediatric pro praxi*, 2009;10(2): 70–71.
51. Krbková L, Štroblová H, Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *Eur J Pediatr.*, 2015;174(4):449–458.
52. Pazdiora P, Štruncová V, Švecová M. Tick-borne encephalitis in children and adolescents in the Czech Republic between 1960 and 2007. *World J. Pediatr.*, 2012;8(4):363–366.
53. Brauchli YB, Gittermann M, Michot M, et al. A fatal tick bite occurring during the course of tick-borne encephalitis vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 2008;27:363–365.
54. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis – correlation with clinical outcome. *Infection*, 2000;28(2):78–84.
55. Dobler G, Kaier K, Hehn P, Böhmer 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.e7–1090.e13.
56. Mansfield KL, Horton DL, Johnson N, et al. Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. *J Gen Virol.*, 2011;92(Pt 12):2821–2829.
57. Ergunay K, Tkachev S, Kozlova I, Růžek D. 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.
58. Yoshii K, Ikawa A, Chiba Y, et al. Establishment of a neutralization test involving reporter gene-expressing virus-like particles of tick-borne encephalitis virus. *Journal of Virological Methods*, 2009;161(1):173–176.
59. Gassmann C, Bauer G. Avidity determination of IgG directed against tick-borne encephalitis virus improves detection of current infections. *J Med Virol.*, 1997;51(3):242–251.
60. Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol.*, 2014;52(11):4111–4112.
61. Lorenzl S, Pfister H, Padovan C, et al. MRI abnormalities in tick-borne encephalitis. *Lancet*, 1996;347:698–699.
62. Marjelund S, Tikkaoski T, Tuieku S, et al. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature. *Acta Radiol*, 2004;45:88–94.
63. Bröker M. Following a tick bite: double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses and Public Health*, 2012;59(3):176–180.
64. Logina I, Krumina A, Karelis G, et al. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006;77(12):1350–1353.
65. Chrdle A, Chmelík V, Růžek D. Tick-borne encephalitis: What travelers should know when visiting an endemic country. *Hum Vaccin Immunother.*, 2016;12(10):2694–2699.
66. Penievska NA. Etiotropic preparations for post-exposure tick-borne encephalitis prevention: perspective development and problems of epidemiological effectiveness evaluation. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2010;(1):39–45.
67. Waldvogel K, Bossart W, Huisman T, et al. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *European Journal of Pediatrics*, 1996;155(9):775–779.
68. Phillips RJ, Stephenson JR, Porterfield JS. Antibody-dependent enhancement of tick-borne encephalitis virus infectivity. *J Gen Virol.*, 1985;66(Pt 8):1831–1837.
69. Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ. History of TBE vaccines. *Vaccine*, 2003;21(Suppl 1):S41–S49.
70. Domnich A, Panatto D, Arbuzova EK, 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.
71. Pöllabauer EM, Pavlova BG, Löw-Baselli A, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*, 2010;28(29):4680–4685.
72. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku FSME-IMMUN 0,5 ml [online]. [cit. 2020-08-07]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC158465.pdf&type=spc&as=fsme-immun-spc](http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC158465.pdf&type=spc&as=fsme-immun-spc).
73. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku Encepur pro dospělé [online]. [cit. 2020-08-07]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC71652.pdf&type=spc&as=enecpur-pro-dospale-spc](http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC71652.pdf&type=spc&as=enecpur-pro-dospale-spc).
74. Schöndorf I, Beran J, Cizkova D, et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*, 2007;25(8):1470–1475.
75. Löw-Baselli A, Pöllabauer EM, Pavlova BG, et al. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme. *Vaccine*, 2011;29(43):7307–7319.
76. Girgsdies OE, Rosenkranz G. Tick-borne encephalitis: development of a paediatric vaccine. A controlled, randomized, double-blind and multicentre study. *Vaccine*, 1996;14(15):1421–1428.
77. Kollaritsch H, Chmelík V, Dontsenko I, et al. The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. *Vaccine*, 2011;29(28):4556–4564.
78. Prymula R. Možnosti prevence a očkování proti klíšťové encefalitidě. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 155–172.
79. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs*, 2013;73(2):131–158.

80. Czupryna P, Moniuszko A, Garkowski A, et al. Evaluation of hyponatraemia in patients with tick-borne encephalitis – a preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2014;5(3):284–286.
81. Chrdle, A. Terapie klíšťové encefalitidy. In: Růžek D. a kolektiv. Klíšťová encefalitida. Praha: Grada Publishing; 2015. s. 141–154.
82. Cantu RC, Ojemann RG. Corticosteroids in aseptic meningitis. *Lancet*, 1967;2(7530):1360–1361.
83. Duniewicz M., et al. Corticoids in the Therapy of TBE and Other Viral Encephalitides. *Cas Lek Cesk*, 1974;9,113(32):984–987.
84. Wengse C, Ericsson J, Hallberg S, et al. Rapid improvement of tick-borne encephalitis after treatment with corticosteroids. *Läkartidningen*, 2017;114:ELAI. Swedish.
85. ČLK. Standardy délky trvání dočasné pracovní neschopnosti u vybraných diagnóz [online]. [cit. 2020-08-09]. Dostupné na [www: https://www.lkcr.cz/doc/cms_library/standardy-delky-trvani-dpn-100848.pdf](https://www.lkcr.cz/doc/cms_library/standardy-delky-trvani-dpn-100848.pdf).
86. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine*, 2008;26(7):863–868.
87. Růžek D, Dobler G, Niller HH. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? *BMC Infect Dis.*, 2013;13:306.
88. Elsterová J, Palus M, Šírmarová J, et al. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immunoglobulin. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2017;8(2):253–258.
89. Baykov IK, Matveev AL, Stronin OV, et al. A protective chimeric antibody to tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*, 2014;32(29):3589–3594.
90. Agudelo, M., Palus, M., Keeffe, J, et al. Broad and Potent Neutralizing Human Antibodies to Tick-borne Flaviviruses Protect Mice from Disease. *Journal of Experimental Medicine*. 2021 (in press).
91. Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization [online]. [cit. 2020-08-11]. Dostupné na [www: https://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf).
92. Pogodina VV, Frolova MP, Erman BA. Chronic tick-borne encephalitis. In: E. F. Bocharov (ed.). 1986. Nauka, Moscow, Russia.
93. Osolodkin DI, Kozlovskaya LI, Dueva EV, et al. Inhibitors of tick-borne flavivirus reproduction from structure-based virtual screening. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2013;4(9):869–874.
94. Sedenkova KN, Dueva EV, Averina EB, et al. Synthesis and assessment of 4-aminotetrahydroquinazoline derivatives as tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors. *Org. Biomol. Chem.*, 2015;13(11):3406–3415.
95. De Clercq E, Neyts J. Antiviral agents acting as DNA or RNA chain terminators. *Handb Exp Pharmacol.*, 2009;(189):53–84.
96. Leyssen P, Balzarini J, De Clercq E, et al. The predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral activity in vitro against flaviviruses and paramyxoviruses is mediated by inhibition of IMP dehydrogenase. *J Virol.*, 2005;79(3):1943–1947.
97. Eyer L, Kondo H, Zouharova D, et al. Escape of Tick-Borne Flavivirus from 2'-C-Methylated Nucleoside Antivirals Is Mediated by a Single Conservative Mutation in NS5 That Has a Dramatic Effect on Viral Fitness. *J Virol.*, 2017;91(21):e01028–17.
98. Lo MK, Shi PY, Chen YL, et al. In vitro antiviral activity of adenosine analog NITD008 against tick-borne flaviviruses. *Antiviral Res.*, 2016;130:46–49.
99. Eyer L, Šmídková M, Nencka R, et al. Structure-activity relationships of nucleoside analogues for inhibition of tick-borne encephalitis virus. *Antiviral Res.*, 2016;133:119–129.
100. Eyer L, Zouharová D, Šírmarová J, et al. Antiviral activity of the adenosine analogue BCX4430 against West Nile virus and tick-borne flaviviruses. *Antiviral Res.*, 2017;142:63–67.
101. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.*, 2018;153:85–94.
102. Orlov AA, Drenichev MS, Oslovsky VE, et al. New tools in nucleoside toolbox of tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.*, 2017;27(5):1267–1273.
103. Rogova YV, Kozlovskaya LI, Shevtsova AS, et al. Evaluation of virasole efficiency for prevention of tick-borne encephalitis in experiments in laboratory mice. Medical virology. *Proceedings of Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis*, 2008;25:115–118.
104. Krylova NV, Leonova GN, Popov AM, et al. Investigation of luro-marin efficacy on mice with experimental tick-borne encephalitis. *Antibiot Khimioter.*, 2011;56(7-8):13–15.
105. Krylova NV, Leonova GN, Maistrovskaia OS, et al. In vitro activity of luromarin against tick-borne encephalitis virus. *Antibiot Khimioter.*, 2010;55(7-8):17–19.

Poděkování

Tato práce vznikla za finanční podpory Agentury zdravotnického výzkumu ČR (projekt č. NV19-05-00457).

Do redakce došlo dne 13. 10. 2020.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Michal František Kříha

Infekční oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

B. Němcové 585/54

370 01 České Budějovice

e-mail: krihmi@gmail.com