

Krymsko-konžská hemoragická horečka

- základní údaje o onemocnění

Zdroj: ECDC

(<https://www.ecdc.europa.eu/en/cremean-congo-haemorrhagic-fever/facts/factsheet>)

Obecná charakteristika

Krymsko-konžská hemoragická horečka „Crimean-Congo haemorrhagic fever“ (CCHF) u lidí je způsobena virem krymsko-konžské haemoragické horečky (CCHFV). Virus je přenášen přisátím infikovaného klíštěte (zejména klíšťaty rodu *Hyalomma*) nebo přímým kontaktem s krví a tkáněmi infikovaných klíšťat, s nakaženými osobami ve viremické fázi onemocnění nebo s nakaženými hospodářskými zvířaty.

Infikovaní jedinci vykazují různé symptomy, od asymptomatického (bezpříznakového) nebo mírného horečnatého onemocnění až po těžké onemocnění charakterizované hemoragickými (krvácivými) projevy, multiorgánovým selháním a šokem. Smrtnost u hospitalizovaných pacientů je přibližně 30 %.

Sporadické případy a/nebo epidemie byly hlášeny v několika oblastech Asie a Afriky, zatímco v Evropě byly zprávy o ojedinělých onemocněních, či menších clusterech zatím omezeny na oblast Balkánu, Španělsko, Rusko a Turecko.

V riziku jsou osoby v oblastech výskytu viru (CCHFV) a klíšťat, která virus přenášejí (klíšťata rodu *Hyalomma*) při přímém kontaktu s infikovaným klíštětem, nakaženým zvířetem a člověkem a jeho krví a tkáněmi. Mezi rizikové skupiny v endemických oblastech patří lidé provozující venkovní (outdoor) aktivity, farmáři, chovatelé zvířat, veterináři, lidé účastníci se zabíjaček, lovci a zdravotničtí pracovníci.

V současné době není k dispozici žádné specifické antivirotikum pro léčbu CCHF ani schválená vakcína. Prevence, včasná diagnostika a bariérové ošetřování pacientů jsou proto jedinými prostředky, jak zabránit šíření viru. Práce s CCHFV vyžaduje maximální úroveň biologické ochrany a laboratoř na úrovni BSL4.

V procesu šíření nákazy hrají roli přítomnost viru, rezervoárová zvířata, hostitel, vektor-klíšťata a faktory prostředí, které vše ovlivňují. Problematika je mezioborová a při boji s touto hrozbou pro veřejné zdraví se uplatňují principy „One Health“. CCHF podléhá surveillance na úrovni EU/EHP a je součástí priorit WHO R&D Blueprint pro výzkum a vývoj produktů pro včasnou diagnostiku [1,2].

Definice případu: CCHF u lidí je povinně hlášenou nemocí v zemích EU/EHP [1]. Pro účely surveillance je definice případu uvedena v Prováděcím rozhodnutí komise (EU) č. 2018/945 o přenosných nemocích a souvisejících zvláštních zdravotních problémech, které musí být podchyceny epidemiologickým dozorem, a o příslušných definicích případů [3].

Původce nákazy:

CCHFV patří k rodu *Orthonairovirus* (čeleď *Nairoviridae*, řád *Bunyavirales*). Onemocnění bylo poprvé zjištěno v roce 1944 na Krymu (Krymská hemoragická horečka), zatímco virus byl poprvé izolován v roce 1956 v Kongu (virus Kongo), což zapříčinilo současný název viru a nemoci.

Virion je sférický s průměrem cca 80–100 nm. Genom CCHFV se skládá ze tří segmentů jednovláknové negativní sense RN – malého (S), středního (M) a velkého (L) segmentu – které kódují virový nukleokapsid, prekurzor glykoproteinu (který se štěpí na dva obalové glykoproteiny, GN a GC a různé nestrukturální proteiny) a polymerázu. Na základě sekvencí segmentu S lze aktuálně identifikované kmeny CCHFV klasifikovat do sedmi genotypů (genotypy I až VII), přičemž genotyp IV je dále rozdělen na dva subgenotypy (IVf a IVg). Fylogeneze CCHFV se liší ve třech segmentech v důsledku přeskupení mezi kmeny různých genotypů. V březnu 2021 aktualizoval Mezinárodní výbor pro taxonomii virů taxonomii kmene *Negarnaviricota* (který zahrnuje řády *Bunyavirales* a *Mononegavirales*) [4]. Jedna ze změn zahrnovala přiřazení genoskupiny VI CCHFV do nového druhu *Orthonairovirus* s názvem *Congoid orthonairovirus*, který zahrnuje prototyp kmene AP-92 izolovaný v roce 1975 z klíšťat *Rhipicephalus bursa* odebraných ve Vergině (starověké Aigai) v severním Řecku a nyní byl přejmenován na Aigai virus [5].

Klinické příznaky a následky

Inkubační doba CCHF je 3 - 7 dní (rozmezí 1–14 dní); je obecně kratší po kousnutí klíštětem nebo poranění jehlou než po kontaktu s infikovanou krví. Séroprevalenční studie ukazují, že většina případů CCHF (>80 %) je asymptomatická nebo mírná. Děti obvykle mají mírnější formu onemocnění. V závažných případech jsou hlavními patofyziologickými znaky zvýšená vaskulární permeabilita a cytokinová bouře. Onemocnění je charakterizováno náhlým nástupem příznaků podobných chřipce (horečka, bolest hlavy, myalgie a malátnost), světlolachostí, bolestmi břicha, průjmem a zvracením. V těžkých případech mohou být přítomny hemoragické projevy, od petechií, epistaxe a ekchymóz v místě venepunkce a vpichu až po těžké krvácení z různých systémů. Jen málo pacientů vykazuje změny nálady, zmatenost a agresivitu.

Virus se do hostitele dostává přes epitelální buňky a po lokální amplifikaci se dostává do lymfatického systému a infikuje orgány – konkrétně játra a slezinu, ale i další orgány – což vede k multiorgánovému selhání. Těžké případy mají typický průběh se čtyřmi fázemi: inkubační, prehemoragická, hemoragická a, pokud pacient přežije, rekonvalescence [6]. Smrtnost u hospitalizovaných pacientů je přibližně 30 %. U přeživších je zlepšení pozorováno 9–10 dní po nástupu příznaků, kdy jsou propuštěni z nemocnice. U malé části pacientů může

být zotavení pomalejší. Hematologické a biochemické abnormality zahrnují trombocytopenii, leukopenii, zvýšené transaminázy, prodloužené časy koagulace, zvýšené D-dimery, snížené hladiny fibrinogenu a zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy a laktátdehydrogenázy. Vysoká virová nálož, závažná trombocytopenie, zvýšené jaterní enzymy a prodloužená doba krvácení jsou prediktory těžkého onemocnění a fatálního konce [7].

Divoká a domácí zvířata jsou vnímavá k infekci CCHFV a slouží jako hostitelé viru. Během infekce mají virémii přibližně 2–15 dní, ale nevykazují klinické příznaky.

Epidemiologie

CCHF je nejrozšířenější virová hemoragická horečka přenášená klíšťaty [6]. Odhaduje se, že 3 miliardy lidí jsou celosvětově ohroženy infekcí a každý rok se vyskytne 10 000 až 15 000 infekcí – 500 z nich je smrtelných. Případy byly hlášeny ve více než 30 zemích v Africe, Asii a Evropě, v regionech, kde se vyskytují klíšťata *Hyalomma* spp. V různých zemích byly pozorovány nozokomiální infekce CCHF s vysokou úmrtností [8]. Byly hlášeny případy importované z endemických zemí; proto by se mezi zdravotníky mělo zvýšit povědomí o tom, že je třeba podrobně zjišťovat a zaznamenat pacientovu cestovní anamnézu.

Divoká a domácí zvířata slouží jako hostitelé CCHFV, protože poskytují populaci klíšťat krev - potravu pro klíšťata a mohou být v období virémie zdrojem nákazy jak pro klíšťata, tak pro lidi. Zvířata ~~též~~ mohou také přenášet klíšťata na velké vzdálenosti. Protilátky specifické pro CCHFV byly detekovány u různých divokých a domácích zvířat (např. hospodářských zvířat, koní, psů, kuřat, velbloudů, pštrosů, prasat, zajíců, jelenů, buvolů a nosorožců), zatímco u ptáků byly protilátky detekovány pouze u perliček a pštrosů. Séroprevalenční studie u lidí, divokých zvířat a domácích zvířat, stejně jako screening klíšťat na infekci CCHFV, poskytují užitečné informace o cirkulaci viru v regionu a identifikují potenciální ložiska onemocnění [9–12].

Při vzniku a šíření CCHFV v regionu hraje roli několik biotických a abiotických faktorů, jako jsou klimatické faktory podporující hojnost klíšťat, charakter krajiny, legální nebo nelegální obchod s dobyt看kem a aktivity v opuštěných zemědělských oblastech, které zvyšují expozici člověka klíšťatům. Klimatické změny mohou také přesměřovat cestu stěhovavých ptáků, a pokud jsou napadeni infikovanými klíšťaty, může být CCHFV zavlečen do nových oblastí. Prediktivní modely rizik byly vytvořeny na základě ekologických determinant [13].

V zemích EU/EHP a sousedních zemích byly sporadické případy a/nebo klastry CCHF hlášeny v Albánii, Bulharsku, Gruzii, Řecku, Kosovu, Rusku, Španělsku, Ukrajině a Turecku. Španělsko oznámilo svůj první případ v roce 2016, ale retrospektivní studie odhalila, že v roce 2013 se vyskytl další případ [14]. Od první zprávy bylo v západní části Španělska hlášeno několik sporadických případů. Kmeny CCHFV detekované ve Španělsku patří k různým genotypům a byl také identifikován reasortant [15]. V Řecku byl v roce 2008 hlášen jeden jediný případ CCHF; a protože séroprevalence CCHFV u lidí ve specifických oblastech země je vysoká (>5

%), uvažuje se, že to může souviset s nepatogenním nebo nízkopatogenním kmenem způsobujícím asymptomatické infekce [16]. Podrobné informace o případech CCHF, které se vyskytly v EU/EHP od roku 2013, jsou k dispozici v přehledu ECDC [17].

Přenos

CCHFV cirkuluje v přírodě mezi klíšťaty a hostitelskými obratlovci. Na člověka se přenáší přisátím infikovaných klíšťat nebo přímým kontaktem s krví nebo tkáněmi infikovaných klíšťat, pacientů ve viremické fázi nebo hospodářských zvířat s virémií. Bylo hlášeno několik případů infekce po pití nepasterizovaného mléka nebo po konzumaci syrového masa z čerstvě poražených hospodářských zvířat. CCHFV je obvykle inaktivován v mase v důsledku okyselení po porážce.

Klíšťata rodu *Hyalomma* (hlavně *H. marginatum*, *H. anatolicum*, *H. rufipes* a *H. asiaticum*) jsou kompetentními přenašeči a rezervoáry CCHFV. Hlavním přenašečem nákazy v Evropě je *H. marginatum*. K dispozici jsou podrobné informace o *H. marginatum* [18]. Ve Španělsku byl CCHFV detekován u klíšťat *H. lusitanicum* před identifikací prvního případu člověka a zdá se, že tento druh klíšťat hraje důležitou roli v cirkulaci viru v této zemi [19,20]. K dispozici jsou mapy znázorňující geografické rozšíření *H. marginatum* a *H. lusitanicum* v EU/EHP a sousedních zemích [21].

CCHFV se přenáší mezi klíšťaty transtadiálně, transovariálně a venerálně, přičemž může dojít i k přenosu při společném sání na jednom hostiteli (co-feeding). Klíšťata zůstávají infekční po celý život.

Infekce u lidí získané v nemocnici se mohou objevit v důsledku přímého kontaktu s krví nebo tkáněmi pacientů s virémií nebo nesprávně sterilizovanými zdravotnickými prostředky. Případy CCHF u těhotných žen jsou vzácné, ale riziko mateřské a fetální mortality je vysoké a v této skupině byl popsán nozokomiální přenos [22]. Epidemiologické a behaviorální faktory přispívající k získání infekce CCHFV se v jednotlivých zemích liší [23].

Inkubační doba CCHF je 3 - 7 dní (rozmezí: 1–14 dní), i když byla hlášena i delší období. Může být i kratší, když je dávka viru vysoká a v případech infekce krevního řečiště.

Diagnostika

Včasná a přesná diagnóza CCHF je zásadní pro život pacienta a pro včasnou reakci a kontrolní opatření. Laboratorní diagnostika v akutní fázi onemocnění je prováděna především detekcí RNA CCHFV pomocí molekulárních metod, ale také detekcí antigenu CCHFV a izolací viru (v zařízeních se zajištěním zničení nebo bezpečného uchování). Obecně jsou molekulární metody užitečné během prvního týdne nemoci, i když byla hlášena prodloužená detekce RNA CCHFV. Vysoká genetická variabilita kmenů CCHFV může snížit účinnost molekulárních

testů a ovlivnit jejich diagnostický potenciál [24]. Metagenomické sekvenování nové generace může pomoci při identifikaci patogenů, zejména v případech s komplikovanou symptomatologií. Protilátky IgM a IgG specifické proti CCHFV jsou detekovatelné po pátém dni onemocnění pomocí sérologických metod (ELISA nebo nepřímá imunofluorescence). Infekce CCHFV je potvrzena detekcí protilátek IgM nebo sérokonverzí nebo čtyřnásobným zvýšením titrů protilátek IgG v párových vzorcích séra. Je třeba poznamenat, že protilátková odpověď často chybí nebo je opožděná u těžkých nebo fatálních případů. Kombinace molekulárních a sérologických metod je nejlepším diagnostickým přístupem. Získání podrobné anamnézy u potenciálního případu CCHF, stejně jako pochopení kinetiky viru v krvi a reakcí protilátek, pomůže zdravotníkům při stanovení přesné diagnózy.

Léčba a opatření u pacienta

V současné době není k dispozici žádné specifické antivirotikum pro léčbu CCHF. Léčba je symptomatická, spočívá v udržování rovnováhy tekutin a elektrolytů, podpoře funkcí postižených orgánů a úpravě hemokoagulace [25]. Ribavirin, širokospektrální antivirotikum, lze podat brzy po nástupu příznaků k prevenci závažné infekce nebo jako postexpoziční profylaxi. Antivirotikum favipiravir bylo studováno in vitro a na zvířecích modelech a výsledky jsou povzbudivé [26]. Některé země uváděly léčebné nebo preventivní podávání lidských anti-CCHFV imunoglobulinů od pacientů, kteří nemoc prodělali [27]. Včasné klinické podezření a laboratorní potvrzení jsou zásadní pro úspěšnou léčbu pacientů a pro rychlé zavedení vhodných opatření pro kontrolu infekce ke zmírnění šíření nákazy. U suspektních a potvrzených případů CCHF by měly být aplikovány přísné bariérové ošetřovatelské postupy.

Opatření k ochraně veřejného zdraví

Na úrovni populace je nejúčinnějším kontrolním opatřením poskytování informací obyvatelům a návštěvníkům v endemických oblastech. Tyto informace by měly zdůrazňovat osobní ochranná opatření ke snížení rizika přisátí klíštěte (používání repelentů proti klíšťatům, jako je DEET, nošení oděvů, které minimalizují expozici kůže), jak se zkontrolovat na přítomnost klíšťat a jak správně odstranit přisáté klíště. Zvláštní pozornost by měla být věnována opuštěným zemědělským oblastem, které slouží jako stanoviště pro velké populace hostitelů viru (např. zajíci).

Aplikace akaricidů na hospodářská zvířata je užitečná pro ochranu pracovníků na jatkách a pro zamezení přepravy klíšťat infikovaných CCHFV do jiných oblastí prostřednictvím přepravy zvířat. Obyvatelům se také doporučuje skladovat maso při 4–8°C, maso důkladně vařit a dodržovat správné hygienické postupy při přípravě masa [28].

Nezbytné je vyhledávání a trasování kontaktů a aktivní sledování lidí, kteří byli vystaveni CCHFV. Osoby, které byly vystaveny expozici viru, by měly být poučeny, aby vyhledaly lékařskou pomoc, pokud se u nich do 14 dnů od posledního kontaktu s případem objeví jakékoli příznaky onemocnění [29]. Nejsou doporučena žádná zvláštní bezpečnostní opatření s ohledem na látky lidského původu (krev, tkáně, buňky, orgány).

Kontrola infekce, osobní ochrana a prevence

Mezi rizikové skupiny v endemických oblastech patří lidé provozující venkovní (outdoor) aktivity, farmáři, chovatelé zvířat, veterináři, lidé účastníci se zabíjaček, lovci a zdravotničtí pracovníci. Lidé z rizikových skupin by měli dodržovat osobní ochranná opatření, aby předcházeli přisátí klíštěte, včetně nošení ochranného oděvu, používání repelentů a chemické impregnace proti klíšťatům, jako je permethrin nebo deltamethrin.

Neexistuje žádná vakcína proti CCHF licencovaná Evropskou agenturou pro léčivé přípravky pro trh v EU/EHP. V Bulharsku se však používá vakcína odvozená od inaktivovaného CCHFV, pomnoženého na mozkových buňkách myší [30]. Probíhá několik studií na vývoj vakcín [31,32].

Pro kontrolu infekcí je zapotřebí vzdělávání personálu ve zdravotnických zařízeních. To zahrnuje nácvik bariérových ošetřovatelských postupů a používání osobních ochranných prostředků a pomůcek (např. rukavice, dýchací masky, nepromokavé pláště, brýle). Sledování kontaktů je zásadní, aby se zabránilo dalšímu šíření viru. Obecně je nutné dodržovat doporučení pro léčbu a kontrolu virových hemoragických horeček [33]. Odběry a zpracování vzorků od podezřelých a potvrzených případů CCHF by se měly provádět podle pokynů laboratoře pro biologickou bezpečnost, zatímco práce s infekčními částicemi viru CCHFV vyžaduje laboratoř na úrovni maximální biologické ochrany.

Včasná reakce a opatření proti šíření při výskytu CCHF závisí na včasné identifikaci patogenu a provedení opatření pro kontrolu infekce, která integrují laboratorní, klinický a veřejně zdravotnický personál [34]. CCHF je vynikajícím příkladem nemoci, která se dobře hodí pro přístup „One Health“, a jako taková hraje spolupráce a vytváření odborných sítí zásadní roli při posilování připravenosti, budování kapacit a schopnosti reagovat na propuknutí infekce.

Další materiály

- World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF). Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/crimean-congo-haemorrhagic-fever/en/>
- Mirazimi A, Burt F, Papa A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus and Nairoviruses of Medical Importance (Nairoviridae). In: Bamford DH, Zuckerman M, editors. Encyclopedia

of Virology. Cambridge: Academic Press; 2021. P. 208-217. Available from:

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814515-9.00036-9>

- Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 1979;15:307-417.
- Ergonul O, Whitehouse CA, eds. *Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective.* Dordrecht: Springer; 2007.

Reference

1. European Commission. Commission implementing decision 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. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 6.7.2018:L170/1. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=13>
2. World Health Organization (WHO). Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. Geneva: WHO. [Accessed: 5 April 2022]. Available from: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
3. European Commission. Commission Regulation (EC) No 2073/2005 of 15 November 2005 on microbiological criteria for foodstuffs. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 22.12.2005:L 338. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:338:0001:0026:EN:PDF>
4. Kuhn JH, Adkins S, Agwanda BR, Al Kubrusli R, Alkhovsky SV, Amarasinghe GK, et al. 2021 Taxonomic update of phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch Virol.* 2021 Dec;166(12):3513-66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34463877>
5. Papa A, Marklewitz M, Paraskevopoulou S, Garrison AR, Alkhovsky SV, Avsic Zupanc T, et al. History and Classification of Aigai virus (Formerly Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Genotype VI). *J Gen Virol.* 2022 Apr;103(4) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35412967>
6. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006 Apr;6(4):203-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16554245>
7. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2016 Aug;132:233-43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378224>
8. Tsergouli K, Karampatakis T, Haidich AB, Metallidis S, Papa A. Nosocomial infections caused by Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *J Hosp Infect.* 2020 May;105(1):43-52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31821852>
9. Espunyes J, Cabezon O, Pailler-Garcia L, Dias-Alves A, Lobato-Bailon L, Marco I, et al. Hotspot of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Seropositivity in Wildlife, Northeastern Spain. *Emerg Infect Dis.* 2021 Sep;27(9):2480-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34424182>
10. Papa A, Sidira P, Tsatsaris A. Spatial cluster analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus seroprevalence in humans, Greece. *Parasite Epidemiol Control.* 2016;1(3):211-8.

11. Panayotova E, Papa A, Trifonova I, Christova I. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus lineages Europe 1 and Europe 2 in Bulgarian ticks. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016 Jul;7(5):1024-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378409>
12. Sherifi K, Cadar D, Muji S, Robaj A, Ahmeti S, Jakupi X, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus clades V and VI (Europe 1 and 2) in ticks in Kosovo, 2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Sep;8(9):e3168. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25255381>
13. Cuadrado-Matias R, Cardoso B, Sas MA, Garcia-Bocanegra I, Schuster I, Gonzalez-Barrio D, et al. Red deer reveal spatial risks of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection. *Transbound Emerg Dis.* 2021 Nov 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34739746>
14. Negrodo A, Sanchez-Ledesma M, Llorente F, Perez-Olmeda M, Belhassen-Garcia M, Gonzalez-Calle D, et al. Retrospective Identification of Early Autochthonous Case of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2021 Jun;27(6):1754-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34013861>.
15. Negrodo A, Sanchez-Arroyo R, Diez-Fuertes F, de Ory F, Budino MA, Vazquez A, et al. Fatal Case of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Caused by Reassortant Virus, Spain, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2021 Apr;27(4):1211-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33754998>.
16. Papa A, Sidira P, Tsatsaris A. Spatial cluster analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus seroprevalence in humans, Greece. *Parasite Epidemiol Control.* 2016 Sep;1(3):211-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988220>.
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Cases of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the EU/EEA, 2013–present. Stockholm: ECDC; 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever/surveill...>
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Hyalomma marginatum* - Factsheet for experts. Stockholm: ECDC. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/tick-factsheets/hya...>
19. Estrada-Pena A, Palomar AM, Santibanez P, Sanchez N, Habela MA, Portillo A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012 Jan;18(1):179-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261502>
20. Sanchez-Seco MP, Sierra MJ, Estrada-Pena A, Valcarcel F, Molina R, de Arellano ER, et al. Widespread Detection of Multiple Strains of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2022 Feb;28(2):394-402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35076008>
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tick maps. Stockholm: ECDC. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-...>
22. Pshenichnaya NY, Leblebicioglu H, Bozkurt I, Sannikova IV, Abuova GN, Zhuravlev AS, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey. *Int J Infect Dis.* 2017 May;58:58-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28249811>
23. Sargianou M, Papa A. Epidemiological and behavioral factors associated with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infections in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Sep;11(9):897-908. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053271>
24. Gruber CEM, Bartolini B, Castilletti C, Mirazimi A, Hewson R, Christova I, et al. Geographical Variability Affects CCHFV Detection by RT-PCR: A Tool for In-Silico Evaluation of Molecular

Assays. Viruses. 2019 Oct 16;11(10):1800093. Available from:

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5...>

25. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis*. 2017 May;58:82-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28259724>
26. Oestereich L, Rieger T, Neumann M, Bernreuther C, Lehmann M, Krasemann S, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May;8(5):e2804. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786461>
27. Spengler JR, Bente DA. Therapeutic intervention in Crimean-Congo hemorrhagic fever: where are we now? *Future Virol*. 2015;10(3):203-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26379760>
28. Spickler AR. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Ames: CFSPH; 2019. Available from: <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php>.
29. Maltezou HC, Papa A, Tsiodras S, Dalla V, Maltezos E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Greece: a public health perspective. *Int J Infect Dis*. 2009 Nov;13(6):713-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155182>.
30. Papa A, Papadimitriou E, Christova I. The Bulgarian vaccine Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strain. *Scand J Infect Dis*. 2011 Mar;43(3):225-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142621>
31. Appelberg S, John L, Pardi N, Vegvari A, Bereczky S, Ahlen G, et al. Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Protect IFNAR(-/-) Mice against Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection. *J Virol*. 2022 Feb 9;96(3):e0156821. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34817199>
32. Berber E, Canakoglu N, Tonbak S, Ozdarendeli A. Development of a protective inactivated vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Heliyon*. 2021 Oct;7(10):e08161. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34703927>
33. Maltezou HC, Maltezos E, Papa A. Contact tracing and serosurvey among healthcare workers exposed to Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(11-12):877-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922073>.
34. Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, Avsic T, Bino S, Christova I, et al. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Euro Surveill*. 2019 Jan;24(5): 1800093. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5...>