

Joanna Zajkowska<sup>1</sup>, Elżbieta Waluk<sup>1</sup>, Justyna Dunaj<sup>1</sup>, Renata Świerzińska<sup>1</sup>,  
Martyna Hordowicz<sup>1</sup>, Olga Zajkowska<sup>2</sup>, Iwona Paradowska-Stankiewicz<sup>3</sup>, koordynatorzy\*

## ASSESSMENT OF THE POTENTIAL EFFECT OF THE IMPLEMENTATION OF SEROLOGICAL TESTING TICK BORNE ENCEPHALITIS ON THE DETECTION OF THIS DISEASE ON AREAS CONSIDERED AS NON-ENDEMIC IN POLAND – PRELIMINARY REPORT

### OCENA POTENCJALNEGO WPŁYWU WDROŻENIA BADAŃ SEROLOGICZNYCH W KIERUNKU KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU NA WYKRYWALNOŚĆ TEJ CHOROBY NA OBSZARACH UWAŻANYCH ZA NIEENDEMICZNE W POLSCE – DONIESIENIE WSTĘPNE

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University in Białystok  
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>University of Warsaw, Faculty of Economic Sciences  
Uniwersytet Warszawski, Wydział Nauk Ekonomicznych

<sup>3</sup>National Institute of Public Health NIH – National Research Institute  
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy

\*Coordinators/Koordynatorzy:

Jolanta Niścigorska-Olsen, Marek Matukiewicz, Barbara Oczko-Grzesik, Daniel Veltze, Katarzyna Bernacka  
Andrzejewska, Ewa Dudkiewicz, Jadwiga Maciukaję, Krystyna Konieczny, Danuta Malcher-Bober, Dorota  
Dybowska, Małgorzata Hapyn-Rocha, Monika Marsik-Styrkosz, Grzegorz Kmak, Monika Bociąga-Jasik,  
Magdalena Byś

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** In Poland, the number of reported cases of tick-borne encephalitis, and thus the designation of the regions of TBE occurrence, seems to be underestimated.

**AIM OF THE STUDY.** The aim of the study was to evaluate the impact of the implementation of TBE virus infection tests in the routine diagnostics of patients with neuroinfections of undetermined viral etiology on the identification of TBE virus infections in areas considered non-endemic and finding new areas of TBE occurrence.

**MATERIAL AND METHODS.** Twenty-nine departments in which patients with suspected neuroinfections are hospitalized participated in the study. The criterion for selecting the center was the location in an area considered non-endemic for TBE, where reporting is low or absent, and intermediate data indicate the possibility of undiagnosed disease (TBE). Diagnostics were performed in the Immunoserology Laboratory at the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections of the Medical University of Białystok using the ELISA method. The cooperation was undertaken with infectious wards or patients with suspected neuroinfection who are hospitalized and diagnosed (e.g., neurology ward). The supervising unit is the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections of the Medical University of Białystok, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok. For testing the submitted serum and CSF samples by ELISA method were used commercial kits from Virotech (Germany).

**RESULTS.** A total of 577 samples from 417 patients were tested, including 290 serum samples and 287 CSF samples. Serum antibodies against TBE were detected: IgM class in 27 samples, IgG class in 22 samples; in CSF: IgM class in 39 samples, IgG in 21 samples. The etiology of TBE was confirmed in 55 cases, i.e. in 13.19% of all tested people.

**CONCLUSIONS.** 1. Detection of the presence of antibodies against TBE in samples of patients with meningitis reported as other neuroinfections indicates the etiology of TBE. 2. The number of TBE cases may be undiagnosed, and thus underestimated due to the failure to perform serological tests for TBE in areas considered

non-endemic. 3. The diagnosis and reporting of neuroinfections caused by the TBE virus is essential for a proper risk assessment and in promoting prophylaxis in the form of vaccinations. 4. Preliminary results of the research indicate the need for their continuation in all voivodeships.

**Key words:** *TBE, epidemiological surveillance, neuroinfections, diagnostics*

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** W Polsce liczba raportowanych przypadków kleszczowego zapalenia mózgu, a tym samym oznaczenie regionów występowania KZM, wydają się być niedoszacowane.

**CEL.** Celem badania była ocena wpływu wdrożenia badań w kierunku zakażenia wirusem KZM do rutynowej diagnostyki chorych z neuroinfekcją o nieustalonej etiologii wirusowej, na identyfikację zakażeń wywołanych wirusem KZM w obszarach uważanych za nieendemiczne oraz znalezienie nowych obszarów występowania KZM.

**MATERIAŁ I METODY.** Do udziału w badaniu przystąpiło 29 oddziałów szpitalnych, w których hospitalizowani są chorzy z podejrzeniem neuroinfekcji. Kryterium doboru ośrodka było położenie na terenie uważanym za nieendemiczny dla KZM, w którym zgłaszalność jest niska lub jej brak, a dane pośrednie wskazują na możliwość występowania niezdiagnozowanej choroby (KZM). Współpracę podjęto z oddziałami zakaźnymi lub takimi w których hospitalizowani i diagnozowani są pacjenci z podejrzeniem neuroinfekcji (np. oddział neurologiczny). Jednostką nadzorującą była Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok. Diagnostyka wykonywana była w Laboratorium Immunoserologicznym przy Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji UMB metodą ELISA. Do badania nadesłanych próbek surowicy i PMR metodą ELISA użyto komercyjnych zestawów firmy Virotech (Niemcy).

**WYNIKI.** Ogółem przebadano 577 próbek pochodzących od 417 pacjentów, w tym 290 próbek surowicy oraz 287 próbek PMR. Przeciwciała przeciw KZM w surowicy wykryto: w klasie IgM – w 27 próbkach, w klasie IgG – w 21 próbkach; w PMR: w klasie IgM – w 39 próbkach, w klasie IgG w – w 21 próbkach. Etiologię KZM potwierdzono w 55 przypadkach, tj. u 13,19% wszystkich przebadanych osób.

**WNIOSKI.** 1. Wykrycie obecności przeciwciał przeciw KZM, w próbkach pochodzących od chorych z zapaleniem opon zgłoszonych jako inne neuroinfekcje, wskazuje na etiologię KZM. 2. Znacząca liczba przypadków KZM może być nierozpoznana, a tym samym niedoszacowana z powodu niewykonywania badań serologicznych w kierunku KZM na terenach uważanych za nieendemiczne. 3. Rozpoznawanie i raportowanie neuroinfekcji wywołanych przez wirusa KZM jest niezwykle istotne dla właściwego wyznaczenia terenów endemicznych. 4. Wstępne wyniki badań wskazują na potrzebę ich kontynuacji na terenie wszystkich województw.

**Słowa kluczowe:** *KZM, nadzór epidemiologiczny, neuroinfekcje, diagnostyka*

## INTRODUCTION

Tick-borne encephalitis is an acute infectious viral disease of the central nervous system which, according to WHO, may lead to permanent neurological sequelae in 35-58% of patients, or even death in 1-4% of cases (1). The most serious complications include: paresis, paralysis, muscle atrophy (2,3). It is also the most dangerous tick-borne disease in Poland, for which there is no causal treatment.

In Poland, the number of reported cases, and thus the designation of the regions of TBE occurrence, seems to be underestimated (4). The consequence is poor awareness of the disease risk and decreased possibility of its prevention in the form of vaccinations (5).

## WSTĘP

Kleszczowe zapalenie mózgu to ostra wirusowa choroba zakaźna ośrodkowego układu nerwowego, która wg WHO może prowadzić do trwałych następstw neurologicznych u 35-58% pacjentów lub nawet zgonu u 1-4% przypadków (1). Wśród najpoważniejszych powikłań wymienia się m.in. niedowład, porażenia, zaniki mięśniowe (2,3). Jest to również najgroźniejsza choroba odkleszczową występująca w Polsce, dla której nie ma leczenia przyczynowego.

W Polsce liczba raportowanych przypadków kleszczowego zapalenia mózgu, a tym samym oznaczenie regionów występowania KZM wydaje się być niedoszacowane (4). Konsekwencją tego jest słaba świadomość ryzyka choroby jak i możliwości jej zapobiegania w postaci szczepień (5).

The number of registered cases is greatly influenced by the access to diagnostic tests (6). Most cases of viral fever and viral meningitis are treated symptomatically due to the lack of causal treatment (except for herpetic infections). After ruling out infection with the herpes virus, the search for the etiological factor is often discontinued.

Due to the fact that TBE treatment is only symptomatic and testing results in additional costs, TBE testing is often waived, especially when it is not readily accessible. As a result, some cases are assigned in the ICD-10 classification as for ex. A87 and not A84, which may result in underestimation of cases occurring in Poland. According to Stefanoff et al. only about half of TBE cases are reported to the surveillance system as A84 (6,7). Thus, some neuroinfections of unproven etiology may be caused by tick-borne encephalitis virus.

The risk of contracting TBE associated with a tick bite is a random event and everyone is potentially at risk, regardless of age, so the problem concerns both the adult and child populations (5).

#### THE AIM OF THE STUDY

- Assessment of the frequency of TBE in serum or CSF samples in patients with diagnosed neuroinfection of unknown viral etiology;
- Identification of TBE infections in areas considered as non-endemic;
- Finding new areas of TBE occurrence.

#### MATERIAL AND METHODS

Twenty-nine departments with hospitalized patients with suspected neuroinfection were enrolled in the study (Table 1). The criterion for the department selection were: 1) location in an area considered non-endemic for TBE, where reporting is low or absent, 2) other data suggesting the possibility of undiagnosed disease (TBE). The cooperation was established with infectious diseases departments or such departments where patients with suspected neuroinfection are hospitalized and diagnosed (e.g. neurology department). The supervising unit was the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections at the Medical University of Białystok, Żurawia 14 Street, 15-540 Białystok, Poland.

The eligibility criterion for inclusion in the study was any suspected case of neuroinfection at a participating institution which had an unconfirmed etiology and met the clinical criteria for a TBE case definition and was reported as part of routine epidemiological surveillance during the study period as:

Na liczbę rejestrowanych przypadków ogromny wpływ ma dostęp do badań diagnostycznych (6). Większość stanów gorączkowych o etiologii wirusowej jak i wirusowych zapaleń opon i mózgu, ze względu na brak leczenia przyczynowego (z wyjątkiem zakażeń opryszczkowych), jest leczonych objawowo. Po wykluczeniu zakażenia wirusem opryszczki, często rezygnuje się z dalszego poszukiwania czynnika etiologicznego.

Ze względu na jedynie objawowe leczenie KZM i dodatkowy koszt wykonania badania, badanie w kierunku KZM jest często zaniechane, zwłaszcza gdy nie jest łatwo dostępne. Skutkuje to rozpoznanem w klasyfikacji ICD-10 np. A87, a nie A84, co może wpływać na znaczne zaniżenie liczby występujących w Polsce przypadków. Wg Stefanoffa i wsp. jedynie około połowa przypadków KZM zgłaszana jest do systemu nadzoru jako A84 (6,7). Część neuroinfekcji o niepotwierdzonej etiologii może być zatem spowodowana przez wirusa kleszczowego zapalenia mózgu.

Ryzyko zachorowania na KZM związane z ukłuciem przez kleszcza jest zdarzeniem losowym, na które narażony jest każdy niezależnie od wieku, zatem problem dotyczy populacji osób dorosłych jak i dzieci (5).

#### CEL BADANIA

- Ocena częstości potwierdzenia KZM w próbkach surowicy lub PMR u chorych z rozpoznaną neuroinfekcją o nieustalonej etiologii wirusowej;
- Identyfikacja zakażeń wywołanych przez wirus KZM w obszarach uważanych za nieendemiczne;
- Znalezienie nowych obszarów występowania KZM.

#### MATERIAŁ I METODY

Do udziału w badaniu przystąpiło 29 oddziałów, w których hospitalizowani są chorzy z podejrzeniem neuroinfekcji (Tabela 1). Kryterium doboru ośrodka było położenie na terenie uważanym za nieendemiczny dla KZM, w którym zgłaszalność jest niska lub jej brak, a dane pośrednie wskazują na możliwość występowania niezdiagnozowanej choroby (KZM). Współpracę podjęto z oddziałami zakaźnymi lub takimi, w których hospitalizowani i diagnozowani są pacjenci z podejrzeniem neuroinfekcji (np. oddział neurologiczny). Jednostką nadzorującą była Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok.

Jako kryterium włączenia do badania przyjęto każde podejrzenie zachorowania na neuroinfekcję w danym ośrodku, o niepotwierdzonej etiologii, spełniające kliniczne kryteria definicji przypadku KZM

1. viral and unspecified meningitis (A87; B00.3; B02.1);
2. meningitis: other and unspecified (G03);
3. encephalitis: other viral, specified (A83; A85; B00.4; B02.0; B25.8);
4. encephalitis: unspecified (A86);
5. encephalitis: other and unspecified (G04.8-G04.9).

**The clinical criteria for the definition of a tick-borne encephalitis case:** Patients with symptoms of CNS inflammation (e.g., meningitis, meningoencephalitis, encephalomyelitis, encephaloradiculitis) (8).

The tests were performed on CSF or serum collected during routine diagnostics after obtaining the patient's consent and completing a questionnaire with basic clinical and epidemiological data. Samples from patients vaccinated within the last 6 months against other flaviviruses and those who did not sign a written consent were excluded. Serological diagnosis for TBE infection with the ELISA method was performed in the Immunoserology Laboratory at the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections of the Medical University of Białystok. Commercial kits from Virotech (Germany) were used to test the submitted serum and CSF samples by ELISA. A case was qualified as confirmed on the basis of the presence of IgM or IgG antibodies in at least one sample (serum or CSF) from a given patient – in accordance with the accepted algorithm.

The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Białystok, Resolution R-I-002/418/2017.

## RESULTS

From the beginning of the study on 01.04.2018 until 31.12.2019, 577 samples from 417 patients were tested, including 290 serum samples and 287 CSF samples. In 2020 the study was continued, but due to the COVID-19 pandemic, to a lesser extent. Some departments were temporarily transformed into centers treating exclusively patients infected with SARS-CoV-2. In the course of a changing epidemiological situation, there were time periods in 2020 when patients with neuroinfections were once again admitted. After a temporary suspension of cooperation with the participating departments, the study is continued, but only samples obtained in 2018-2019 were subject to preliminary analysis. Due to the promising results, the study is continued, but the completion depends on the COVID-19 epidemic situation, as it has decisive impact on the organization of the participating departments.

In total, 577 samples from 417 patients were tested, including 290 serum samples and 287 CSF samples. Serum antibodies against TBE were detected: in the IgM class – in 27 samples, in the IgG class – in 21

i zgłoszone w ramach rutynowego nadzoru epidemiologicznego w okresie trwania badania jako:

1. zapalenie opon mózgowych wirusowe i nieokreślone (A87; B00.3; B02.1);
2. zapalenie opon mózgowych: inne i nieokreślone (G03);
3. zapalenie mózgu: inne wirusowe, określone (A83; A85; B00.4; B02.0; B25.8);
4. zapalenie mózgu: nieokreślone (A86);
5. zapalenie mózgu: inne i nieokreślone (G04.8-G04.9).

**Kliniczne kryteria definicji przypadku kleszczowego zapalenia mózgu:** każda osoba, u której występują objawy zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie mózgu i korzeni nerwowych /encephaloradiculitis) (8).

Badaniu poddano PMR pobierany w czasie rutynowej diagnostyki lub surowicę na obecność przeciwciał przeciw KZM, po uzyskaniu zgody pacjenta i wypełnieniu ankiety zawierającej podstawowe dane kliniczne i epidemiologiczne. Do badania nie włączono próbek od chorych szczepionych w ciągu ostatnich 6 m-cy przeciwko innym flawiwirusom oraz przy braku podpisanej zgody na wzięcie udziału w badaniu.

Diagnostykę serologiczną w kierunku zakażenia KZM metodą ELISA wykonano w Laboratorium Immunoserologicznym przy Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji UMB. Do badania nadesłanych próbek surowicy i PMR metodą ELISA użyto komercyjnych zestawów firmy Virotech (Niemcy). Za przypadek potwierdzony uznawano stwierdzenie przeciwciał w klasie IgM lub IgG w co najmniej jednej próbce (surowicy lub PMR) od danego pacjenta – zgodnie z przyjętym algorytmem.

Praca uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, uchwałą R-I-002/418/2017

## WYNIKI

Od rozpoczęcia programu 01.04.2018 r. do 31.12.2019 r. przebadano 577 próbek, pochodzących od 417 pacjentów, w tym 290 próbek surowicy oraz 287 próbek PMR. W roku 2020 kontynuowano rozpoczęte badanie, jednak ze względu na pandemię COVID-19, w ograniczonym zakresie. Zaostrzenie i pogorszenie sytuacji epidemicznej COVID-19 w roku 2020 skutkowało przeznaczeniem szpitali hospitalizujących chorych z neuroinfekcjami na zabezpieczenie opieki szpitalnej dla pacjentów z COVID-19. Na przestrzeni kilku miesięcy niektóre z nich czasowo przyjmowały pozostałych pacjentów, po czym ponownie leczono w nich wyłącznie pacjentów z COVID-19. Po okreso-

samples; in CSF: in the IgM class – in 39 samples, in the IgG class – in 21 samples.

The etiology of TBE was confirmed in 13.19% of all examined participants (55 cases). Most cases in which the etiology of TBE was confirmed were reported with the ICD-10 code: A87, A83, G03, A86.

67.35% of people with confirmed TBE were men, the mean age was 40.32 years ( $SD \pm 17.12$ ). None of them had been vaccinated against TBE and only 2 (3.64%) remembered the tick bite episode. All patients fell ill in their place of residence. 3 participants reported having consumed unpasteurized dairy products.

## DISCUSSION

In Poland, over the last 20 years, there has been a significant increase in the number of cases of tick-borne encephalitis. The increase in TBE incidence in Poland is primarily the effect of global warming, which is reflected in the milder course of winters, as well as in

wym zawieszeniu współpracy, została ona wznowiona, jednak analizie wstępnej poddano jedynie próbki otrzymane w latach 2018-2019. Ze względu na obiecujące wyniki badanie jest kontynuowane, jednak zakończenie zależy od sytuacji epidemicznej COVID-19, determinującej organizację pracy oddziałów.

Ogółem przebadano 577 próbek pochodzących od 417 pacjentów, w tym 290 próbek surowicy oraz 287 próbek PMR. Przeciwciała przeciw KZM w surowicy wykryto: w klasie IgM – w 27 próbkach, w klasie IgG – w 21 próbkach; w PMR: w klasie IgM – w 39 próbkach, w klasie IgG – w 21 próbkach.

Etiologię KZM potwierdzono w 55 przypadkach, tj. u 13,19% wszystkich przebadanych osób. Najwięcej przypadków, w których potwierdzono badaniem etiologię KZM, zgłoszonych było z kodem ICD-10: A87, A83, G03, A86.

67,35% osób z potwierdzonym KZM stanowili mężczyźni, średnia wieku wynosiła 40,32 lat ( $SD \pm 17,12$ ). Żadna z tych osób nie była szczepiona

Table 1. TBE cases diagnosed during study (not reported as A84) in particular voivodeships

Tabela 1. Przypadki KZM zdiagnozowane w czasie badania (niezgłoszone jako A84) w poszczególnych województwach

Voivodeship (number of departments)	Number of patients	Number of confirmed cases (%)	Number of samples
Pomorskie (4)	68	1 (1.47)	125
Kujawsko-Pomorskie (2)	45	1 (2.22)	46
Lubuskie (1)	22	4 (18.18)	27
Małopolskie (2)	40	10 (25.00)	41
Podkarpackie (3)	34	6 (17.65)	45
Śląskie (12)	99	15 (15.15)	179
Świętokrzyskie (3)	49	12 (24.49)	54
Wielkopolskie (1)	21	3 (14.29)	21
Zachodniopomorskie (1)	39	3 (7.69)	39
Ogółem	417	55 (13.19)	577

Table 2. Comparison of reported TBE cases in 2017 and 2018 to new recognized, not reported as A84

Tabela 2. Porównanie zgłoszonych przypadków KZM w roku 2017 i 2018 do nowo wykrytych, nie zgłoszonych jako KZM (A84)

Voivodeship	Number of TBE cases reported in 2017	Number of TBE cases reported in 2018	Cases diagnosed in the study in 2019
Pomorskie	0	0	1
Kujawsko-Pomorskie	0	0	1
Lubuskie	0	0	4
Małopolskie	11	17	9
Podkarpackie	2	2	5
Śląskie	0	2	13
Świętokrzyskie	6	9	9
Wielkopolskie	1	1	1
Zachodniopomorskie	1	1	0
W Polsce	197	283	43

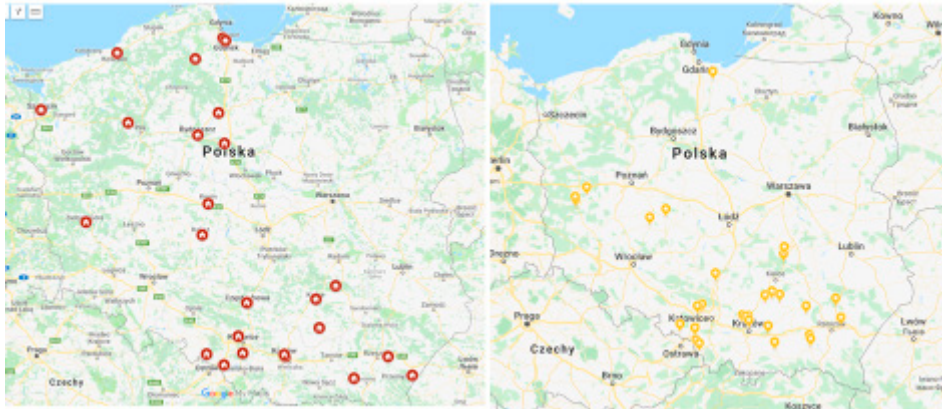


Fig.1. Distribution of cooperating departments (A), distribution of confirmed cases (B)  
Ryc.1 Lokalizacja ośrodków, które podjęły współpracę (A), lokalizacja potwierdzonych przypadków (B)

the disappearance of the so-called transitional seasons of the year, which results in higher survival of ticks (9).

The phenomenon of a significant increase in the incidence is recorded in the neighbouring countries of Poland with similar environmental conditions (10,11).

In the study conducted by the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene (NIPH-NIH), published in 2018, summarizing the long-term research on the estimation of the risk of TBE in Poland it was shown that areas favourable to the risk of TBE occur in many parts of Poland, where the disease has not been registered so far. Based on previous studies of the occurrence of antibodies in humans and animals, as well as taking into account many environmental factors, the risk of TBE occurrence in Poland was estimated in a statistical model. The results of the model identified areas with conditions that are particularly conducive to contact with infected ticks. This area covers the entire territory of Poland (12).

The preliminary results of the study confirmed the TBE neuroinfection in some of the received samples. The samples came from regions where TBE is rarely or so far not diagnosed at all. The highest number of infections were confirmed in voivodeships where TBE was diagnosed rarely or not at all in the recent years, which confirms the hypotheses presented by the statistical model used by Stefanoff et al. (12). The lowest percentage of positive samples was obtained in the Pomorskie (1.47%) and the Kujawsko-Pomorskie (2.22%) voivodeships, the highest percentage of positive samples was found in Małopolskie – 25.00%, Świętokrzyskie – 24.49%, Lubuskie – 18.18% and Podkarpackie – 17.65% voivodeships. For comparison, in the Podlaskie voivodeship, the percentage of positive samples among tested was 61% in 2017.

These results support the hypothesis that due to the improvement in the availability of serological tests, it is possible to confirm a neuroinfection caused by the

przeciwno KZM i jedynie 2 (3,64%) pamiętały epizod pokłucia przez kleszcza. Wszystkie osoby zachorowały w miejscu zamieszkania. Trzy osoby podały spożywanie niepasteryzowanych produktów mlecznych.

#### DYSKUSJA

W Polsce na przestrzeni ostatnich 20 lat odnotowano znaczący wzrost liczby przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. Wzrost zachorowań na KZM w Polsce to przede wszystkim efekt ocieplenia klimatu mający odzwierciedlenie w łagodniejszym przebiegu zimy, a także w zanikaniu tzw. przejściowych pór roku, co skutkuje większą przeżywalnością kleszczy (9). Zjawisko znacznego wzrostu zapadalności odnotowywane jest także w krajach sąsiadujących z Polską, o podobnych uwarunkowaniach środowiskowych (10, 11).

W opublikowanym w 2018 r. opracowaniu podsumowującym wieloletnie badania NIZP - PZH dotyczące oszacowania ryzyka zachorowania na KZM w Polsce wykazano, że tereny sprzyjające ryzyku KZM występują na wielu obszarach Polski, gdzie dotąd choroba nie była rejestrowana. Na podstawie wcześniejszych badań występowania przeciwciał u ludzi jak i zwierząt, a także biorąc pod uwagę wiele czynników środowiskowych, oszacowano ryzyko występowania KZM na terenie Polski w modelu statystycznym. Wyniki modelu pozwoliły zidentyfikować obszary, w których istnieją warunki szczególnie sprzyjające zetknięciu się z zarażonymi kleszczami oraz zachorowaniom u ludzi. Obszar ten obejmuje cały obszar Polski (12).

Uzyskane wstępne wyniki prowadzonego badania potwierdziły obecność zakażenia wirusem KZM w postaci neuroinfekcji w nadesłanych próbkach. Pochodziły one z regionów, gdzie KZM rozpoznawane jest rzadko lub do tej pory nie było rozpoznawane wcale. W prowadzonym badaniu najwięcej zakażeń

TBE virus, which had previously been reported to the surveillance system as a neuroinfection of unknown etiology. Similar conclusions were presented by Stefanoff et al. demonstrating the presence of TBE outbreaks in areas previously considered disease-free (3,6,12).

The limitations of the study are the facts that data was obtained only from selected departments willing to participate, as well as changes in the organization of work of infectious wards during the ongoing COVID-19 pandemic. For these reasons, the final conclusions cannot be drawn and further research is required. However, the initial results suggest that the number of TBE cases in Poland is greatly underestimated and indicate a need for improvement in the reporting system, due to the fact that TBE is a vaccine preventable disease. The knowledge of the actual risk of TBE in Poland will enable appropriate prevention against this disease in the areas at risk (13).

The study is planned to be completed by the end of 2022, taking into account the increased active surveillance of the sanitary and epidemiological units (the local sanitary and epidemiological stations in contact with the National Institute of Public Health). The final stage of the study and the analysis of the collected data will be carried out in 2022.

There are indications that the lack of access to diagnostics tests limits the number of confirmed TBE neuroinfections and the raising number of cases in the neighbouring countries suggests major underestimation of the disease incidence in Poland (7). In areas where TBE cases are not registered, they are not included in the differential diagnosis of neuroinfection. Lack of knowledge about the occurrence and failure to confirm the etiology of viral meningitis and encephalitis, result in the lack of recommendation of prophylaxis available in the form of vaccinations.

Residents and travellers to regions of Poland where TBE occurs should be aware of the risk of tick bites and consider immunization against TBE in order to obtain the most effective protection (5,14,15). Therefore, an improvement in the availability of serological tests for TBE infection becomes an urgent need. According to the position of the Polish group of experts "Epidemiology, diagnosis and prevention of tick-borne encephalitis in Poland and selected European countries" tick-borne encephalitis is one of the most common viral neuroinfections in Poland and should be taken into account in every patient with the suspicion of neuroinfection of viral etiology. The test of choice is the quantification of IgM and IgG antibodies by ELISA test in blood serum, and in the case of neuroinfections also in the cerebrospinal fluid. Screening tests for TBE should also be performed in

potwierdzono w województwach, w których KZM w ubiegłych latach rozpoznawano rzadko lub wcale, co potwierdza hipotezy przedstawione w zastosowanym przez Stefanoffa i wsp. modelu statystycznym (12). Najniższy odsetek dodatnich przypadków w porównaniu do liczby badanych osób uzyskano w woj. pomorskim (1,47%) i woj. kujawsko-pomorskim (2,22%), najwyższy odsetek wykrytych przypadków był w woj. małopolskim – 25,00%, świętokrzyskim – 24,49%, lubuskim – 18,18% i podkarpackim – 17,65%. Dla porównania w województwie podlaskim odsetek dodatnich przypadków w porównaniu do badanych osób w 2017 wynosił 61%. Wyniki te potwierdzają hipotezę, że dzięki poprawie w dostępności testów serologicznych i ich wykonywania istnieje możliwość potwierdzenia neuroinfekcji wywołanej przez wirusa kleszczowego zapalenia mózgu w przypadkach zgłoszonych uprzednio do sytemu nadzoru jako neuroinfekcja o nieustalonej etiologii. Podobne wnioski przedstawia w oparciu o swoje badania Stefanoff i wsp. wykazując obecność ognisk KZM na terenach wcześniej uważanych za wolne od choroby (3,6,12).

Ograniczona ilość ośrodków, które podjęły współpracę, a także zmiana organizacji pracy oddziałów zakaźnych w czasie pandemii, nie pozwalają na katagoryczne wnioski i wymagają kontynuacji badań. Jednak uzyskane wstępnie dane sugerują również, że dane o liczbie przypadków KZM w Polsce są mocno niedoszacowane i wskazują na potrzebę poprawy w systemie zgłaszania, ze względu na fakt, że KZM jest chorobą której można zapobiegać za pomocą szczepień. Znajomość rzeczywistego zagrożenia KZM w Polsce umożliwi odpowiednią profilaktykę przeciwko tej chorobie na terenach zagrożonych (13).

Rozpoczęte badanie planowane jest do końca 2022, z uwzględnieniem zwiększenia nadzoru aktywnego przez służby epidemiczne (lokalne stacje sanitarno-epidemiologiczne, pozostające w kontakcie z Narodowym Instytutem Zdrowia Publicznego PZH - PIB). Końcowy etap badania i analiza zebranych danych zostaną przeprowadzone w 2022 r.

Istnieją przesłanki, że brak dostępu do diagnostyki ogranicza liczbę rozpoznań KZM, a liczba zachorowań w Polsce przy liczbie i obserwowanym wzroście zachorowań w krajach ościennych pozostaje niedoszacowana (7). Na terenach, gdzie nie są rejestrowane przypadki KZM, nie są one uwzględniane w diagnostyce różnicowej w procesie diagnostycznym neuroinfekcji. Brak wiedzy o występowaniu i rezygnacja z potwierdzania etiologii wirusowych zapaleń opon i mózgu niesie za sobą brak zalecania – dostępnej w postaci szczepień – profilaktyki.

Mieszkańcy i osoby podróżujące do regionów Polski, w których występuje KZM powinni zdawać sobie sprawę z ryzyka pokłucia przez kleszcze i rozważać

organ donors from endemic areas. People considered to be at risk of infection are individuals participating in outdoor activities or working outdoors, and people traveling to endemic areas, if the undertaken activities expose them to tick bites (2).

### CONCLUSIONS

1. Detection of the presence of antibodies against TBE in samples from patients with meningitis reported as other neuroinfections indicates the etiology of TBE.
2. A significant number of TBE cases may be undiagnosed, and thus underestimated due to failure to perform TBE serological tests in areas considered non-endemic.
3. Diagnosing and reporting neuroinfections caused by the TBE virus is extremely important for the proper designation of endemic areas.
4. Preliminary results of the research indicate the need for their continuation in all voivodeships.

### REFERENCES

1. Zajkowska J, Czupryna P. Tick-borne encephalitis – epidemiology, pathogenesis and clinical course, prophylaxis and treatment. *Forum Zakażeń* 2013;4(1):43–51. doi:10.15374/fz2013012
2. Kuchar E, Zajkowska J, Flisiak R, 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. doi:10.13075/mp.5893.01063
3. Stefanoff P, Zielicka-Hardy A, Hlebowicz M, et al. New endemic foci of tick-borne encephalitis (TBE) identified in districts where testing for TBE was not available before 2009 in Poland. *Parasites and Vectors* 2013;6(1). doi:10.1186/1756-3305-6-180
4. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, et al. Clinical characteristics of patients with tick-borne encephalitis (TBE): An european multicentre study from 2010 to 2017. *Microorganisms* 2021;9(7):1–15. doi:10.3390/microorganisms9071420
5. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis* 2019;10(1):100–110. doi:10.1016/j.ttbdis.2018.08.003
6. Zielicka-Hardy A, Rosińska M, Kondrusik M et al. Predictors for diagnosis of tick-borne encephalitis infection in Poland, 2009-2010 *Infectious Diseases* 47(9), 604-610.
7. Stefanoff P, Rogalska J, Zajkowska J, et al. Surveillance of aseptic central nervous system

uodpornienie przeciw KZM w celu uzyskania najbardziej skutecznej ochrony (5,14,15). Zatem poprawa dostępności badań serologicznych w kierunku zakażenia KZM staje się pilną potrzebą. Zgodnie ze stanowiskiem polskiej grupy ekspertów „Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich” kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) jest jedną z najczęstszych neuroinfekcji wirusowych w Polsce i powinno być brane pod uwagę w diagnostyce wirusowej u każdego pacjenta z neuroinfekcją wirusową. Badaniem z wyboru jest oznaczenie ilościowe przeciwciał IgM i IgG testem ELISA w surowicy krwi, a w przypadku neuroinfekcji także i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Także u dawców narządów pochodzących z terenów endemicznych wskazane jest wykonywanie przesiewowych testów w kierunku KZM. Za szczególnie narażone na zakażenie uznaje się osoby uprawiające aktywność lub wykonujące pracę zawodową na świeżym powietrzu oraz osoby podróżujące na tereny endemiczne, jeżeli podejmowane aktywności narażają na pokłucie przez kleszcze (2).

### WNIOSKI

1. Wykrycie obecności przeciwciał przeciw KZM w próbkach pochodzących od chorych z zapaleniem opon, zgłoszonych jako inne neuroinfekcje, wskazuje na etiologię KZM.
  2. Znacząca liczba zachorowań na KZM może być nierozpoznana, a tym samym niedoszacowana z powodu niewykonywania badań serologicznych w kierunku KZM na terenach uważanych za nieendemiczne.
  3. Rozpoznawanie i raportowanie neuroinfekcji wywołanych przez wirusa KZM jest niezwykle istotne dla właściwego wyznaczenia terenów endemicznych.
  4. Wstępne wyniki badań wskazują na potrzebę ich kontynuacji na terenie wszystkich województw.
- 
- infections in Poland: is it meeting its objectives? *Eurosurveillance* 2011;16(29):19924. doi:10.2807/ese.16.29.19924-en8.
8. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Wersja robocza 6b, luty 2020. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH. Available at: [wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def\\_PL2\\_6b.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_6b.pdf)
  9. Randolph SE. Evidence that climate change has caused „emergence” of tick-borne diseases in Europe? *W: International Journal of Medical Microbiology, Supplement. T 293. Urban und*



- Fischer Verlag GmbH und Co. KG; 2004:5–15. doi:10.1016/S1433-1128(04)80004-4
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Technical Report. Stockholm: ECDC; 2012. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epidemiological-situation-tick-borne-encephalitis-european-union-and-european>
  11. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2019>. Cited: sierpień 25, 2021.
  12. Stefanoff P, Rubikowska B, Bratkowski J, et al. 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). doi:10.3390/ijerph15040677
  13. Kunze U. Tick-borne encephalitis (TBE): An underestimated risk...still. Report of the 14th Annual Meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE). W: *Ticks and Tick-borne Diseases*. T 3. Ticks Tick Borne Dis 2012;197–201. doi:10.1016/j.ttbdis.2012.03.007
  14. Steffen R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations. *J Travel Med* 2016;23(4):1–10. doi:10.1093/jtm/taw018
  15. Kunze U, Ahcan J, Andreassen A, et al. Tick-borne encephalitis as a notifiable disease - Status quo and the way forward. Report of the 17th annual meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE). *Ticks Tick Borne Dis*. 2015;6(5):545–548. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.04.005

**Received: 14.09.2021**

**Accepted for publication: 20.01.2022**

Otrzymano: 14.09.2021 r.

Zaakceptowano do publikacji: 20.01.2022 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Joanna Zajkowska

Klinika Chorób Zakaźnych i neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok 15-540, ul. Żurawia 14

E-mail: joanna.zajkowska@umb.edu.pl