



ZMIENIAJĄCA SIĘ EPIDEMIOLOGIA KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU: WYZWANIA ZWIĄZANE Z NADZOREM EPIDEMIOLOGICZNYM I ZAPOBIEGANIEM CHOROBIE

THE CHANGING EPIDEMIOLOGY OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS:
EPIDEMIC SURVEILLANCE AND DISEASE PREVENTION CHALLENGES

Ernest Kuchar¹, Ewa Augustynowicz², Robert Flisiak³, Teresa Jackowska⁴, Agnieszka Mastalerz-Migas⁵,
Aneta Nitsch-Osuch¹, Katarzyna Pancer², Leszek Szenborn⁵, Jacek Wysocki⁶, Joanna Zajkowska³

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny / Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym / Department of Pediatrics with Clinical Assessment Unit

² Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny / National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku / Medical University of Białystok, Białystok, Poland

⁴ Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego / Centre for Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland

⁵ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu / Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

⁶ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu / Medical University of Poznan, Poznań, Poland

STRESZCZENIE

Zwiększająca się liczba przypadków kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) notowana w ostatnich latach w Europie, a ostatnio także w Polsce, jest następstwem czynników związanych ze zmianami klimatu i środowiska będących przyczyną zwiększania się populacji kleszczy oraz zachowań ludzi sprzyjających narażeniu. W Polsce obserwuje się znaczne regionalne zróżnicowanie zapadalności na KZM, wynikające m.in. z niezgłaszania wszystkich przypadków i z ograniczonego dostępu do diagnostyki laboratoryjnej. Konsekwencją jest niska świadomość społeczną choroby i niewystarczające korzystanie ze szczepień jako optymalnej jej profilaktyki. Obecny system nadzoru nad KZM w Polsce wymaga usprawnienia: wprowadzenia ujednoliconych standardów praktyki klinicznej oraz szerszego dostępu do diagnostyki laboratoryjnej. *Med Pr Work Health Saf.* 2024;75(6):569–582

Słowa kluczowe: neuroinfekcja, diagnostyka laboratoryjna, zagrożenia środowiskowe, choroby wektorowe, powracające choroby zakaźne

ABSTRACT

The increasing number of cases of tick-borne encephalitis (TBE) reported in recent years in Europe and, more recently, in Poland is a consequence of factors related to climate and environmental change leading to increasing tick populations and human behavior favoring exposure. In Poland, there is considerable regional variation in the incidence of TBE, resulting, among other factors, from underreporting of all cases and limited access to laboratory diagnostics. The consequence is low public awareness of the disease and insufficient use of vaccination as optimal prevention. The current system of surveillance for TBE in Poland needs to be improved: the introduction of standardised standards of clinical practice and wider access to laboratory. *Med Pr Work Health Saf.* 2024;75(6):569–582

Key words: neuroinfection, laboratory diagnostics, environmental threats, vector-borne diseases, re-emerging infectious diseases

Autor do korespondencji / Corresponding author: Ernest Kuchar, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, e-mail: ernest.kuchar@wum.edu.pl
Nadesłano: 21 czerwca 2024, zatwierdzono: 23 października 2024

Finansowanie / Funding: Firma Pfizer Polska zorganizowała spotkanie ekspertów dotyczące zagadnień epidemiologii i diagnostyki kleszczowego zapalenia mózgu oraz sfinansowała usługi pisarza medycznego (Marcina Balcerzaka z firmy Medink) w zakresie przygotowania niniejszej publikacji.

Konflikt interesów: Firma Pfizer Polska zorganizowała spotkanie ekspertów dotyczące zagadnień epidemiologii i diagnostyki kleszczowego zapalenia mózgu oraz sfinansowała usługi pisarza medycznego (Marcina Balcerzaka z firmy Medink) w zakresie przygotowania niniejszej publikacji.

WSTĘP

Wirus kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) należy do rodzaju *Flavivirus*, przenoszonych przez stawonogi patogenów ludzkich, takich jak wirusy żółtej gorączki, dengi, gorączki zachodniego Nilu i japońskiego zapalenia mózgu.

Wirus KZM rozprzestrzenia się głównie poprzez ukłucia zakażonych kleszczy. W Europie głównymi wektorami są *Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus*, a ostatnio także *Dermacentor reticulatus*. Sporadycznie do zakażenia dochodzi przez spożycie niepasteryzowanego mleka, karmienie piersią i procedury medyczne (przetoczenia krwi, przeszczepienia narządów) [1,2].

Zakażenia objawowe zwykle przebiegają z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN): z aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu lub rdzenia kręgowego. Ciężkie neuroinfekcje mogą prowadzić do ubytkowych objawów neurologicznych, a w niektórych przypadkach do zgonu. Nie ma skutecznych metod leczenia KZM, można zastosować tylko postępowanie objawowe.

Kleszczowe zapalenie mózgu stało się w ciągu ostatnich kilku dekad istotnym problemem zdrowia publicznego w Europie i Azji [3]. Liczba przypadków w Europie stale rośnie: w 2020 r. była dwukrotnie wyższa niż w roku 2015 [4]. Od zakończenia pandemii COVID-19 obserwuje się gwałtowny wzrost liczby zachorowań na KZM, również w Polsce, a 2023 r. był rekordowy w XXI w. pod względem liczby zarejestrowanych zgłoszeń [5]. Zagrożenie chorobą, wynikające głównie z występowania zakażonych kleszczy na danym terenie, jest modyfikowane przez zmianę klimatu i ingerencję człowieka w środowisko (zubożenie ekosystemów) [3].

Zapadalność na KZM w Europie jest zróżnicowana regionalnie: największa w krajach bałtyckich, Czechach oraz Słowenii [6]. Znaczne różnice między krajami mogą wynikać z faktu, że niezależnie od ciężkości choroby i obowiązkowego raportowania zachorowań nie wszystkie przypadki KZM są zgłaszane [7,8]. Kluczem do ich właściwej identyfikacji są badania serologiczne w kierunku KZM jako badania rutynowe u wszystkich pacjentów, u których występują objawy ze strony OUN lub u których wystąpiło narażenie [8].

W niniejszym artykule autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat obrazu klinicznego, diagnostyki i epidemiologii KZM oraz oryginalne, opracowane przez polskich ekspertów propozycje usprawnienia systemu nadzoru nad zachorowaniami na KZM w Polsce. W obliczu zwiększającej się zapadalności i niskiego od-

setka zaszczepionej populacji niezbędne jest stałe monitorowanie i analizowanie sytuacji epidemiologicznej, aby na bieżąco informować społeczeństwo, pracowników ochrony zdrowia i władze publiczne o tym istotnym zagrożeniu zdrowotnym.

METODY PRZEGLĄDU DANYCH

Podstawę przeglądu stanowiły recenzowane prace opublikowane od 2000 r., dotyczące Europy, a w szczególności Polski. W pracy zastosowano metodę przeglądu internetowych naukowych baz danych PubMed i Google Scholar. Używano następujących słów kluczowych i ich kombinacji: *tick-borne encephalitis*, *tick-borne diseases*, *epidemiology*, *surveillance*, *prevention* i *vaccination*. Artykuły włączano do przeglądu na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie weryfikowano pełne teksty prac naukowych.

Aby przedstawić sytuację epidemiologiczną w Polsce, analizowano dane epidemiologiczne i medyczne publikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH – PIB), Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) i Centrum e-Zdrowia.

WYNIKI PRZEGLĄDU DANYCH

Epidemiologia KZM

Według danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) z lat 2016–2020 w 23 krajach Unii Europejskiej (UE) średnia zapadalność na KZM wynosi 0,9/100 000 osób [6]. Według danych epidemiologicznych z europejskiego systemu nadzorowania (The European Surveillance System – TESSy) pochodzących z 10 krajów UE o relatywnie najwyższej liczbie zgłaszanych przypadków (Czechy, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Litwa, Polska, Słowacja i Szwecja) średnia zapadalność na KZM w latach 2017–2021 wynosiła 3,74/100 000 osób. Liczba przypadków KZM zgłoszonych w Europie w 2020 r. była (z wyjątkiem Polski) dwukrotnie wyższa niż w 2015 r. [9].

Na duże zróżnicowanie zapadalności (0,04–45,66/100 000 osób) wpływały warunki środowiskowe i ekologiczne, m.in. wskaźnik zalesienia, opadów, tempo jesiennego ochłodzenia oraz zakres wahań dziennych temperatur. Częstość występowania KZM wśród ludzi zależała również od liczebności gatunków żywicieli, w tym małych gryzoni i jeleniowatych [10]. Zapadalność na KZM ma charakter sezonowy ze szczytem zachorowań od czerwca do sierpnia [6,11]: 95% przypadków jest

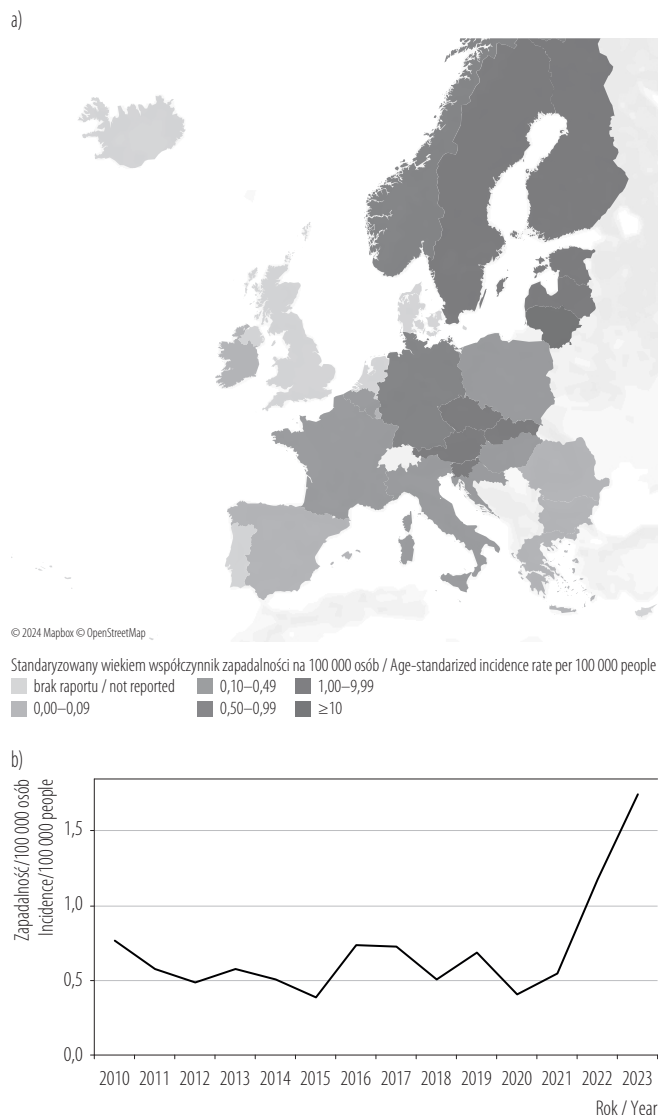
zgłaszanych od maja do listopada [6]. We wszystkich krajach UE sąsiadujących z Polską 4-letnia raportowana zapadalność na KZM była wyższa (0,8–23,6/100 000 osób) niż w Polsce (0,3/100 000 osób) (rycina 1a) [6].

W ubiegłej dekadzie zapadalność w Polsce utrzymywała się na stałym poziomie, a każdego roku notowano średnio 216 zachorowań [5]. Jednak w ostatnich 2 latach liczba zarejestrowanych zgłoszeń znacząco zwiększyła się: w 2022 r. podwoiła się (446 zachorowań), a w 2023 r. potroiła (659 zachorowań) względem średniej z lat 2011–2020 [5]. Roczna zapadalność w 2023 r. wyniosła 1,75/100 000 osób [5] (rycina 1b), co oznacza, że Polska jest krajem o umiarkowanej endemiczności wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) [12].

Przyczyny zwiększenia liczby rozpoznawanych przypadków są wieloczynnikowe. Saegerman i wsp. [13] wyróżnili aż 59 czynników, które mogą wpływać na obserwowany obecnie wzrost liczby zachorowań na KZM. Wyższa zapadalność może być związana ze zmianami klimatycznymi i antropogenicznością środowiska, które wpływają na rozprzestrzenienie się kleszczy. Związki między ekologią, wirusem KZM, biologią a różnorodnością kleszczy oraz zwierząt będących ich rezerwuarem w różny sposób wpływają na ryzyko zakażenia, czyli rozpowszechnienie wirusa w naturalnym środowisku. Zależności te są skomplikowane i tylko częściowo poznane [10,14].

Na liczbę zachorowań wpływają również wskaźniki stanu zaszczepienia przeciw KZM. Dzięki wprowadzeniu powszechnych szczepień Austria zanotowała istotny spadek zapadalności do ok. 16% zachorowań rejestrowanych w okresie przed implementacją programu szczepień, przy wysokiej zapadalności utrzymującej się w populacji niezaszczepionej [15]. W Polsce w 2022 r. przeciw KZM zaszczepiono 83 000 osób [16].

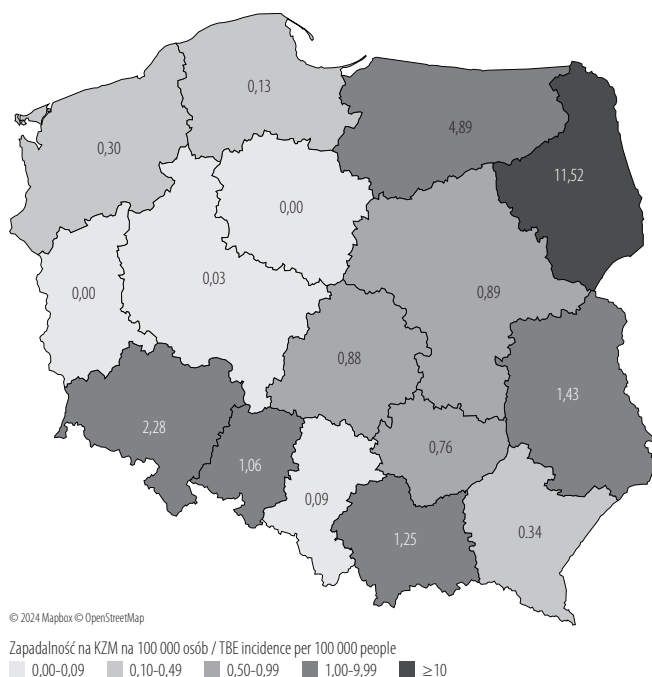
Na liczbę zachorowań wpływają także zachowania ludzi: wykonywany zawód, hobby, sposób spędzania wolnego czasu itp. Coraz popularniejsza jest aktywność na powietrzu. Zwiększeniu ekspozycji na ukłucia kleszczy sprzyja każda aktywność na terenach zalesionych oraz rekreacyjnych (parki i działki) [11]. Wyniki wielu analiz wskazują, że to właśnie zachowania ludzkie w największym stopniu determinują wzrost zapadalności na KZM [13]. Rozluźnienie obostrzeń sanitarno-epidemiologicznych po pandemii COVID-19 oraz spędzanie wolnego czasu na świeżym powietrzu mogą sprzyjać zwiększeniu narażenia na zakażone kleszcze. Poza tym szczepienia ochronne przeciwko KZM, podobnie jak inne szczepienia zalecane, są stosowane rzadko, co oznacza, że szanse na skuteczną profilaktykę można uznać za stracone [16].



Rycina 1. Zapadalność na kleszczowe zapalenie mózgu: a) w Europie na podstawie danych Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control) z lat 2016–2020 [6] oraz b) w Polsce w latach 2010–2023 na podstawie meldunków epidemiologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego [5]

Figure 1. Incidence of tick-borne encephalitis a) in Europe based on data from the European Centre for Disease Prevention and Control from 2016–2020 [6] once b) in Poland 2010–2023 based on epidemiological reports from the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute [5]

Kluczowe znaczenie dla wiedzy o epidemiologii KZM mają sprawność systemu nadzoru i dostęp do odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej. W Polsce nadzór nad zachorowaniami polega na biernym zbieraniu danych, co oznacza, że na jego czułość ma wpływ postępowanie kliniczne, przede wszystkim lekarzy chorób zakaźnych i neurologów, w tym zlecane badania diagnostyczne i raportowanie rozpoznaw do Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Podejrzanie



Rycina 2. Zapadalność na kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) w polskich województwach w 2022 r. na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego [18]

Figure 2. Incidence of tick-borne encephalitis (TBE) in Polish provinces in 2022, based on data from the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute [18]

zakażenia OUN w regionach endemicznego występowania KZM (czyli m.in. w Polsce) powinno być wskazaniem do prowadzenia diagnostyki różnicującej i uwzględniającej KZM [17]. Niepełne raportowanie zachorowań na KZM jest problemem wielu krajów, utrudniającym podejmowanie działań profilaktycznych, skoro przypadki nie są uwzględnione w raportach. Żaden kraj, także Polska, nie jest homogeny pod względem liczby lokalnie zgłaszanych zachorowań [10]. Według danych z 2022 r. województwami o największej zapadalności na KZM ($>2/100\ 000$ osób) są podlaskie, warmińsko-mazurskie i dolnośląskie. Tam zgłaszana jest zdecydowana większość przypadków. W 2 województwach (lubuskie i kujawsko-pomorskie) w 2022 r. nie zgłoszono ani jednego przypadku (rycina 2) [18]. W latach 1999–2019 $>45\%$ wszystkich zachorowań na KZM zgłoszono z 2 województw (podlaskie i warmińsko-mazurskie), a w województwie lubuskim (o dużej lesistości) odnotowano tylko 2 zachorowania. Zapadalność znacznie różni się pomiędzy nawet sąsiadującymi jednostkami podziału administracyjnego, np. w województwach śląskim i podkarpackim zapadalność jest zdecydowanie niższa niż w sąsiednich (rycina 2) [19].

Nie jest jednak prawdą, że są w Polsce regiony, w których zachorowania na KZM nie występują. W wielolet-

nich badaniach zespołu Stefanoff i wsp. [20], obejmujących wykonywanie testów serologicznych i analizę raportów okresowych, wykazano, że mimo różnic w endemiczności choroby nie ma w Polsce obszaru, na którym nie dochodziłoby do zakażeń. Ponadto porównując dane z lat 2004–2008 pochodzące z nadzoru sanitarno-epidemiologicznego i ze szpitali, wykazano, że 48% rozpoznanych wirusowych zakażeń OUN nie było w odpowiedni sposób raportowanych organom nadzoru. Jednocześnie obserwowano znaczne zróżnicowanie efektywności nadzoru: najniższa czułość na poziomie województwa wynosiła 29,8%, a najwyższa – 91,2% [21]. Liczba pacjentów pojawiających się u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z rozpoznaniem wirusowego zapalenia mózgu przeniesionego przez kleszcze w latach 2012–2022 była średnio o 42% wyższa od liczby przypadków zgłoszonych nadzorowi epidemiologicznemu [22], co ukazuje skalę uchylania się od obowiązku raportowania. Uważa się, że niezgłaszanie zachorowań wynika również z braku diagnostyki laboratoryjnej w kierunku KZM. W 2018 r. w 4 województwach, w których nie zgłoszono ani 1 przypadku wystąpienia KZM, częstość rozpoznania wirusowych zapaleń mózgu o nieustalonej etiologii to 0,17–0,49/100 000 osób [19]. Oprócz zwiększania świadomości obowiązku raportowania zachorowań ważnym elementem wzmocnienia nadzoru epidemiologicznego jest popularyzacja stosowania narzędzi diagnostycznych.

Objawy i przebieg KZM

Kleszczowe zapalenie mózgu może przebiegać z różnym nasileniem objawów: od gorączki i bólu głowy do zgonu. Wielu pacjentów wymaga hospitalizacji, choć konieczność leczenia na oddziałach intensywnej terapii jest rzadkością. Większość zakażeń jest skąpoobjawowa i manifestuje się głównie gorączką. Dla neuroinfekcji charakterystyczny jest dwufazowy przebieg z objawami grypopodobnymi trwającymi ok. 1 tygodnia. U większości zakażonych wirusem KZM objawy te ustępują, u ok. 20% pacjentów dochodzi do rozwoju drugiej fazy z zajęciem OUN. Wielu pacjentów nie pamięta ukłucia przez kleszcza (40%) [23], ale potwierdzenie tego zdarzenia nie jest kryterium niezbędnym do postawienia rozpoznania [24] lub prowadzenia diagnostyki w kierunku KZM. Należy pamiętać, że źródłem zakażenia mogą być także nieprzetworzone lub niskoprotworzone pokarmy pochodzenia zwierzęcego.

Na przebieg kliniczny KZM wpływa podtyp wirusa. Wirus KZM ma 3 podtypy:

- zachodnioeuropejski (główny wektor to kleszcz *Ixodes ricinus*, dominujący w Polsce),

- syberyjski (dawniej wirus zachodniosyberyjski, główny wektor to *Ixodes persulcatus*),
- dalekowschodni (główny wektor to *Ixodes persulcatus*) [24].

Zakażenia wywołane przez podtypy syberyjski i dalekowschodni przebiegają ciężiej i cechują się wyższą śmiertelnością. Ze względu na podróżowanie Polaków niektóre zachorowania mogą zostać przywleczone; niestety rutynowo nie określa się podtypu wirusa [24].

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest dominującą postacią kliniczną neuroinfekcji w przebiegu KZM. Inną, często współistniejącą, jest zapalenie mózgu lub rdzenia kręgowego [25]. W przypadku wszystkich wymienionych neuroinfekcji należy prowadzić diagnostykę w kierunku KZM.

W europejskim, międzynarodowym badaniu perspektywnym oceniającym przebieg infekcji wirusem KZM u 555 pacjentów hospitalizowanych w latach 2014–2017 najczęstszymi rozpoznaniami były zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (*meningoencephalitis*, 49,2%) oraz zapalenie samych opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*, 37,3%). Zapalenie opon, mózgu i rdzenia kręgowego (*meningoencephalomyelitis*) występowało u 10,6% pacjentów, a zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i rdzenia kręgowego (*meningomyelitis*) u 2,7% [23]. Zdaniem autorów niniejszego artykułu istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że diagnostyka w kierunku KZM w przypadkach *meningomyelitis* jest prowadzona rzadko, co skutkuje niepełnym raportowaniem tej postaci choroby.

Część pacjentów (7%) wymagała leczenia na oddziale intensywnej terapii. Niedowład kończyn stwierdzano u co 10 pacjenta: najczęściej dotyczył kończyn górnych. Zajęcie rdzenia kręgowego objawiało się również zaburzeniami czucia, dysfunkcją narządów wydalniczych (porażeniem zwieraczy), bólem kończyn i zaburzeniami oddychania [23]. Starszy wiek oraz choroby współistniejące są czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia [23,26,27]. Ogólna śmiertelność nie przekracza 2% [11,28]. Wskaźniki śmiertelności KZM wśród dzieci i młodzieży są niższe niż u dorosłych, co wynika z dominującej w tej grupie wiekowej postaci choroby: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [23]. U starszych pacjentów częściej niż u młodszych występowała postać oponowo-mózgowa i oponowo-mózgowo-rdzeniowa [23,29]. Przy wypisie ze szpitala u 59% pacjentów nie doszło do całkowitego wyzdrowienia, a u 25% lekarze nie prognozowali pełnego powrotu do zdrowia [23]. Utrzymujące się porażenie kończyn znacząco wpływało na jakość życia, funkcjonowanie

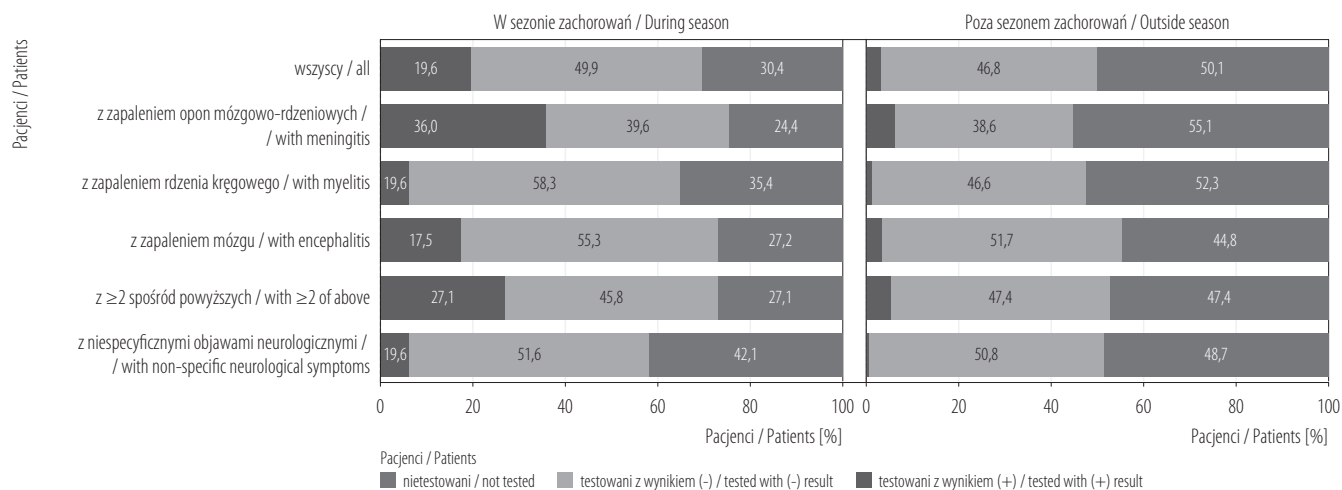
pacjentów i jest uważane za najistotniejszy czynnik obciążenia chorobą [30].

Chorzy na KZM są narażeni na poważne, długotrwałe następstwa neurologiczne i powikłania psychiatryczne [31]. Zespół postencefalityczny występuje u 40–50% pacjentów, u których KZM miało ostry przebieg. Najczęstszymi objawami są zaburzenia poznawcze, problemy z pamięcią i koncentracją, zaburzenia snu i dolegliwości neuropsychiatryczne, w tym apatia i drażliwość [32]. To wszystko sprawia, że KZM stanowi istotny problem kliniczny, diagnostyczny i zdrowotny. Poznanie epidemiologii choroby pomoże określić, jakie działania pozwolą na jej zapobieganie i umożliwią ograniczenie niekorzystnych następstw zdrowotnych.

Aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki KZM

Metodą diagnostyczną z wyboru są testy serologiczne umożliwiające wykrycie swoistych przeciwciał IgM i IgG. Rutynowo przeprowadza się testy immunoenzymatyczne (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), badając surowicę, osocze lub płyn mózgowo-rdzeniowy. Jest to najpowszechniej dostępna metoda diagnostyczna umożliwiająca potwierdzenie rozpoznania w trakcie hospitalizacji. Należy pamiętać, że w pierwszej, skąpoobjawowej fazie choroby przeciwciała można wykryć tylko w ok. 50% próbek płynu mózgowo-rdzeniowego zakażonych pacjentów. W fazie neurologicznej swoiste przeciwciała są prawie zawsze wykrywalne zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Rozpoznanie wymaga wykrycia przeciwciał obu klas, IgM i IgG, które zwykle są obecne w surowicy od momentu wystąpienia objawów choroby od 7–10 dnia [24,33].

Ograniczeniem metody ELISA jest reaktywność krzyżowa z przeciwciałami wytwarzanymi w odpowiedzi na zakażenia innymi wirusami z rodzaju *Flavivirus*, dlatego u pacjentów z historią zakażenia innymi flawiwirusami lub zaszczepionych np. przeciwko żółtej gorączce wyniki mogą być fałszywie dodatnie. W takich sytuacjach wymaga się potwierdzenia zakażenia testem neutralizacji. U osób, które zachorowały pomimo szczepienia, niezbędne jest potwierdzenie syntezy przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym [24]. Stosowanie alternatywnych testów ELISA wykrywających białko wirusa NS1 umożliwia rozróżnienie odpowiedzi na zakażenie od przeciwciał poszczepiennych, ponieważ białko to wytwarzane jest tylko podczas namnażania się wirusa w komórce i nie wchodzi w skład szczepionki zawierającej zawiesinę zabitych wirusów [34].



Na podstawie Schley i wsp. [8] / Based on Schley et al. [8].

Rycina 3. Przeprowadzane testy diagnostyczne w kierunku kleszczowego zapalenia mózgu oraz odsetek wyników dodatnich i ujemnych w zależności od rozpoznania klinicznego i sezonowości zachorowań

Figure 3. Performance of diagnostic tests for tick-borne encephalitis with percentages of positive and negative results according to clinical diagnosis and seasonality of incidence

Badania RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją) mają niewielkie zastosowanie w diagnostyce KZM, ale mogą być przydatne w potwierdzeniu etiologii we wczesnej, skąpoobjawowej fazie oraz w diagnostyce różnicowej pacjentów z chorobą gorączkową po ukłuciu kleszcza, zwłaszcza w regionach, w których kleszcze przenoszą wiele chorób endemicznych [35]. W bardzo ograniczonym stopniu dotyczy to Polski.

Po pojawieniu się przeciwciał IgG tylko w kilku, kilkunastu procentach próbek możliwe było wykrycie materiału genetycznego [35]. Dlatego metoda ta ma ograniczoną przydatność diagnostyczną w neurologicznej fazie choroby. Warto pamiętać, że często stosowany w Polsce standardowy panel PCR *meningitis/encephalitis* nie obejmuje KZM, a badania serologiczne mogą dać wynik fałszywie dodatni – dlatego potrzebne są standaryzacja diagnostyki i utworzenie laboratoriów referencyjnych (najlepiej oferujących bezpłatną diagnostykę KZM), co poprawiłoby rozpoznawanie choroby [36,37].

Z punktu widzenia praktyki lekarskiej zasadne jest wskazanie sytuacji klinicznych, w których stan pacjenta uzasadniałby konieczność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku KZM, w tym wszystkich przypadków zapalenia mózgu, rdzenia, opon mózgowo-rdzeniowych i porażen wiotkich. Aby zapewnić właściwą identyfikację zachorowań, badania w kierunku KZM powinny być konsekwentnie włączane do rutynowych badań diagnostycznych wykonywanych u wszystkich pacjentów, u których występują wspomniane zespoły chorobowe,

nażenie na kleszcze lub czynniki ryzyka KZM. Takie działania nie są niestety standardem.

W Niemczech w retrospektywnym badaniu obejmującym 1400 pacjentów z objawami niespecyficznymi lub swoistymi dla KZM wykazano, że diagnostykę w kierunku KZM prowadzono tylko u 60,6% pacjentów [8]. Najniższy odsetek testów zlecano, jeśli występowały objawy niespecyficzne (54%), a najwyższy – jeśli występowało zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (65,6%). Wyniki pozytywne uzyskano od 5,3% u pacjentów z objawami niespecyficznymi do 36,9% u chorych z symptomami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Występowała znaczna sezonowość liczby pozytywnych testów w każdej z analizowanych grup chorych (rycina 3) [8]. Wykazano, że u >1/3 pacjentów z objawami charakterystycznymi dla KZM nie wykonano testów w kierunku tej choroby. Czynniki sprzyjającymi częstszemu przeprowadzaniu diagnostyki w kierunku KZM były ukłucie przez kleszcza w wywiadzie, występowanie wysokiej gorączki, bólu głowy i objawów grypopodobnych [8]. Dane te wskazują czynniki uwzględniane przy zlecaniu testów diagnostycznych. I choć lekarze biorący udział w przeprowadzanych w ramach badania wywiadach jakościowych deklarowali, że ich postępowanie kliniczne w przypadku podejrzenia KZM jest regulowane wewnątrzszpitalnymi procedurami, to nie wszyscy ich przestrzegali. Odpowiedzialność za zlecenie testów nie była ściśle określona: mogli to robić lekarze pracujący na oddziałach ratowniczych i konsultujący pediatrizy lub neurologicy oraz specjaliści chorób zakaźnych, przy czym lekarze nie zgłaszali pro-

blemów związanych z dostępnością i kosztem testów. Niemieccy lekarze mają zapewniony dostęp do testów wykonywanych przez zewnętrzne laboratoria i finansowanych ze środków publicznych [8]. Ten aspekt wydaje się istotny w Polsce, ponieważ każdego roku zdarzają się województwa nieraportujące ani 1 przypadku zachorowania. W przeciwieństwie do Niemiec wynika to m.in. z tego, że w Polsce rzadko wykonuje się badania immunoenzymatyczne w kierunku KZM, które są trudno dostępne, wiążą się z kosztami, a oczekiwanie na wyniki trwa zbyt długo. Wyjątkiem są województwa północno-wschodnie, w których diagnostyka jest prowadzona właściwie w każdym przypadku jawnej klinicznie neuroinfekcji.

Wskazane jest, aby diagnostykę w kierunku KZM prowadzić w każdym przypadku dodatnich objawów oponowych, a także przy następujących rozpoznaniach klinicznych:

- nieokreślone zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (o nieustalonej etiologii),
- zapalenia mózgu o nieustalonej etiologii,
- zapalenia rdzenia kręgowego o nieustalonej etiologii,
- encefalopatie przebiegające z gorączką lub z gorączką w wywiadzie,
- ostre niedowłady, w przypadku których nie zidentyfikowano czynnika etiologicznego, a diagnostyka najczęściej jest prowadzona w kierunku enterowirusów,
- w przypadku powikłań neurologicznych (np. zaniki mięśniowe), które rozwinęły się w następstwie choroby przebiegającej z gorączką (brak gorączki może wynikać ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych),
- wszystkie przypadki neuroboreliozy (możliwość koinfekcji),
- rozpoznana borelioza.

Szczegółowe postępowanie omówiono w niedawno opublikowanych wytycznych diagnostyki KZM [24].

Boyer i wsp. [38] przeprowadzili szczegółową analizę koinfekcji *B. burgdorferi* i wirusem KZM. Zakażenia szczególnie często współwystępowały u pacjentów z wysoką gorączką i rumieniem wędrującym oraz u chorych z objawami neurologicznymi (związanymi z KZM lub neuroboreliozą).

Idealnym wsparciem praktyki klinicznej byłoby zastosowanie algorytmu postępowania, który wskazywałby potrzebę wykonania diagnostyki w kierunku KZM. Rozpoznawanie KZM pozwala zapewnić pacjentom odpowiednią opiekę i kontrole stanu zdrowia sprzyjające wyzdrowieniu. Przede wszystkim jednak pozwala

identyfikować osoby i populacje, które należy zaszczyć i wśród których konieczny jest nadzór nad przypadkami o podobnej charakterystyce klinicznej. Bez łatwego dostępu do diagnostyki laboratoryjnej nie jest możliwe określenie regionów endemicznego występowania wirusa KZM. Brak możliwości zastosowania leczenia przyczynowego może zniechęcać do wykonywania testów w kierunku KZM. Niska świadomość konieczności identyfikacji czynników etiologicznych zakażeń i zasad prowadzenia badań może, w przypadku KZM, spowodować niedowartościowanie znaczenia problemu dla zdrowia publicznego i brak reakcji na istniejące zagrożenie. Najprawdopodobniej w Polsce istnieją regiony, w których endemiczność występowania zakażonych kleszczy nie została zbadana. Przeprowadzony w 2009 r. eksperyment polegający na aktywnym regionalnym zwiększeniu nadzoru nad KZM pozwolił na identyfikację 38 powiatów w Polsce, które wcześniej nie były uważane za endemiczne [39]. Oznacza to, że bez sprawnego nadzoru wirus KZM może niezauważenie zajmować kolejne nisze ekologiczne, a niepełne dane nie pozwalają lekarzom i pacjentom na właściwą ocenę ryzyka.

Zapobieganie KZM

Polega ono na ograniczeniu populacji kleszczy, stosowaniu środków ochrony osobistej zapobiegających ukłuciu i szczepień ochronnych [24]. Ważna jest edukacja społeczeństwa dotycząca zasad unikania narażenia (m.in. stosowania odzieży zakrywającej możliwie dużą powierzchnię skóry, używania repelentów oraz wykonywania szczepień). Powinno się jak najszybciej usunąć kleszcza, mimo że do zakażenia KZM może dojść w ciągu kilku minut od ukłucia [24]. Zaleca się także pasteryzację mleka pochodzącego z rejonów endemicznych KZM.

Skuteczna szczepionka przeciw KZM jest dostępna od lat 70. XX w. [40]. Wobec braku leczenia przyczynowego szczepienie jest jedynym sposobem zapobiegania chorobowości i śmiertelności związanej z KZM. Powszechne stosowanie szczepionki doprowadziło do znacznego obniżenia liczby przypadków w krajach o wysokim wskaźniku zachorowań [40]. Badania nad immunogennością szczepionek potwierdziły wysoką i trwałą odpowiedź na szczepienie [41,42]. W badaniach epidemiologicznych osoby zaszczone, u których doszło do zachorowania na KZM, stanowią znikomy odsetek [23,43]. Skuteczność szczepionki może być ograniczona u osób, u których występuje immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem [44,45]. Starzenie się układu immunologicznego (immunosenescentcja) i cho-

Tabela 1. Schematy szczepień obejmujące szczepienia podstawowe/przyspieszone oraz przypominające przeprowadzane za pomocą szczepionek dostępnych na polskim rynku [52,53]

Table 1. Vaccination schedules, including primary/accelerated and booster vaccinations using vaccines available on the Polish market [52,53]

Szczepionka Vaccine	Schemat szczepienia Immunization schedule		Dawki przypominające po zakończeniu szczepienia Booster doses
	podstawowy primary	przyspieszony accelerated	
ENCEPUR K (2–11 r.ż. / years), ENCEPUR Adults (≥12 r.ż. / ≥12 years)	1 dawka / first dose 2 dawka po 14 dniach – 3 mies. / / second dose after 14 days – 3 months 3 dawka po 9–12 mies. od poprzedniej / third dose 9–12 months after the second	1 dawka / first dose 2 dawka 7 dnia / second dose on day 7 3 dawka 21 dnia / third dose on day 21	2–11 r.ż.: 1 dawka* po 3 latach, kolejne dawki co 5 lat / 2–11 years: first booster after 3 years*, subsequent boosters every 5 years 12–49 r.ż.: 1 dawka* po 3 latach, kolejne dawki co 5 lat / 12–49 years: first booster after 3 years*, subsequent boosters every 5 years >49 r.ż.: dawki przypominające co 3 lata* / >49 years: boosters every 3 years*
FSME-IMMUN Junior (2–15 r.ż. / years), FSME-IMMUN (≥16 r.ż. / ≥16 years)	1 dawka / first dose 2 dawka po 1–3 mies. / second dose after 1–3 months 3 dawka po 5–12 mies. od poprzedniej / third dose 5–12 months after the second	1 dawka / first dose 2 dawka po 2 tygodniach / second dose after 2 weeks 3 dawka po 5–12 mies. od poprzedniej / third dose 5–12 months after the second	≤60 r.ż.: 1 dawka po 3 latach, kolejne dawki co 5 lat / ≤60 years: first booster after 3 years, subsequent boosters every 5 years >60 r.ż.: kolejne dawki co 3 lata / / >60 years: boosters every 3 years

* Po schemacie przyspieszonym pierwsza dawka przypominająca zalecana 12–18 mies. po ukończeniu szczepienia podstawowego / First booster recommended 12–18 months after accelerated schedule [52,53].

roby układu odpornościowego mogą być przyczyną pojawiania się zachorowań mimo szczepień. Dlatego dla osób, u których występują czynniki ryzyka suboptymalnej odpowiedzi na standardowe szczepienia, opracowywano schematy uwzględniające większą liczbę dawek szczepienia podstawowego oraz częstsze szczepienia przypominające [46].

Szczepienie polega na domięśniowym podaniu 3 dawek preparatu w ciągu kilku, kilkunastu miesięcy w ramach schematu podstawowego, a następnie podawaniu dawek przypominających co 3–5 lat. Przyspieszony schemat szczepienia podstawowego można zastosować u osób o dużym ryzyku zakażenia, np. podróżujących do regionów o wysokiej endemiczności lub podejmujących czynności narażające na ukłucie przez kleszcze. Szczepionki można podawać przez cały rok. W Polsce są dostępne 2 preparaty, które chronią przed zakażeniem europejskim typem wirusa KZM, obie w wersji do szczepienia dzieci >1 r.ż. i osób dorosłych (tabela 1).

Ze względu na różnice w endemiczności KZM w Europie rekomendacje dotyczące szczepień różnią się między krajami. Zgodnie z rekomendacjami WHO wykonywanie szczepień przeciw KZM zaleca się i prowadzi głównie na obszarach endemicznych lub na podstawie oceny indywidualnego ryzyka narażenia na kleszcze [12].

W regionach o wysokiej endemiczności choroby zaleca się szczepienie wszystkich mieszkańców, niezależnie od tego, czy ich zachowanie wiąże się z ryzykiem ukłucia przez kleszcze. W Polsce takim regionem jest województwo podlaskie (tabela 2).

W regionach o umiarkowanej endemiczności (tabela 2) zaleca się wykonywanie szczepień u osób z wysokim ryzykiem zachorowania na KZM:

- uprawiających aktywność rekreacyjną na powietrzu,
- wszystkich pracujących zawodowo na powietrzu, zwłaszcza na terenach zielonych,
- podróżujących w kraju i poza nim w regionach uznanych za endemiczne, jeśli podejmują w trakcie pobytu aktywności, które wiążą się z ryzykiem ukłucia przez kleszcze.

W regionach o niskiej endemiczności szczepienie można zaproponować osobom zamieszkującym te tereny, jeżeli ryzyko zachorowania na KZM jest wysokie (tabela 2). Obecnie tylko 2 kraje europejskie (Austria i Szwajcaria) finansują populacyjne szczepienia przeciw KZM ze środków publicznych.

W Polsce szczepienia przeciw KZM należą do szczepień zalecanych ludziom przebywającym na terenach o zwiększonym występowaniu choroby, w szczególności [47]:

- osobom zatrudnionym przy eksploatacji lasu;

Tabela 2. Populacje, którym należy rekomendować szczepienia w zależności od stopnia endemiczności kleszczowego zapalenia mózgu (KZM)
Table 2. Populations to whom vaccination should be recommended based on the degree of tick-borne encephalitis endemicity (TBE)

Endemiczność Endemicity	Populacja, która powinna zostać objęta szczepieniami Population that should be vaccinated	Województwo* Voivodeship*
Niska / Low (<1/100 000 osób / people)	osoby z wysokim ryzykiem zachorowania na KZM ^{a,b,c} – szczepienia opcjonalnie / / optional vaccination for individuals at high risk of TBE ^{a,b,c}	kujawsko-pomorskie lubuskie łódzkie mazowieckie podkarpackie pomorskie śląskie świętokrzyskie wielkopolskie zachodniopomorskie
Umiarkowana / Moderate (1–5/100 000 osób / people)	osoby ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na KZM ^{a,b,c} – szczepienia rekomendowane / recommended vaccination for individuals at increased risk of TBE ^{a,b,c}	dolnośląskie lubelskie małopolskie opolskie warmińsko-mazurskie
Wysoka / High (>5/100 000 osób / people)	wszyscy mieszkańcy regionów – szczepienia populacyjne / population-wide vaccination for all residents of the region	podlaskie

* Na podstawie danych dotyczących zapadalności z 2022 r. [18] / Based on 2022 incidence data [18].

^a Osoby uprawiające aktywność rekreacyjną na powietrzu / Individuals engaging in recreational activities outdoors.

^b Wszyscy pracujący zawodowo na powietrzu, zwłaszcza na terenach zielonych / All professionals working outdoors, especially in green areas.

^c Osoby podróżujące w kraju i poza nim w regionach uznanych za endemiczne, jeśli podejmowane w trakcie pobytu aktywności wiążą się z ryzykiem ukłucia przez kleszcze / Travelers to endemic regions, both domestic and international, who engage in activities that increase the risk of tick bites.

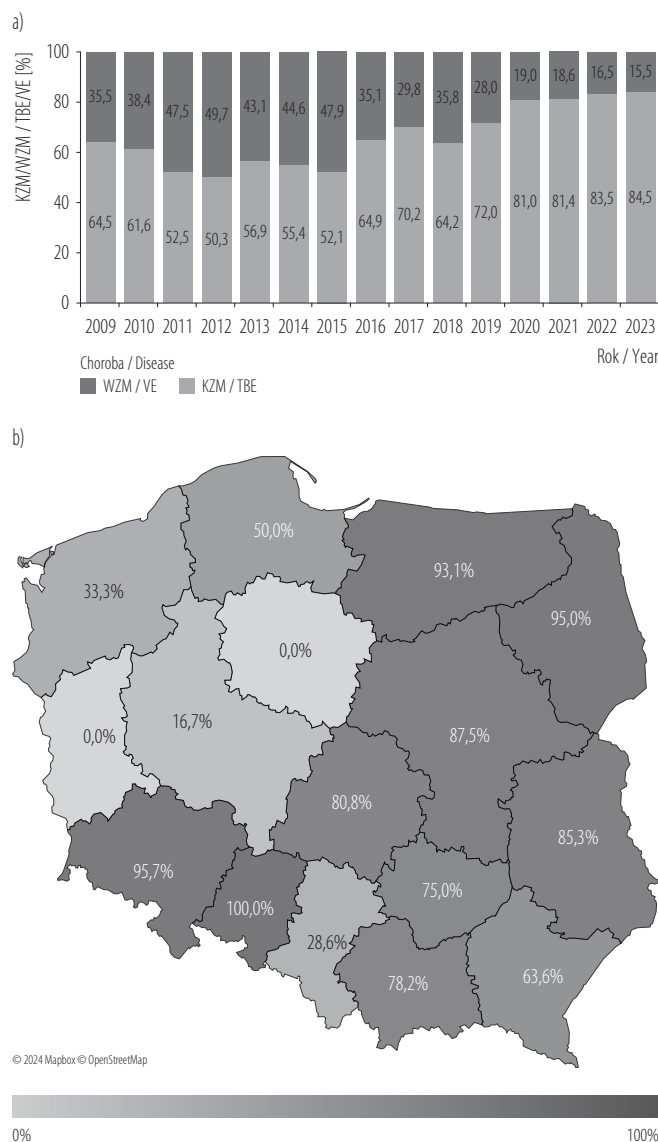
- stacjonującemu wojsku;
- funkcjonariuszom straży pożarnej i granicznej;
- rolnikom;
- młodzieży odbywającej staże i praktyki zawodowe;
- osobom często podejmującym aktywność fizyczną poza pomieszczeniami (np. biegaczom, spacerowiczom, grzybiarzom, właścicielom psów, myśliwym, rodzinom z małymi dziećmi);
- osobom podejmującym aktywność na powietrzu, w szczególności turystom i uczestnikom obozów i kolonii.

Mimo że Program Szczepień Ochronnych [47] prawidłowo łączy endemiczność choroby z ryzykiem zakażenia, to nie wskazuje, które tereny charakteryzują się częstym występowaniem choroby. Ograniczona efektywność systemu nadzoru uniemożliwia określenie obszarów o wysokiej zapadalności na KZM. Zarówno lekarze, jak i osoby mieszkające w takich regionach lub podróżujące do nich nie mają świadomości zagrożenia. Rekomendacje bazujące na endemiczności wirusa mają wartość, gdy poparte są danymi pochodzącymi z systemów nadzoru nad zachorowaniami, badań zwierząt hodowlanych (np. badanie mleka) lub z okresowych badań kleszczy zbieranych w określonych lokalizacjach. Systemy na bieżąco informujące o sytuacji epidemiologicznej działają w niektórych krajach

(np. Finlandia, Dania) [48,49]. Brak informacji w Polsce powoduje, że osoby zagrożone nie podejmują decyzji o wykonaniu szczepienia, ponieważ nie mają pełnego obrazu ryzyka.

System nadzoru nad KZM w Polsce

Chociaż nadzór nad chorobami takimi jak KZM jest istotny, nadal pozostaje niedoskonały i wymaga poprawy. W Polsce nadzór nad zachorowaniami polega na biernym zbieraniu danych, które gromadzone są niezależnie w bazach nadzoru epidemiologicznego, Zakładu Monitorowania i Analiz Stanu Zdrowia Ludności NIZP PZH – PIB (Baza Ogólnej Chorobowości Szpitalnej) i NFZ. W przypadku biernego nadzoru epidemiologicznego niedoszacowanie zapadalności w raportach wynika przede wszystkim z niezgłaszania przypadków i nieprowadzenia diagnostyki laboratoryjnej, nieznaności kryteriów diagnostycznych i trudności w odróżnieniu KZM od podobnych pod względem klinicznym zakażeń układu nerwowego. Liczba przypadków KZM raportowanych do NFZ była niższa od liczby tych zgłaszanych do nadzoru epidemiologicznego na początku XXI w. [21], ale sytuacja zmieniła się znacząco w trakcie pandemii COVID-19. Przeciążenie systemu nadzoru walką z COVID-19 prawdopodobnie było przyczyną raportowania do systemu mniejszej liczby



Rycina 4. Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) jako odsetek wszystkich wirusowych zapaleń mózgu (WZM): a) w Polsce w latach 2009–2023 [5] oraz b) w 2022 r. w poszczególnych województwach na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego [18] **Figure 4.** Tick-borne encephalitis (TBE) as a percentage of all viral encephalitis (VE): a) in Poland 2009–2023 [5] and b) in 2022 by province based on data from the National Institute of Public Health NIH – National Research Institute [18]

przypadków niż w ramach danych dotyczących przyczyny hospitalizacji pacjentów (ponaddwukrotnie więcej przypadków) [50].

Analiza, jaki odsetek wszystkich wirusowych zapaleń mózgu (WZM) stanowi KZM, wskazuje, że w ostatnich 4 latach przekroczył on 80%. Wcześniej, w latach 2009–2019, rozpoznania KZM stanowiły przeciętnie 61,6% (50,3–72,0%) wszystkich zgłoszeń WZM (rycyna 4a). Widoczny trend zwiększania ilorazu KZM/WZM wska-

zuje, że w ostatnich latach poprawiło się działanie systemu nadzoru epidemiologicznego. Mimo że w skali kraju wirus KZM jest obecnie głównym czynnikiem etiologicznym WZM, istnieją duże rozbieżności w raportowaniu na poziomie województw. W północno-zachodniej Polsce i w województwie śląskim odsetek rozpoznań KZM stanowił <50% wszystkich rozpoznań WZM (w 2 województwach nie odnotowano żadnego przypadku w 2022 r.) (rycyna 4b), co budzi podejrzenie znacznego niedoszacowania liczby zachorowania na KZM. Tereny te pokrywają się w większości z województwami raportującymi sporadycznie przypadki KZM w XXI w. [19]. Najprawdopodobniej wynika to z braku możliwości przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki laboratoryjnej zachorowań na zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii wirusowej (diagnostyki z określeniem czynnika etiologicznego) [11].

Inne problemy systemów biernego nadzoru epidemiologicznego to opóźnienia w raportowaniu oraz duża wrażliwość na sytuacje kryzysowe związane ze zwiększonym obciążeniem systemów ochrony zdrowia i nadzoru epidemiologicznego, takie jak pandemia COVID-19 [19,51]. Mogą występować także luki w długoterminowym monitorowaniu i śledzeniu zmian we wzorcach chorobowych w czasie, co ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia ewoluującego charakteru KZM. Gdy systemy nadzoru w krajach europejskich odnotowywały znaczne wahania zapadalności na KZM, w Polsce w minionej dekadzie zmienność była ograniczona: dopiero lata 2022–2023 przyniosły stopniowy wzrost zapadalności (rycyna 1b) [50].

Bierny nadzór epidemiologiczny, oparty na bieżącej praktyce klinicznej, jest tańszy od nadzoru aktywnego. Jednak jego skuteczność zależy od prawidłowości dokumentacji medycznej oraz ustalonych i obowiązujących standardów postępowania klinicznego, które w Polsce nie wymagają określania czynników etiologicznych neuroinfekcji. Należy dążyć do sytuacji, w której rozpoznanie takiego czynnika będzie premiowane przez płatnika zwiększoną wyceną, jak w przypadku zakażeń wirusami grypy, syncytialnym wirusem oddechowym i rotawirusami. Za każdym razem rozpoznanie aseptycznego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych powinno być udokumentowane wynikami badań wykonanych w kierunku określonych patogenów. Ponieważ KZM pozostaje chorobą stosunkowo rzadką, badania diagnostyczne powinny być łatwo dostępne, m.in. dzięki ogólnokrajowemu systemowi. Wprowadzenie odpowiedniego postępowania diagnostycznego, opartego na częstości występowania poszczególnych typów neuroinfekcji

w określonych podgrupach pacjentów, pozwoli uzyskać dokładniejszy obraz epidemiologii KZM w Polsce. Kolejnym etapem powinno być zintegrowanie wielu źródeł danych w 1 system wspierający nadzór epidemiologiczny: dziś dane są rozproszone między niekompatybilnymi systemami, które dają odmienny obraz [21]. Finansowanie systemu ochrony zdrowia wspierające diagnostykę przyczyn wirusowych neuroinfekcji i zintegrowanie źródeł danych pomogą wprowadzić ukierunkowane strategie profilaktyczne.

WNIOSKI

Zaniechania dotyczące rozpoznawania etiologii neuroinfekcji wirusowych, utrudniony dostęp do badań diagnostycznych i niezgłaszanie rozpoznania KZM nadzorowi epidemiologicznemu źle wpływają na sytuację w Polsce. Brak wiedzy o rzeczywistej zapadalności na KZM niweczy wysiłki instytucji nadzoru zmierzające do określenia obszarów zagrożonych częstym występowaniem zakażonych kleszczy i tym samym zwiększonego ryzyka zachorowania na KZM. To z kolei przyczynia się do niskiej świadomości społeczeństwa i lekarzy, którzy oczekują jasnego określenia poziomu ryzyka. Dlatego najskuteczniejsze narzędzia do zapobiegania zakażeniom, szczepienia ochronne, nie są w Polsce popularne.

Zapadalność na KZM w Europie rośnie. Polska sąsiaduje z krajami o najwyższych wskaźnikach zapadalności w regionie, lecz dopiero w ostatnich 2 latach znacząco wzrosła liczba zgłaszanych przypadków KZM. W wielu regionach kraju od lat raportowane są tylko pojedyncze zachorowania. Skoordynowana strategia wzmocnienia nadzoru epidemiologicznego wymaga wprowadzenia ujednoliconych standardów praktyki klinicznej wymuszających ustalenie etiologii zakażeń wirusowych OUN i zwiększenia dostępu do diagnostyki laboratoryjnej przez stworzenie ośrodka lub sieci ośrodków referencyjnych, które mogłyby w sposób wystandaryzowany i bezpłatnie prowadzić diagnostykę KZM.

PODZIĘKOWANIA

Dziękujemy Panu Marcinowi Balcerzakowi z firmy Medink, który jako pisarz medyczny pomagał przy przygotowaniu niniejszej publikacji.

Dziękujemy firmie Pfizer Polska, która zorganizowała spotkanie ekspertów dotyczące zagadnień epidemiologii i diagnostyki kleszczowego zapalenia mózgu i sfinansowała usługi pisarza medycznego (Marcina Balcerzaka z firmy Medink) w zakresie przygotowania niniejszej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja badań: Ernest Kuchar,

Ewa Augustynowicz, Robert Flisiak, Teresa Jackowska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Katarzyna Pancer, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joanna Zajkowska

Metodyka badań: Ernest Kuchar,

Ewa Augustynowicz, Robert Flisiak, Teresa Jackowska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Katarzyna Pancer, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joanna Zajkowska

Zbieranie materiału: Ernest Kuchar,

Ewa Augustynowicz, Robert Flisiak, Teresa Jackowska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Katarzyna Pancer, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joanna Zajkowska

Interpretacja wyników: Ernest Kuchar,

Ewa Augustynowicz, Robert Flisiak, Teresa Jackowska, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, Katarzyna Pancer, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joanna Zajkowska

Piśmiennictwo: Ernest Kuchar

PIŚMIENNICTWO

1. Król ME, Borawski BB, Nowicka-Cieluszevska A, Tarasiuk J, Zajkowska J. Outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Podlaskie voivodeship, Poland. *Przegl Epidemiol.* 2019;73(2):239–248.
2. Hills SL, Poehling KA, Chen WH, Staples JE. Tick-Borne Encephalitis Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023;72(5):1–29. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7205a1>.
3. Gilbert L. The Impacts of Climate Change on Ticks and Tick-Borne Disease Risk. *Annu Rev Entomol.* 2021;66(1):373–388. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-052720-094533>.
4. Kunze M, Banović P, Bogović P, Briciu V, Čivljak R, Döbler G, et al. Recommendations to Improve Tick-Borne Encephalitis Surveillance and Vaccine Uptake in Europe. *Microorganisms.* 2022;10(7):10071283. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071283>.
5. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny [Internet]. Warszawa: The Organization; 2023 [cited 2024 Mar 13]. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce, 2009–2023. Available from: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01.
6. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Stockholm: The Organization; 2022 [cited 2024 Mar 15].

- Tick-borne encephalitis. Annual Epidemiological Report for 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2022.pdf>.
7. Cocchio S, Bertonecello C, Napoletano G, Claus M, Furlan P, Fonzo M, et al. Do We Know the True Burden of Tick-Borne Encephalitis? A Cross-Sectional Study. *Neuroepidemiology*. 2020;54(3):227–234. <https://doi.org/10.1159/000503236>.
 8. Schley K, Friedrich J, Pilz A, Huang L, Balkaran BL, Maculaitis MC, et al. Evaluation of under-testing and under-diagnosis of tick-borne encephalitis in Germany. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08101-6>.
 9. Erber W, Schmitt HJ, Janković TV. Epidemiology by country – an overview. In: Dobler G, Erber W, Bröker M, Chitimia-Dobler L, Schmit HJ, editors. *Tick-borne encephalitis Book*. Singapore: Global Health Press; 2024. p. 163–181.
 10. Dagostin F, Tagliapietra V, Marini G, Cataldo C, Bellenghi M, Pizzarelli S, et al. Ecological and environmental factors affecting the risk of tick-borne encephalitis in Europe, 2017 to 2021. *Euro Surveill*. 2023;28(42):2300121. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2023.28.42.2300121>.
 11. Paradowska-Stankiewicz I, Zbrzeźniak J. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce i na świecie [Internet]. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny; 2021 [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/KleszczoweZapalenieMozgu-raport-PZH_2021.pdf.
 12. WHO Publication. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper – Recommendations. *Vaccine*. 2011;29(48):8769–8770. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.024>.
 13. Saegerman C, Humblet MF, Leandri M, Gonzalez G, Heyman P, Sprong H, et al. First Expert Elicitation of Knowledge on Possible Drivers of Observed Increasing Human Cases of Tick-Borne Encephalitis in Europe. *Viruses*. 2023;15(3):791. <https://doi.org/10.3390/v15030791>.
 14. Süß J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine*. 2003; 21(Suppl 1):S19–35. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00812-5](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00812-5).
 15. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(1):69–76. <https://doi.org/10.3201/eid1901.120458>.
 16. Czarkowski MP, Wielgosz U. Szczepienia ochronne w Polsce w 2022 roku [Internet]. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy; 2023 [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Sz_2022.pdf.
 17. Sulik M, Toczyłowski K, Grygorczuk S. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Poland (2010–2019) and the impact of the COVID-19 pandemic on the notified incidence of the disease. *Przegl Epidemiol*. 2021;75(1):76–85. <https://doi.org/10.32394/pe.75.08>.
 18. Czarkowski MP, Wielgosz U. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2022 roku [Internet]. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy; 2023 [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2022/Ch_2022.pdf.
 19. Skotak K, Orych I, Piekarska K, Zacharczuk K, Wołkowicz T, Chmielewski T, et al. Badanie i ocena wpływu klimatu na stan zdrowia oraz wypracowanie działań związanych z adaptacją do jego zmian [Internet]. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH; 2020 [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/10/Raport-otwarcia_645_NPZ_2018_1094_542.pdf.
 20. Stefanoff P, Rubikowska B, Bratkowski J, Ustrnul Z, Vanwambeke SO, Rosinska M. A predictive model has identified Tick-Borne Encephalitis high-risk areas in regions where no cases were reported previously, Poland, 1999–2012. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):677. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040677>.
 21. Stefanoff P, Rogalska J, Zajkowska J, Czerska M, Seroka W, Czarkowski MP. Surveillance of aseptic central nervous system infections in Poland: is it meeting its objectives? *Euro Surveill*. 2011;16(29):19924.
 22. Centrum e-Zdrowia [Internet]. Warszawa: The Organization; 2023 [cited 2024 Mar 13]. Choroby odkleszczowe. Available from: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/choroby-kleszcze>.
 23. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, Švendová V, Kohlfürst DS, Sonnleitner A, et al. Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms*. 2021;9(7):1420. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071420>.
 24. Kuchar E, Zajkowska J, Flisiak R, Mastalerz-Migas A, Rosińska M, Szenborn L, et al. Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich – stanowisko polskiej grupy ekspertów. *Med Pr*. 2021;72(2):193–210. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.01063>.
 25. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru [Internet]. Warszawa: The Organization;

- 2020 [cited 2024 Mar 13]. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Available from: https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf.
26. Radzišauskienė D, Žagminas K, Ašoklienė L, Jasionis A, Mameniškienė R, Ambrozaitis A, et al. Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: a retrospective study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):268–274. <https://doi.org/10.1111/ene.13486>.
27. Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection*. 2000;28(2):74–77. <https://doi.org/10.1007/s150100050050>.
28. Zajkowska J, Czupryna P. Kleszczowe zapalenie mózgu – epidemiologia, patogenez, obraz kliniczny, diagnostyka, profilaktyka i leczenie. *Forum Zakazeń*. 2013;4(1):43–45.
29. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):561–575. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.013>.
30. Šmit R. Reviewing estimates of the burden in disability-adjusted life years (DALYs) of tick-borne encephalitis in Slovenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(3):299–303. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1573677>.
31. Veje M, Nolskog P, Petzold M, Bergström T, Lindén T, Paker Y, et al. Tick-Borne Encephalitis sequelae at long-term follow-up: a self-reported case – control study. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(6):434–441. <https://doi.org/10.1111/ane.12561>.
32. Chiffi G, Grandgirard D, Leib SL, Chrdle A, Růžek D. Tick-borne encephalitis: a comprehensive review of the epidemiology, virology, and clinical picture. *Rev Med Virol*. 2023;33(5):e2470. <https://doi.org/10.1002/rmv.2470>.
33. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003;21(Suppl 1):S36–40. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00819-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00819-8).
34. Albinsson B, Rönnerberg B, Vene S, Lundkvist Å. Antibody responses to tick-borne encephalitis virus non-structural protein 1 and whole virus antigen – a new tool in the assessment of suspected vaccine failure patients. *Infect Ecol Epidemiol*. 2019;9(1):1696132. <https://doi.org/10.1080/2008686.2019.1696132>.
35. Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avsic-Zupanc T. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol*. 2005;33(4):331–335. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.014>.
36. Litzba N, Zelená H, Kreil TR, Niklasson B, Kühlmann-Rabens I, Remoli ME, et al. Evaluation of different serological diagnostic methods for tick-borne encephalitis virus: enzyme-linked immunosorbent, immunofluorescence, and neutralization assay. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(2):149–59. <https://doi.org/10.1089/vbz.2012.1287>.
37. Niedrig M, Avsic T, Aberle SW, Ferenczi E, Labuda M, Rozentale B, et al. Quality control assessment for the serological diagnosis of tick-borne encephalitis virus infections. *J Clin Virol*. 2007;38(3):260–264. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.12.013>.
38. Boyer PH, Lenormand C, Jaulhac B, Talagrand-Reboul E. Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other *Ixodes*-Borne Microorganisms: A Systematic Review. *Pathogens*. 2022;11(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens11030282>.
39. Stefanoff P, Zielicka-Hardy A, Hlebowicz M, Konior R, Lipowski D, Szenborn L, et al. New endemic foci of tick-borne encephalitis (TBE) identified in districts where testing for TBE was not available before 2009 in Poland. *Parasit Vectors*. 2013;6:180. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-180>.
40. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003;21(Suppl 1):S50–55. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00813-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00813-7).
41. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Koska M, Bobrovsky R, et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18–67 years. *Hum Vaccin*. 2009;5(8):551–556. <https://doi.org/10.4161/hv.5.8.8571>.
42. Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, Fritsch S, Poellabauer E, Maritsch F, et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine*. 2006;24(24):5256–5263. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.061>.
43. Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S, et al. Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clin Infect Dis*. 2019;70(2):245–251. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz176>.
44. Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Askling HH. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine*. 2016;34(5):650–655. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.029>.
45. Jílková E, Vejvalková P, Stiborová I, Skorkovský J, Král V. Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly – results from an observational study.

- Expert Opin Biol Ther. 2009;9(7):797–803. <https://doi.org/10.1517/14712590903066711>.
46. Kantele A, Rombo L, Vene S, Kundi M, Lindquist L, Er-rá EO. Three-dose versus four-dose primary schedules for tick-borne encephalitis (TBE) vaccine FSME-immun for those aged 50 years or older: A single-centre, open-label, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2022;40(9):1299–1305. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.022>.
47. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2023 r.*, poz. 100.
48. Finnish Institute for Health and Welfare [Internet]. Helsinki: The Organization; 2024 [cited 2024 Mar 13]. Infektioautien seuranta ja riskinarviointi: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL). Available from: https://www.thl.fi/ttr/gen/atlas/html/atlas.html?show=tbe_riskinarviointi. Finnish.
49. Statens Serum Institut [Internet]. Kopenhaga: The Organization; 2024 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://en.ssi.dk/news/epi-news/2020/no-34-35---2020>.
50. Paradowska-Stankiewicz I, Pancer K, Poznańska A, Hordowicz M, Skibicka M, Słowiński M, et al. Tick-borne encephalitis epidemiology and surveillance in Poland, and comparison with selected European countries before and during the COVID-19 pandemic, 2008 to 2020. *Euro Surveill*. 2023;28(18):2200452. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2023.28.18.2200452>.
51. Zając Z, Bartosik K, Kulisz J, Woźniak A. Incidence of Tick-Borne Encephalitis during the COVID-19 Pandemic in Selected European Countries. *J Clin Med*. 2022;11(3):11030803. <https://doi.org/10.3390/jcm11030803>.
52. Rejestry e-Zdrowia [Internet]. Charakterystyka produktu leczniczego – FSME Immun [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/16072/characteristic>.
53. Rejestry e-Zdrowia [Internet]. Charakterystyka produktu leczniczego – Encepur K [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11043/characteristic>.