

Klíšťová encefalitida a očkování

RNDr. Helena Nejezchlebová, Ph.D., MVDr. Mgr. Monika Dušková, Ph.D., doc. RNDr. Alena Žáková, Ph.D.

Přírodovědecká fakulta MU, Ústav experimentální biologie, Brno

Klíšťová encefalitida je febrilní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému. Průběh je u pacientů variabilní, od mírného průběhu po závažnou formu spojenou s meningitidou, meningoencefalitidou atd. Závažnost onemocnění stoupá s věkem. V pediatrické populaci je v porovnání s dospělými častější infekce se subklinickým či lehčím průběhem a dlouhodobé zdravotní následky jsou poměrně vzácné. Avšak diagnózu může činit obtížnější to, že klíšťová encefalitida může imitovat běžná onemocnění u dětí. Původcem je virus klíšťové encefalitidy z čeledi *Flaviviridae*, jehož přenašečem je v ČR hojně se vyskytující klíště obecné. Přestože je dostupné očkování proti klíšťové encefalitidě, proočkovanost obyvatel v ČR zůstává nízká, což je nežádoucí stav, spojený s dalekosáhlými medicínskými, psychosociálními i ekonomickými dopady.

Klíčová slova: klíšťová encefalitida, klíště obecné, vakcinace.

Tick-borne encephalitis and vaccination

Tick-borne encephalitis is an inflammatory disease of the central nervous system. The course of the disease is variable in patients, from a mild course to a severe form associated with meningitis, meningoencephalitis etc. The severity of the disease increases with age. In pediatric population, infections with a subclinical or milder course are more common compared to adults. Long-term health consequences are relatively rare. However, diagnosis is complicated by the fact that tick-borne encephalitis may mimic common diseases in children. The causative agent of the tick-borne encephalitis is a virus from the *Flaviviridae* family, *Ixodes ricinus* ticks are the main vector of this virus in the Czech Republic. Although vaccination against tick-borne encephalitis is available, vaccination coverage in the Czech Republic remains low, which is an undesirable condition associated with far-reaching medical, psychosocial and economic impacts.

Key words: tick-borne encephalitis, sheep tick, vaccination.

Klinický obraz a etiologie klíšťové encefalitidy

Klíšťová encefalitida (KE), též klíšťová meningoencefalitida, dříve známá pod pojmem středoevropská encefalitida, je zánětlivé febrilní onemocnění centrálního nervového systému (1). Průběh této choroby je u pacientů variabilní, od velmi mírného průběhu po závažnou formu spojenou s meningitidou, meningoencefalitidou, encefalomyelitidou, encefaloradikulitidou atd. Onemocnění může zanechávat dlouhodobé nebo trvalé následky v podobě neurologických potíží a dokonce končit smrtí (2). Průběh nemoci a případné následky závisejí na řadě faktorů: věk pacien-

ta, pohlaví, množství inokulované dávky viru, neurovirulence a neuroinvasivita jednotlivých virových subtypů či kmenů, vnímavost organismu, celková kondice organismu, imunitní status atd. (3).

Jedná se o infekci vyvolanou rodem *Flavivirus* – virem klíšťové encefalitidy (VKE, čeleď *Flaviviridae*) (2, 4). Do této čeledi řadíme také původce dalších humánních onemocnění: viry způsobující horečku dengue, západonilskou horečku či žlutou zimnici.

VKE řadíme mezi obalené arboviry s jednovláknovou RNA o velikosti 40–60 nm (2, 5). Arboviry obecně jsou širokou skupinou 8 virových čeledí. Jedná se o viry adaptované na

savčí hostitele, ale podmínkou jejich existence je interakce s hematofágními členovci, kteří jsou jejich přenašeči (vektory). VKE je neurotropní virus, jenž v nervové tkáni primárně napadá velké neurony v šedé hmotě mozku a míchy. Infekce astrocytů může zřejmě také sehrát svou roli v patogenezi choroby, neboť astrocyty jsou významnými producenty prozánětlivých mediátorů (3).

U VKE jsou známy 3 hlavní antigenní subtypy: evropský (někdy též označovaný jako západní (6)), sibiřský a dálnovýchodní, které jsou si geneticky blízké (2, 3). V roce 2018 byly zveřejněny zprávy o popisu dalších dvou subtypů: bajkalského a himalájského (7, 8).

V naší geografické oblasti převládá evropský subtyp (2, 3). Inkubační doba infekce trvá obvykle 1–2 týdny, ale může být i delší (až měsíce). Symptomatické onemocnění, se kterým se setkáváme u zhruba 30% infikovaných lidí, má bifázický průběh. V první viremické fázi, která trvá několik dní, se setkáváme s nespecifickými příznaky, tj. s prodromálními příznaky chřipky, horečkou, bolestí hlavy a těla, nevolností či zvracením. U některých pacientů po několikadenním latentním období bez symptomů nastupují příznaky druhé fáze infekce.

Druhá fáze bývá u dětí spojena se zánětlivými projevy centrálního nervového systému, bolestí hlavy, vysokou horečkou, zvracením a meningitidou, příp. méně často meningoencefalitidou či encefalitidou (9). Vlastní encefalita je projevem, který nalézáme spíše u pacientů dospělého věku. Publikovaná data se ohledně bifázického průběhu různí a uvádějí tento průběh obvykle u více než 60% klinických případů. Podobně jako u dospělých pacientů bývá u dětí více postižených mezi chlapci (9). V roce 2019 tvořili podle Evropského střediska pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) muži 60% pacientů (4).

Za rizikové jsou považovány zejména starší osoby s komorbiditami (např. diabetes mellitus). Naprostá většina nemocných jsou neimunizovaní lidé (98%). Prolomení ochrany vakcínou se týká spíše pacientů nad 50 let, protože imunitní reakce na očkování závisí na věku (10). Děti mají v porovnání s dospělými po imunizaci vakcínou proti KE větší protilátkovou odpověď.

Dlouhodobé zdravotní následky jsou také častější u dospělých pacientů, avšak jsou známy i pediatrické případy s dlouhodobými následky (11). Studie zahrnující 170 českých dětí ukázala, že po 6 měsících od prodělané infekce 11% dětí trpělo neurokognitivními abnormalitami, ale spíše mírnějšími (9). Zaznamenáno bylo zhoršení školního prospěchu, poruchy krátkodobé paměti, poruchy řeči a behaviorální poruchy aj. Literatura ale upozorňuje na podhodnocení problematiky dlouhodobých kognitivních následků (12).

Přenos viru klíšťové encefalitidy

V České republice je přenašečem původce této zoonózy, tedy choroby přenosné mezi zvířetem a člověkem, klíště obecné

(*Ixodes ricinus*). V přírodě jsou rezervoárem viru teplokrevní obratlovci (např. drobní hlodavci a hmyzožravci) a klíšťaty se virus přenáší na člověka a zvířata, včetně hospodářských. Opakovaně byly zaznamenány i případy nákazy konzumací syrového mléka pasoucích se viremických zvířat – jedná se o cca 1% infekcí klíšťovou encefalitidou (13). Kontakt s klíštětem hlásí přibližně dvě třetiny pacientů s potvrzenou KE (6, 10). Již dlouho víme, že VKE je u klíštěte přenášen transovariálně (14), z čehož plyne, že infekci mohou přenášet i velmi drobné, snadno přehlédnutelné larvy. Toto je třeba mít na paměti při stanovení diagnózy – pacient nemusí z mnoha důvodů přisátí klíštětem zaznamenat. Navíc víme, že ani včasné odstranění klíštěte není prevencí choroby.

Údaje o aktuální aktivitě klíštěte obecného v jednotlivých regionech České republiky a riziku přisátí již mnoho let zveřejňuje Český hydrometeorologický ústav ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem a jsou dohledatelné na www.chmi.cz (15).

Piják lužní (*Dermacentor reticulatus*), který se v ČR také vyskytuje a člověka napadá spíše zřídka, se též na přenosu viru může podílet (16). Je označován za přenašeče na vzestupu. Expanduje do oblastí, kde dosud jeho výskyt nebyl zaznamenán a jeho epidemiologický význam stoupá. Nejaktivnější bývá v jarních měsících s vrcholem aktivity v dubnu. Stejně jako u klíštěte obecného byl jeho výskyt zaznamenán i v urbánních oblastech, což mohou autorky tohoto článku potvrdit v případě výskytu pijáka na území města Brna.

Ve vztahu k možnosti přenosu viru z těhotné matky na plod a z kojící matky na kojenice odkazujeme laskavého čtenáře na článek Nejezchlebové et al. (2015) „Klíšťata a rizika přenosu nálezů z matky na plod a dítě“ (17). Stále platí, že odborná literatura je skoupá na důkazy přenosu infekce z gravidní matky na plod a skrze kojení, ale je třeba brát tyto možnosti přenosu infekce na vědomí.

Laboratorní kritéria

Jednotlivé případy KE je možno považovat za potvrzené, je-li kromě klinických symptomů, tj. projevů zánětu v CNS, přítomný minimálně jeden z následujících nálezu (1): a) přítomnost specifických protilátek IgM a IgG proti VKE v krvi pacienta; b) přítomnost spe-

cifických protilátek IgM v cerebrospinálním moku; c) sérokonverze nebo čtyřnásobné zvýšení celkových protilátek specifických pro VKE v párových vzorcích séra; d) detekce virové RNA v biologickém vzorku pomocí metody PCR nebo e) úspěšná izolace původce ze vzorku. Jsou-li ve vzorku séra detekovány specifické protilátky IgM proti viru, je nákaza pravděpodobná.

Epidemiologie

KE je spolu s lymeskou borreliózou významnou infekcí přenášenou vektory v Evropě (18). Bohužel podle dat z roku 2019 je naše republika zemí s nejvyšším absolutním počtem hlášených případů KE i druhou v pořadí co do počtu hlášených případů na 100 000 obyvatel v Evropské unii (4). Přírodní ohniska jsou diseminována po celé oblasti ČR (19). V roce 2020 bylo v ČR hlášeno 854 případů, 774 případů v roce 2019 a o rok před tím 715 případů (20). Jedná se o sezónní onemocnění, více než 90% potvrzených případů bývá hlášeno v květnu až září (4). V dětské skupině 0–4 roky bývá hlášeno nejméně případů, dále se počet případů s věkem zvyšuje a vrcholí v dospělé populaci ve věkové kategorii 45–64 let, což zřejmě souvisí s aktivitou lidí v této věkové skupině a dobou, kterou tito lidé tráví venku.

Koinfekce

Kromě toho, že klíště obecné je hlavním přenašečem VKE ve střední Evropě, je také hlavním přenašečem původce lymeské borreliózy, kterým jsou spirochetální bakterie komplexu *Borrelia burgdorferi* sensu lato (21). Zatímco je průměrně ročně hlášeno 781 případů KE v ČR, v případě lymeské borreliózy je to 4 179 případů. Jedná se o statistiku za poslední 3 roky na základě údajů uvedených Státním zdravotním ústavem (20). Výskyt borreliózy je tedy více než 5x vyšší než KE.

Dále je třeba vzít v úvahu, že klíšťata přenášejí i jiné medicínsky významné patogeny (21), kterými jsou *Anaplasma phagocytophilum* (bakterie způsobující lidskou granulocytární anaplazmózu), *Babesia* spp. (prvok, původce babesiózy), *Coxiella burnetii* (bakteriální původce Q horečky) a *Francisella tularensis* (bakteriální původce tularemie, tzv. zaječí nemoci) aj. Jedno klíště může ve svém těle obsahovat i více druhů patogenů najednou.

Celkově je problematika koinfekcí spíše opomíjené téma a představuje jak vědecko-výzkumnou, tak praktickou diagnostickou a terapeutickou výzvu. Skutečná prevalence koinfekcí u lidí zůstává velkým otazníkem a chybí studie, které by vnesly do tématu více informací. To se týká i (české) pediatrické populace.

Na možnou koinfekci VKE s jiným patogenem je vhodné pomýšlet i u dětí, a to zejména v případě závažnějšího průběhu choroby. Koinfekce dvěma patogeny nemusí být vzácné a vyskytují se u 1–10 % případů onemocnění (21, 22). Zajímavá je studie českých vědců (23), která se zabývala stanovením protilátek proti imunogenním proteinům bakterie *Anaplasma phagocytophilum* u dětí s lymeskou borreliózou (284 vzorků séra) a KE (12 vzorků séra). Autoři došli k závěru, že na základě zhodnocení klinických a laboratorních nálezů navzdory výskytu positivity protilátek nebyl prokázán žádný případ lidské granulocytární anaplazmózy ve studovaném souboru dětí.

Vakcinace proti klíšťové encefalitidě

Moderní medicína spoléhá v rámci prevence mnoha chorob na očkování jako na spolehlivý způsob, jak ochránit populaci před těmito chorobami. Ve vztahu ke KE současná literatura opakovaně potvrzuje mimořádnou účinnost aktuálně dostupných vakcín v boji proti této nákaze.

Očkování proti klíšťové encefalitidě je dle České vakcinologické společnosti ČLS JEP nejúčinnější specifickou prevencí (24). Aktivní imunizace proti KE je efektivní prevencí nákazy v každém věku včetně starších lidí, u nichž hrozí těžší průběh choroby a trvalé následky (25). Účinnost vakcín dosahuje až 99 % při pravidelném očkování, v případě nedodržení intervalů ale stále zůstává vysoká a přesahuje 90 %. Studie (25) vysloveně poukazuje na nedostatečnou proočkovanost v České republice jak v dětské, tak dospělé populaci. Patříme k zemím s nejnižší proočkovaností v Evropě, jen cca 15 % obyvatel dostalo alespoň jednu dávku vakcíny proti KE. Naopak „nejproočkovanějším premiantem“ mezi evropskými zeměmi je Rakousko, které započalo masivní vakci-

nační kampaň již v roce 1981 (19), kde cca 85 % obyvatel bylo očkováno minimálně jednou dávkou vakcíny proti KE (25). Tato proočkovanost přinesla výrazný pokles v počtu případů KE.

Pro trh Evropské unie jsou Evropskou lékovou agenturou schválené vakcíny Encepur (do 31. 5. 2021 GSK Vaccines GmbH, od 1. 6. 2021 Bavarian Nordic A/S) a FSME-Immun (Pfizer) (19, 26, 27). Jde o vakcíny založené na celých inaktivovaných virových částicích, adsorbovaných na hydroxid hlinitý. Pro děti jsou určené Encepur pro děti a FSME-Immun 0,25 ml, obě použitelné pro děti od 1 roku věku. Encepur pro děti je určený pro děti do 11 let, FSME-Immun 0,25 ml do 15 let. Dále jsou u obou vakcín dostupné varianty vakcíny pro dospělé (či děti starší, než je uvedeno výše), které se liší množstvím obsažené vakcinační dávky. Tyto vakcíny by měly poskytovat křížovou ochranu proti všem třem podtypům VKE (6).

Obě vakcíny je možno aplikovat podle konvenčního a zrychleného schématu. Zrychlené schéma lze využít v případech, kde je třeba dosáhnout odolnosti rychle. Nicméně v případě primární imunizace podle zrychleného schématu je nutné počítat s tím, že protektivní účinek trvá cca 1 rok až 1,5 roku. Největší prospěch mají očkovaní z vakcinace dle konvenčního schématu, které je započato kdykoliv během roku a jsou maximálně uplatněny doporučené intervaly mezi aplikovanými dávkami (24). Česká vakcinologická společnost dále uvádí, že „V případě výpadku v dodávkách očkovacích látek je možno zaměnit vakcíny jak v základním konvenčním schématu, tak i v rámci přeočkování. Vakcíny nelze zaměňovat u zrychlených schémat“.

O FSME-Immun pro děti do 15 let lze konstatovat, že se jedná o bezpečnou, dobře tolerovanou vakcínu s vynikajícím profilem imunogenity a nízkým rizikem alergických reakcí (19).

V případě imunizace podle konvenčního schématu se 2. dávka vakcíny FSME-Immun 0,25 ml podává 1 až 3 měsíce po 1. dávce (26). 3. dávka je výrobcem doporučována 5 až 12 měsíců po 2. vakcinaci. Přeočkování tzv. posilovací (booster) dávkou má být provedeno nejpozději za 3 roky po 3. dávce. Další přeočkování je plánováno každých 5 let. Postupuje-li

lékař podle zrychleného schématu, je 2. dávka podána 14. dní po 1. dávce a 3. dávka 5 až 12 měsíců po 2. dávce.

Encepur je též považován u dětí i dospělých za vysoce imunogenní a bezpečnou vakcínu (19). V případě vakcíny Encepur pro děti výrobce uvádí, že 2. dávka se v případě konvenčního očkovacího schématu podává 14 dní až 3 měsíce po 1. dávce a 3. dávka 9 až 12 měsíců po 2. dávce (27). Upřesněme, že je-li 2. dávka aplikována 14 dní po 1. dávce, jde tzv. o zrychlené konvenční očkovací schéma. O konvenční očkovací schéma se jedná, je-li 2. dávka aplikována za 1 až 3 měsíce po 1. dávce. Posilovací dávka přichází na řadu 3 roky po 3. základní dávce. U zrychleného schématu jsou podány 3 dávky v 0., 7. a 21. den a posilovací dávku je třeba aplikovat 12 až 18 měsíců po 3. základní dávce. Detailní informace k očkování oběma vakcínami včetně pokynů k řešení problematických informací je možné dohledat na stránkách České vakcinologické společnosti ČLS JEP (24).

Přestože imunizace obyvatel včetně dětí přináší nesporný prospěch očkovaným jedincům i celé společnosti, možné negativní účinky vakcín nelze popírat (28). U dětí se obecně projevují negativní účinky spíše mírné. Podle závěrů studie, která se zabývala negativními účinky některých rutinních očkování (záškrt, tetanus, černý kašel...) u českých dětí do 10 let, je ale možné, že negativní účinky po očkování mohou být podhodnocené (28). Autorky povzbuzují lékaře i samotné pacienty k hlášení případných negativních účinků tak, aby bylo možno optimalizovat bezpečnostní profil vakcín a zvýšit důvěru veřejnosti k vakcinaci.

Negativní postoje k očkování

Jiná studie, opět provedená v ČR, potvrdila vzrůstající trend v odmítání povinného očkování zákonnými zástupci dětí (29). Důvodem odmítání je zejména obava z některých komponent obsažených ve vakcínách a z nepříznivých účinků. Důvodů může být mnohem více (30). Zákonní zástupci mohou uvěřit různým konspiračním teoriím a dezinformacím. Lidská paměť je „krátká“. Rodiče mohou v kontextu dnešní situace, kdy klasické dětské nemoci a rizika s nimi spojená již nejsou téměř známa, podlehnout mylnému dojmu, že očkování je zbytečné.

Odmítají-li rodiče povinné očkování, jejich přístup nebude patrně jiný v případě doporučených očkování a očkování na žádost, kam patří i vakcíny proti KE. Je třeba počítat i s částí rodičů, jejichž děti podstoupí povinné očkování, ale o možnosti nepovinných očkování se dále z mnoha důvodů nezajímají. Světová zdravotnická organizace zařadila v roce 2019 výhrady k očkování a odmítání očkování navzdory jeho dostupnosti mezi jednu z deseti globálních zdravotních hrozeb (31). Očkování je dle této organizace jedním z nákladově nejefektivnějších způsobů prevence nemocí. Očkování obecně předchází 2–3 milionům úmrtí ročně a dalšímu 1,5 milionu by bylo možné se vyhnout, pokud by se zlepšilo globální pokrytí očkováním.

LITERATURA

1. Evropská komise. Commission implementing decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union, dostupné na <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=45> (cit. 27. 4. 2021).
2. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, et al. Predictors, neuroimaging characteristics and long-term outcome of severe European tick-borne encephalitis: a prospective cohort study. *PLoS One* 2016; 11: e0154143.
3. Velay A, Paz M, Cesbron M, et al. Tick-borne encephalitis virus: molecular determinants of neuropathogenesis of an emerging pathogen. *Critical Reviews in Microbiology* 2019; 45(4): 472–493.
4. Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC). Tick-borne encephalitis. Annual Epidemiological Report for 2019, dostupné na <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TBE-2019.pdf> (cit. 27. 4. 2021).
5. Michelitsch A, Wernike K, Klaus C, et al. Exploring the Reservoir Hosts of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses* 2019; 11(7): 669.
6. Světová zdravotnická organizace. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2011; 86(24): 241–256.
7. Dai X, Shang G, Lu S, et al. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerging microbes & infections* 2018; 7(1): 74.
8. Kozlova I, Demina T, Tkachev S, et al. Characteristics of the baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating in eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica* 2018; 3: 53–60.
9. Krbková L, Štroblova H, Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *European journal of pediatrics* 2015; 174(4): 449–458.
10. Zambito Marsala S, Pistacchi M, Gioulis M, et al. Neurological complications of tick borne encephalitis: the experience of 89 patients studied and literature review. *Neurological Sciences* 2014; 35(1): 15–21.
11. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of va-

ccination recommendations. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2019; 10(1): 100–110.

Na možnost vakcinovat dítě proti KE je vhodné rodiče upozornit zejména pokud např. dítě pobývá v přírodě, navštěvuje zařízení typu lesní školka, klub či se účastní dětských táborů a škol v přírodě apod. Nemusí být totiž pravidlem, že KE je závažná u dospělých a pouze mírná u dětí. A mějme na mysli, že: „Nejlepší nemoci jsou ty, které jsme díky cílené prevenci nikdy neprodělali“ (32).

Závěr

Klíšťová encefalitida může postihnout děti v kterémkoliv věku včetně kojenců. Stále

platí, že v medicínské praxi není dostupné konkrétní antivirové léčivo proti KE. Léčba je pouze symptomatická. K dispozici je očkování, které i přes svoje nevýhody (ochrana vzniklá očkováním je časově omezená, vakcína neposkytuje 100% ochranu všem očkovaným, riziko alergických reakcí...) poskytuje efektivní ochranu před onemocněním jak u dětí, tak generaci jejich rodičů a prarodičů. Lze ho rozhodně doporučit zejména pro obyvatele a návštěvníky rizikových oblastí, osoby pobývající v přírodě a pro pracovníky rizikových profesí. Nezapomínejme ani na prostředky nespecifické prevence (vyhýbání se místům, kde se klíšťata vyskytují, biocidní (repelentní) přípravky aj.), které mohou riziko kontaktu s klíštětem a následného přenosu různých patogenů včetně VKE zásadně snížit.

12. Steffen R. Tick-borne encephalitis – Need to eliminate misconceptions. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 101: 527–528.
13. Kříž B, Beneš C, Daniel M. Alimentary transmission of tickborne encephalitis in the Czech Republic (1997–2008). *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie* 2009; 58(2): 98–103.
14. Danielová V, Holubová J, Pejčoch M, Daniel M. Potential significance of transovarial transmission in the circulation of tick-borne encephalitis virus. *Folia Parasitologica* 2002; 49: 323–5.
15. Český hydrometeorologický ústav. Předpověď aktivity klíštěte obecného pro území České republiky, dostupné na <https://www.chmi.cz/predpovedi/predpovedi-pocasi/ceska-republika/predpoved-aktivity-klisat> (cit. 28. 4. 2021).
16. Földvári G, Široký P, Szekeres S, et al. Dermacentor reticulatus: a vector on the rise. *Parasites* 2016; 9(1): 314.
17. Nejezchlebová H, Bečárová K, Žakovská A. Klíšťata a rizika přenosu nálezů z matky na plod a dítě. *Pediatr. praxi* 2015; 16(3): 154–155.
18. Hönig V, Švec P, Marek L, et al. Model of Risk of Exposure to Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis Virus-Infected Ticks in the Border Area of the Czech Republic (South Bohemia) and Germany (Lower Bavaria and Upper Palatinate). *International journal of environmental research and public health* 2019; 16(7).
19. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013; 9(5): 1163–1171.
20. Státní zdravotní ústav. Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden – prosinec 2020, porovnání se stejným obdobím v letech 2011–2019 (počet případů), dostupné na http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/infekce/2020/tabulka_leden_prosinec_2020.pdf (cit. 28. 4. 2021).
21. Bröcker 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: 176–180.

22. Logina I, Krumina A, Karelis G, et al. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and lyme borreliosis transmitted by tick bite. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 1350–1353.
23. Krbková L, Homola L, Hlaváčová A, et al. Assessment of antibodies against surface and outer membrane proteins of Anaplasma phagocytophilum in Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis paediatric patients. *Epidemiology and infection* 2016; 144(12): 2597–604.
24. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíšťové encefalitidě, dostupné na https://www.vakcinace.eu/data/files/doporučeníprovakcinaci_2016final_schvaleno_vyborem.pdf (cit. 28. 4. 2021).
25. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19(1): 69–76.
26. Pfizer. Příbalová informace: informace pro uživatele, dostupné na https://www.pfizer.cz/sites/pfizer.cz/files/g10039436/f/201707/FSME_Immun_025ml_PIL.pdf (cit. 28. 4. 2021).
27. GSK Vaccines. Souhrn údajů o přípravku, dostupné na <https://www.gskkompodium.cz/spc-encepur-pro-deti> (cit. 28. 4. 2021).
28. Dáňová J, Kocourková A, Čelko AM. Active surveillance study of adverse events following immunisation of children in the Czech Republic. *BMC public health* 2017; 17(1): 167.
29. Dáňová J, Šálek J, Kocourková A, Čelko AM. Factors Associated with Parental Refusal of Routine Vaccination in the Czech Republic. *Central European journal of public health* 2015; 23(4): 321–323.
30. Marhánková Hasmanová J, Skálková J. Kritika povinného očkování v ČR – charakteristiky rodičů a diskurzivní rámce, které využívají. *Naše Společnost* 2016; 1: 3–13.
31. Světová zdravotnická organizace. Ten threats to global health in 2019, dostupné na <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (cit. 28. 4. 2021).
32. Grycová L. Klíšťová encefalitida. *PharmaNEWS*, dostupné na <http://www.pharmaNews.cz/clanek/klis-ova-encefalitida-2/> (cit. 3. 5. 2021)