



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu

Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych,
działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej
oraz warunków realizacji tych programów
(art. 48aa ust. 1 Ustawy)

Raport nr: OT.434.3.2022

Warszawa, czerwiec 2022

Streszczenie

Problem decyzyjny

Agencja do dnia 15.06.2022 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 9 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu, w tym 6 opinii warunkowo pozytywnych oraz 3 opinie negatywne. Najczęściej stosowanymi interwencjami w zakresie profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu w analizowanych PZ/PPZ, były: szczepienia przeciwko KZM (100%) i działania edukacyjne (90%). W odniesieniu do interwencji edukacyjnych w analizowanych projektach, ich opis obejmował w głównej mierze podstawowe czynniki ryzyka i metody profilaktyczne. Edukacja realizowana była głównie w formie kampanii, akcji, szkoleń, spotkań, prelekcji bądź poprzez wykorzystanie materiałów edukacyjnych (plakatów, stron internetowych, ulotek edukacyjnych). Populacją docelową w nadsyłanych projektach programów były głównie osoby z grupy ryzyka KZM, bez wyznaczania granicy wieku tj.: członkowie OSP (22%), pracownicy rolni (11%), osoby zamieszkujące gospodarstwa rolne ubezpieczone w KRUS (11%), personel medyczny (11%), pracownicy obszarów leśnictwa, łowiectwa, rybołówstwa (22%), pracownicy Parków Narodowych oraz Krajobrazowych, przewodnicy turystyczni, miłośnicy przyrody, osoby podejmujące aktywność na świeżym powietrzu, osoby przebywające na terenach leśnych (11%), osoby wcześniej nieszczepione (22%).

Podsumowanie problemu zdrowotnego

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) (ICD-10: A84) jest chorobą odzwierzęcą z obrazem klinicznym odpowiadającym aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu. Czynnikiem etiologicznym wywołującym chorobę jest wirus środkowoeuropejskiego zapalenia mózgu z rodziny *Flaviviridae* (Szczeklik 2021).

Do zakażenia ludzi w rejonach endemicznych dochodzi zazwyczaj na skutek ukłucia przez zakażonego kleszcza. Rzadko natomiast zakażenie następuje drogą pokarmową w wyniku spożycia niegotowanego mleka zakażonych zwierząt. Okres wylegania choroby wynosi 7-14 dni, a KZM nie przenosi się między ludźmi. Do czynników ryzyka zakażenia zalicza się długotrwałe przebywanie lub praca na terenach leśnych, lub spożywanie surowego mleka zwierząt hodowanych na terenach endemicznego występowania choroby (Szczeklik 2021).

Kleszczowe zapalenie mózgu ma przebieg dwufazowy. Faza zwiastunowa utrzymuje się w okresie do 7 dni, występują w niej objawy grypopodobne, nudności, wymioty oraz biegunka. Po tej fazie u większości chorych dochodzi do samoistnego wyleczenia. W fazie neuroinfekcji po kilku dniach stosunkowo dobrego samopoczucia, pojawiają się objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w postaci: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu i/lub mózdzka lub zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (Szczeklik 2021).

W celu identyfikacji czynnika etiologicznego przeprowadza się badanie serologiczne: swoiste przeciwciała klasy IgM wykrywane w surowicy metodą ELISA. Oznaczenie można wykonać dodatkowo z płynu mózgowo-rdzeniowego (Szczeklik 2021).

U większości chorych rokowanie jest dobre, a objawy ustępują całkowicie. Należy wskazać, że u chorych na zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego mogą utrzymywać się zaburzenia czucia, niedowłady, upośledzenie pamięci i koncentracji (Szczeklik 2021).

W ramach działań skierowanych na zapobieganie chorobie wyróżnia się szczepienia ochronne. Nieswoiste metody ochrony przed kleszczami obejmują: szczelne osłonięcie skóry podczas pobytu na terenach łąkowo-leśnych, stosowanie środków odstraszających kleszcze lub permetryny, dokładną kontrolę całej skóry po powrocie z terenów łąkowo-leśnych, jak najszybsze usunięcie kleszcza oraz ochronę zwierząt domowych (Szczeklik 2021).

Zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu podlegają obowiązkowi zgłoszenia do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego (Szczeklik 2021).

Podsumowanie epidemiologii

Zgodnie z danymi NIZP PZH-PIB w roku 2020 odnotowano łącznie 158 przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. W efekcie zachorowalność dla całego kraju wyniosła w omawianym roku 0,41/100 tys. Najwyższe wartości zapadalności odnotowuje się w województwie podlaskim (6,63/100 tys.), a najniższe w województwie lubuskim, podkarpackim, śląskim, wielkopolskim oraz

zachodniopomorskim, gdzie omawiany problem zdrowotny praktycznie nie występuje (NIZP PZH-PIB 2021a).

Zgodnie z odnalezionymi danymi, największą liczbę szczepień przeciwko KZM, w roku 2020, zrealizowano w województwie mazowieckim (14 324), najmniej natomiast w województwie lubuskim (788). W całym kraju zrealizowano łącznie ponad 58 tys. szczepień przeciwko KZM (NIZP PZH-PIB 2021b).

NIZP PZH-PIB prezentuje także zestawienie liczby przypadków KZM w latach 2015-2019, w poszczególnych miesiącach. W zestawieniu z poprzednimi rocznikami, należy zauważyć, że w roku 2019 doszło do zdecydowanej redukcji liczby zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu. Dodatkowo, począwszy od roku 2018, dochodzi do wydłużenia okresu zwiększonej zachorowalności na omawianą jednostkę chorobową. Szczyt w liczbie przypadków natomiast, przypada na okres od czerwca do sierpnia, choć obserwowalny jest także nagły skok zachorowalności w październiku (NIZP PZH-PIB 2021c).

Pomimo zróżnicowanej liczby przypadków na przestrzeni lat 2015-2019, struktura zachorowalności pozostaje niezmienną. Największą liczbę przypadków KZM w roku 2019 odnotowano w grupie wiekowej 20-59 (170). Najmniej przypadków z kolei odnotowuje się wśród młodszych osób między 0 a 19 r.ż. (24) (NIZP PZH-PIB 2021c).

Podsumowanie rekomendacji

W ramach wyszukiwania odnaleziono 19 rekomendacji towarzystw naukowych odnoszących się do profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu. Wśród nich znalazło się także Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów, jak również odnaleziono rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

Środki ochrony przed kleszczami

Większość wytycznych poruszających kwestie profilaktyki pierwotnej jest zgodnych w zakresie metod zapobiegawczych oraz środków ochrony przed kleszczami. Ww. działania profilaktyczne obejmują unikanie miejsc, w których kleszcze najczęściej występują, chodzenie wytyczonymi szlakami, noszenie odzieży ochronnej (jasne długie spodnie wsunięte w skarpety oraz jasne koszule z długimi rękawami), stosowanie repelentów oraz środków owadobójczych. Ponadto, w przypadku powrotu z zajęć wykonywanych na świeżym powietrzu, zaleca się dokonanie dokładnego przeglądu całego ciała oraz odzieży w celu odnalezienia kleszczy. Rekomendacje zwracają również szczególną uwagę na bezpieczne usuwanie kleszczy, przy czym najczęściej zaleca się użycie pęsety lub specjalnego narzędzia do ich usuwania. Po prawidłowym usunięciu kleszcza, należy dokładnie oczyścić miejsce ugryzienia oraz dłoń przy pomocy mydła lub środka antyseptycznego (CDC 2022, PHS 2022, NaTHNaC 2021, NHS 2021, NIPH 2021, SPGE 2021, CPS 2020, IAMAT 2020, FSS 2019, PEICHW 2019, GDS 2017, AGDoH 2015, CoG 2015, ECDC 2015, CEVAG 2013).

Najczęściej rekomendowanymi środkami odstraszającymi kleszcze są preparaty zawierające DEET (N,N-Dietylo-m-toluamid) (CDC 2022, NIPH 2021, NHS 2021, NaTHNaC 2021, CPS 2021, IAMAT 2020, FSS 2019, PEICHW 2019, AGDoH 2015, CoG 2015) lub ikarydynę (CDC 2022, NaTHNaC 2021, CPS 2021, IAMAT 2020, PEICHW 2019, AGDoH 2015, CoG 2015). Ponadto wiele odnalezionych wytycznych zaleca pokrycie ubrań i sprzętu turystycznego preparatem owadobójczym zawierającym permetrynę (CDC 2022, PHS 2022, IAMAT 2020, AGDoH 2015, ECDC 2015).

Organizacje wskazują, że nie należy stosować drażniących środków chemicznych, bezpośrednio na wczepionego w skórę kleszcza (PHS 2022, NaTHNaC 2021, NIPH 2021, FSS 2019, AGDoH 2015).

Część rekomendacji zaleca unikanie spożycia niepasteryzowanych produktów mlecznych pochodzących od zwierząt żyjących na terenach zagrożonych występowaniem kleszczy, gdyż stanowi to potencjalną ścieżkę zakażenia (CDC 2020, NaTHNaC 2021, SPEG 2021, NICE 2019, CoG 2015, ECDC 2015).

Szczepienia ochronne p/KZM

Zdecydowana większość towarzystw naukowych rekomenduje prowadzenie szczepień p/KZM, u osób przebywających bądź wykonujących zawód na terenach, gdzie powszechnie występują kleszcze oraz u osób podróżujących do obszarów endemicznych KZM (PHS 2022, CDC 2022, SPGE 2021, NaTHNaC 2021, NHS 2021, NIPH 2021, IAMAT 2020, NICE 2019, FSS 2019, EAN 2017, PTEiLChZ 2015, CoG 2015, ECDC 2015, CEVAG 2013). W przypadku zawodów najbardziej narażonych na ekspozycję

kleszczy organizacje wymieniają m.in: leśników, rolników, wojskowych, naukowców wykonujących prace w terenie (CDC 2022, SPGE 2021, CEVAG 2013). Część rekomendacji wymienia także przykłady aktywności lub zajęć na świeżym powietrzu, obarczonych ryzykiem zakażenia wirusem KZM tj.: piesze wędrówki, biwakowanie, bieganie, jazda na rowerze, polowanie, wędkarstwo, obserwowanie ptaków, zbieranie grzybów, kwiatów lub jagód (CDC 2022, PHS 2022, NHS 2021, IAMAT 2020). Dwie odnalezione rekomendacje zalecają szczepienia p/KZM u wszystkich osób >1 r.ż., które mieszkają na terenach endemicznych KZM, przy czym zapadalność dla tego problemu zdrowotnego powinna wynosić $\geq 5/100$ tys. (SPGE 2021, EAN 2017).

Mając na względzie osoby planujące podróż na tereny endemicznego występowania KZM, NHS 2021 zaleca podanie pierwszej dawki szczepienia co najmniej miesiąc przed planowanym wyjazdem oraz podanie kolejnych, co najmniej dwóch dawek, aby zapewnić odpowiednią ochronę podczas podróży.

Działania informacyjno-edukacyjne

W ramach działań profilaktycznych nacełowanych na kleszczowe zapalenie mózgu, zaleca się realizowanie działań edukacyjnych z zakresu środków zapobiegawczych, jakie można zastosować przed, w trakcie i po zajęciach na świeżym powietrzu (PEICHW 2019, ECDC 2015). Jedno towarzystwo wskazuje na potrzebę rozpowszechniania materiałów edukacyjnych wiosną i jesienią, skierowanych do ogółu społeczeństwa oraz zamieszkałych na terenach endemicznych KZM. W przypadku zastosowania określonych narzędzi edukacyjnych, wyróżnia się możliwe do wykorzystania materiały edukacyjne, skierowane do konkretnych grup docelowych: personelu medycznego (arkusze informacyjne oraz prezentacje PowerPoint), podróżnych (plakaty i ulotki nt. chorób odkleszczowych i środków zapobiegawczych), ogółu społeczeństwa (ulotki oraz karty informacyjne nt. kleszczy, środków zapobiegawczych oraz chorób odkleszczowych) i dzieci (ulotki, plakaty oraz propozycja konkursu na najlepszy plakat) (ECDC 2015).

Podsumowanie doniesień naukowych dot. skuteczności klinicznej

Celem analizy klinicznej była identyfikacja oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji profilaktycznych nakierowanych na kleszczowe zapalenie mózgu.

Do analizy włączono:

- 2 przeglądy systematyczne/metaanalizy (Fischhoff 2019, Richardson 2019);
- 2 badania RCT (Mitchell 2020, Roßbach 2014);
- 9 badań eksperymentalnych (Girł 2020, Beran 2018, Konior 2017, Pöllabauer 2017, Aerssens 2016, Nelson 2016, Wittermann 2015, Beran 2014, Schosser 2014);
- 8 badań obserwacyjnych (Erber 2022, Nygren 2022, Schielein 2022, Zens 2022, Albinsson 2020, Jones 2018, Mead 2018, Askling 2015).

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników pochodzących z analizy klinicznej. Pozostałe wyniki badań znajdują się w rozdziale „Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy skuteczności” (6.3.1).

Szczepienia ochronne p/KZM

- Wykazano skuteczność szczepień p/KZM (Encepur lub FSME-IMMUN), definiowaną jako odsetek osób, u których nie rozwinęło się kleszczowe zapalenie mózgu (VE), w państwach wysoce endemicznych:
 - Niemcy (Bawaria oraz Badenia-Wirtembergia) – 93,9% [95%CI: (0,929; 0,947)], n/N=267/14 400 000 (I); 3 010/9 700 000 (C),
 - Łotwa – 98,6% [95%CI: (0,982; 0,990)], n/N=54/1 100 000 (I); 3 044 /800 000 (C) (Erber 2022).
- Realizacja przez pacjenta niekompletnego schematu szczepień p/KZM (jednej lub dwóch dawek), determinuje jej efektywność na poziomie 76,8% [95%CI: (0,690; 0,826)], zaś w przypadku przyjęcia pełnego schematu szczepień (co najmniej 3 dawek) – skuteczność szczepionki wzrasta do poziomu 95% [95%CI: (0,935; 0,961)] (Zens 2022).

Dawki przypominające szczepień p/KZM

- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM (Encepur lub FSME-IMMUN) w przypadku przyjęcia dowolnej dawki przypominającej (4. dawki) wśród obywateli:
 - Niemiec (Bawaria oraz Badenia-Wirtembergia):
 - ogółem – 95,4% [95%CI: (0,939; 0,965)], n/N=50/3 530 490 (I); 3 010 /9 747 843 (C),
 - w wieku ≤17 lat – 94,5% [95%CI: (0,889; 0,973)], n/N=8/702 487 (I); 294/1 422 456 (C),
 - w wieku 18-59 lat – 97,3% [95%CI: (0,960; 0,982)], n/N=24/2 717 459 (I); 1 857/5 589 398 (C),
 - w wieku ≥60 lat – 93,4% [95%CI: (0,895; 0,959)], n/N=18/979 905 (I); 859/3 064 222 (C);
 - Łotwy:
 - ogółem – 98,8% [95%CI: (0,982; 0,993)], n/N=18/407 183 (I); 3 044 /800 481 (C),
 - w wieku ≤17 lat – 94,7% [95%CI: (0,785; 0,987)], n/N=2/35 483 (I); 163/153 895 (C),
 - w wieku 18-59 lat – 99,1% [95%CI: (0,984; 0,995)], n/N=12/282 915 (I); 2 002/424 119 (C),
 - w wieku ≥60 lat – 99,1% [95%CI: (0,975; 0,996)], n/N=4/107 312 (I); 879/ 222 467 (C) (Erber 2022).
- Wykazano seroprotekcję 10 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej, wśród osób zaszczepionych dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie:
 - konwencjonalnym (dawki w dniach 0, 28 i 300) – 94% [95%CI: (0,84; 0,99)], N=51;
 - konwencjonalnym przyspieszonym (dawki w dniach 0, 14 i 300) – 93% [95%CI: (0,87; 0,97)], N=106 (Beran 2018).
- Określono odsetek pacjentów, u których dochodzi do wykształcenia się seropozytywności (test neutralizacji) oraz wartości średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT), w sytuacji podania dawki przypominającej szczepionki p/KZM (FSME-IMMUN 0,5 ml) w polskiej populacji osób zaszczepionych w przeszłości trzema dawkami podstawowymi i jedną dawką przypominającą na przestrzeni kolejnych 10 lat:
 - po 21-35 dniach – 100% [95%CI: (0,979; 1)]; GMT=450,4 [95%CI: (421,72; 480,93)],
 - po 27 miesiącach – 99,7% [95%CI: (0,982; 1)]; GMT=108,7 [95%CI: (97,22; 121,47)],
 - po 34 miesiącach – 100% [95%CI: (0,988; 1)]; GMT=129,0 [95%CI: (115,79; 143,68)],
 - po 46 miesiącach – 96,1% [95%CI: (0,932; 0,980)]; GMT=119,0 [95%CI: (105,35; 134,51)],
 - po 58 miesiącach – 95,4% [95%CI: (0,924; 0,975)]; GMT=97,7 [95%CI: (85,07; 112,27)],
 - po 82 miesiącach – 89,8% [95%CI: (0,858; 0,930)]; GMT=78,6 [95%CI: (65,27; 94,67)],
 - po 94 miesiącach – 88,2% [95%CI: (0,840; 0,916)]; GMT=93,6 [95%CI: (75,16; 116,60)],
 - po 106 miesiącach – 86,2% [95%CI: (0,818; 0,889)]; GMT=58,2 [95%CI: (46,20; 73,34)],
 - po 118 miesiącach – 84,9% [95%CI: (0,803; 0,887)]; GMT= 37,0 [95%CI: (29,12; 47,05)] (Konior 2017).

Szczepienia wychwytyjące (ang. catch-up)

- Wykazano seroprotekcję (definiowaną jako odsetek osób, które uzyskały przeciwciała przeciwko KZM na poziomie ≥25 U/ml) oraz średnią geometryczną stężenie swoistych przeciwciał (GMC, U/ml) dla szczepień wychwytyjących p/KZM u osób z nieregularną historią szczepień:
 - w wieku od ≥6 do <16, z liczbą poprzednich dawek:
 - 1 – 100% [95%CI: (0,735; 1)], GMC wzrosło z 11,2 na 259,3; n/N=12/12;
 - 2 – 98,8% [95%CI: (0,932; 1)], GMC wzrosło z 13,7 na 195,1; n/N=79/80;

- 3 – 100% [95%CI: (0,824; 1)], GMC wzrosło z 29,7 na 180,3; n/N=19/19;
- ≥ 4 – 100% [95%CI: (0,768; 1)], GMC wzrosło z 36,1 na 196,9; n/N=14/14;
- w wieku 16-50 lat, z liczbą poprzednich dawek:
 - 1 – 94,3% [95%CI: (0,871; 0,981)], GMC wzrosło z 21,4 na 171,8 n/N=82/87;
 - 2 – 99,1% [95%CI: (0,969; 0,999)], GMC wzrosło z 22,4 na 295,4; n/N=229/231;
 - 3 – 100% [95%CI: (0,958; 1)], GMC wzrosło z 61,8 na 365,0; n/N=86/86;
 - ≥ 4 – 99,7% [95%CI: (0,982; 1)], GMC wzrosło z 94,3 na 392,2; n/N=299/300;
- w wieku ≥ 50 lat z liczbą poprzednich dawek:
 - 1 – 93,3% [95%CI: (0,817; 0,986)], GMC wzrosło z 18,8 na 135,8; n/N=42/45;
 - 2 – 96,5% [95%CI: (0,913; 0,990)], GMC wzrosło z 13,7 na 195,1; n/N=111/115;
 - 3 – 98,3% [95%CI: (0,909; 1)], GMC wzrosło z 29,7 na 180,3; n/N=58/59;
 - ≥ 4 – 97,4% [95%CI: (0,940; 0,991)], GMC wzrosło z 36,1 na 196,9; n/N=187/192 (Schosser 2014).

Ekspozycja na określone czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze

Potwierdzone w doniesieniach naukowych czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze obejmują: zamieszkiwanie na terenach wiejskich, posiadanie w gospodarstwie domowym psa wychodzącego na podwórze, zbaczanie z wytyczonych ścieżek turystycznych na terenach zalesionych, częste wykonywanie prac w ogrodzie bądź wykonywanie zawodów związanych z leśnictwem i rolnictwem.

Poniżej przedstawiono wyniki odpowiadające danym czynnikom ryzyka, pochodzące z badań pierwotnych.

- Potwierdzono, że zamieszkanie przez pacjenta na terenach wiejskich, istotnie statystycznie zwiększa szansę zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu – OR=1,32 [95%CI: (1,04; 1,67)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że osoby mieszkające na wsi miały istotnie statystycznie większą szansę ugryzienia przez kleszcza, w porównaniu do osób mieszkających na obszarach miejskich – OR=1,97 [95%CI: (1,49; 2,59)] (Schielein 2022).
- Wykazano, że posiadanie przez uczestnika psa, jako zwierzęcia domowego, istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia KZM – OR=2,45 [95%CI: (1,85; 3,24)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że zbaczanie z wytyczonych ścieżek turystycznych prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia kleszczowego zapalenia mózgu – OR=1,82 [95%CI: (1,26; 2,63)] (Nygren 2022).
- Spacerowanie w liczbie zarówno 1-3 razy, jak i ≥ 4 razy w tygodniu, determinują istotne statystycznie zwiększenie szans zachorowania na KZM, w porównaniu do spacerów w liczbie < 1 w tygodniu, odpowiednio – OR=1,44 [95%CI: (1,03; 2,01)], OR=2,11 [95%CI: (1,42; 3,12)] (Nygren 2022).
- Realizacja prac ogrodowych z częstotliwością ≥ 4 sesji tygodniowo determinuje istotne statystycznie zwiększenie szans wystąpienia KZM, w porównaniu do realizacji tego typu aktywności z częstotliwością < 1 sesji na tydzień – OR=1,83 [95%CI: (1,11; 3,02)] (Nygren 2022).
- Prowadzenie innych aktywności na świeżym powietrzu (m.in. jazda na rowerze, obserwacja ptaków, wędkowanie, polowania, pszczelarstwo) z częstotliwością zarówno 1-3 razy, jak i ≥ 4 razy na tydzień, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia KZM, w porównaniu do prowadzenia tego typu aktywności z częstotliwością < 1 na tydzień, odpowiednio – OR=1,66 [95%CI: (1,18; 2,33)], OR=1,64 [95%CI: (1,10; 2,43)] (Nygren 2022).
- Potwierdzono, że utrzymanie trawy na niskim poziomie, poprzez regularne jej koszenie, determinuje istotne statystycznie obniżenie szans wystąpienia KZM – OR=0,63 [95%CI: (0,43; 0,91)] (Nygren 2022).

- Potwierdzono, że obecność terenów leśnych w odległości zarówno <250 m, jak i 250-500 m od ogrodu, determinuje istotnie statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia KZM, w porównaniu do występowania tego typu terenów w odległości >1 km od posesji, odpowiednio – OR=2,54 [95%CI: (1,82; 3,56)], OR=1,60 [95%CI: (1,13; 2,24)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że zarówno rolnicy, jak i pracownicy leśni, mają istotnie statystycznie większą szansę ugryzienia przez kleszcze niż pracownicy wykonujący swoje obowiązki wewnątrz budynku, odpowiednio – OR=1,22 [95%CI: (1,01; 1,46)], OR=2,50 [95%CI: (1,10; 5,68)] (Schielein 2022).

Eliminacja kleszczy znajdujących się na powierzchni odzieży oraz repelenty i środki owadobójcze

- Stosowanie środków ochronnych podczas przebywania na świeżym powietrzu (regularne i czasowe nakładanie repelentów) z częstotliwością od 2 do 7 razy, prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia szansy zachorowania na KZM, w porównaniu do stosowania tego typu środków z częstotliwością 0-1 razy:
 - 2-4 razy – OR=0,52 [95%CI: (0,40; 0,68)],
 - 5-7 razy – OR=0,34 [95%CI: (0,23; 0,51)] (Nygren 2022).
- Pokrycie permetryną odzieży/mundurów u osób pracujących na świeżym powietrzu wskazuje na ochronę przed:
 - ugryzieniem przez kleszcza na poziomie 58% [95%CI: (0,43; 0,69)], n/N=60/40 (I); 166/42 (C),
 - pełzaniem kleszcza po skórze lub ubraniu na poziomie 41% [95%CI: (0,37; 0,44)], n/N=1 343/40 (I); 2 631/42 (C) (Mitchell 2020).

Podsumowanie dowodów bezpieczeństwa

Celem analizy bezpieczeństwa była ocena interwencji profilaktycznych nacelowanych na kleszczowe zapalenie mózgu w kontekście częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych oraz ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania szczepień ochronnych.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody pierwotne:

- 2 badania jednoramienne (Aerssens 2016, Beran 2014), odnoszące się do bezpieczeństwa podania dawki przypominającej szczepienia p/KZM;
- 1 badanie porejestacyjne IV fazy (Schosser 2014), podczas którego zbierano informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem uzupełniającej szczepionki p/KZM.

W ramach przeszukania stron *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), odnaleziono 2 komunikaty na stronie URPL dotyczące:

- wycieku szczepionki z ampułko-strzykawki z dołączoną na stałe igłą, związanego z pęknięciem lub rozerwaniem części z tworzywa sztucznego, która łączy kaniulę igły ze strzykawką, w szczepionkach FSME-IMMUN 0,5 ml oraz FSME-IMMUN 0,25 ml Junior,
- obecności naturalnego lateksu kauczukowego w osłonce igły dla ampułko-strzykawki z umocowaną na stałe igłą w szczepionkach Encepur K i Encepur Adults.

Wszelkie zdarzenia niepożądane występujące w ramach szczepień przeciwko KZM zostały uwzględnione w charakterystyce produktów leczniczych.

W ramach odnalezionych doniesień naukowych, wskazano określone działania niepożądane, które wystąpiły po podaniu szczepienia p/KZM:

- dawki przypominającej:
 - opuchlizna w miejscu zaszczepienia, gorączka lub ogólne złe samopoczucie, ból gardła, nietypowe zmęczenie – n/N=7/88 (FSME-IMMUN) (Aerssens 2016),
 - ból, rumień i obrzęk w okolicy wkłucia oraz bóle mięśni i stawów, ból głowy, złe samopoczucie, nudności (64%); ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły <1% przypadków (Encepur) (Beran 2014);

- dawki uzupełniające:
 - odczyny poszczepienne, objawy grypopochodne oraz odczyny miejscowe połączone z objawami grypopochodnymi – $n/N=5/1\ 115$ (dorośli) (Schosser 2014),
 - miejscowy odczyn poszczepienny – $n/N=1/125$ (dzieci) (Schosser 2014).

Podsumowanie przeglądu analiz ekonomicznych

Celem analizy ekonomicznej była ocena interwencji profilaktycznych, w tym także szczepień ochronnych nacełowanych na KZM, w zakresie ich efektywności kosztowej.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody pierwotne:

- 2 analizy ekonomiczne z wykorzystaniem modelu Markowa (Shedrawy 2018, Smit 2012), odnoszące się do efektywności kosztowej realizacji programów szczepień ochronnych przeciwko KZM;
- 1 analiza ekonomiczna z wykorzystaniem modelu Markowa (Mihajlović 2019), odnosząca się do efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych nacełowanych na choroby odkleszczowe.

Efektywność kosztowa wdrożenia szczepień ochronnych nacełowanych na choroby odkleszczowe

- Realizowanie programów szczepień ochronnych przeciwko najbardziej rozpowszechnionym chorobom odkleszczowym, na zasadach centralnie sterowanego programu, może okazać się nieefektywne kosztowo w sytuacji prowadzenia ich przez dłuższy czas (Mihajlović 2019).
- Programy szczepień ochronnych mogą być efektywne kosztowo w sytuacji realizowania ich na terytoriach i w krajach, gdzie choroby odkleszczowe występują endemicznie. Kraje, w których potwierdza się efektywność kosztową tego typu działań to m.in. Słowacja, Austria oraz Estonia (Mihajlović 2019).

Efektywność kosztowa wdrożenia programów szczepień ochronnych nacełowanych kleszczowe zapalenie mózgu

- Uzyskanie efektywności kosztowej programów szczepień ochronnych przeciwko KZM jest w znacznej mierze uzależnione od przyjętej grupy docelowej. Szczepienia okazały się być efektywne kosztowo jedynie w grupie dzieci w wieku 3 lat. W przypadku pozostałych grup wiekowych, współczynniki ICER osiągają wartości powyżej przyjętego progu opłacalności (Shedrawy 2018).
- W zależności od przyjętej perspektywy, wartości wskaźnika ICER przyjmują zróżnicowane wartości. Z poziomu perspektywy płatnika publicznego, stosowanie szczepień ochronnych w schemacie 3-dawkowym (0 dzień, 1-3 oraz 9-12 mies.), okazuje się być efektywne kosztowo. Dotyczy to zarówno szczepionki FSME-IMMUN (€15 128/QALY), jak i Encepur (€20 099/QALY) (Smit 2012).

Niniejsze opracowanie stanowi wyjściową wersję Raportu.

Zastosowane skróty:

AGDoH	ang. <i>Australian Government Department of Health</i>
AMSTAR2	Narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych w wersji 2, ang. <i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2</i>
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEVAG	ang. <i>Central European Vaccination Awareness Group</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i>
CoG	ang. <i>Government of Canada</i>
CPS	ang. <i>Canadian Pediatric Society</i>
DEET	dietylotoluamid, N,N-Dietylo-m-toluamid
DENV	Wirus wywołujący gorączkę Denga, ang. <i>Dengue virus</i>
Dz. U.	Dziennik Ustaw
EAN	ang. <i>European Academy of neurology</i>
ECDC	ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
FSS	ang. <i>French Scientific Societies</i>
GDS	ang. <i>German Dermatology Society</i>
GMC	Średnia geometryczna stężeń swoistych przeciwciał, ang. <i>Geometric Mean Concentration</i>
GMT	Średnia geometryczna mian przeciwciał, ang. <i>Geometric Mean Titres</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych, ang. <i>Health Technology Assessment</i>
IAMAT	ang. <i>International Association for Medical Assistance to Travellers</i>
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej, ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>
IgG	Immunoglobulina G
IgM	Immunoglobulina M
JE	Japońskie zapalenie mózgu, ang. <i>Japanese encephalitis</i>
KIDL	Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych
KZM	Kleszczowe Zapalenie Mózgu
LLPI	Odzież pokryta permetryną ang. <i>Long-lasting permethrin-impregnated</i>

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NaTHNaC	ang. <i>National Travel Health Network and Centre</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i>
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIPH	ang. <i>Norwegian Institute of Public Health</i>
NIZP PZH-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy
NT	Test neutralizacji, ang. <i>Neutralization Test</i>
OR	Iloraz szans, ang. odds ratio
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PEICHW	ang. <i>Prince Edward Island Canada Health and Wellness</i>
PHS	ang. <i>Public Health Scotland</i>
PIS	Państwowa Inspekcja Sanitarna
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PTEiLChZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
PZ	Program Zdrowotny
QALY	Rok życia skorygowany o jakość ang. <i>quality-adjusted life year</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne ang. <i>randomized controlled trial</i>
RNA	Kwas rybonukleinowy, ang. <i>ribonucleic acid</i>
SPGE	Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów
TBE	Kleszczowe zapalenie mózgu, ang. <i>Tick-borne encephalitis</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i>
WNV	Wirus Zachodniego Nilu, ang. <i>West Nile Virus</i>
YF	Żółta febra ang. <i>Yellow Fever</i>

Spis treści

1. Problem decyzyjny	12
2. Problem zdrowotny	13
2.1. Opis jednostki chorobowej.....	13
2.2. Wskaźniki epidemiologiczne.....	14
2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	18
3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania.....	19
3.1. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
3.2. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach	33
3.3. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4)	37
4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu	38
5. Opinie ekspertów klinicznych	72
6. Analiza kliniczna.....	84
6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych.....	84
6.2. Ocena jakości włączonych badań wtórnych	84
6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	86
6.3.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy skuteczności	86
6.3.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa	160
6.3.3. Przegląd analiz ekonomicznych	169
6.4. Ograniczenia analizy klinicznej.....	175
7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego	176
8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym	178
9. Uzasadnienie dla modelowego rozwiązania	186
10. Piśmiennictwo	188
11. Załączniki	193

1. Problem decyzyjny

<Opisać historię zlecenia, ew. korespondencję ze zlecniodawcą lub opisać szczegółowo wynik weryfikacji założeń zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej >

Zgodnie z art. 48aa. 1. Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z własnej inicjatywy lub z inicjatywy Ministra właściwego do spraw zdrowia, dokonuje okresowej weryfikacji założeń zgromadzonych projektów PPZ i na podstawie wskazanej weryfikacji przygotowuje raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Zgodnie z art. 48aa ust. 6 Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić Prezesowi Agencji opracowanie i wydanie rekomendacji, o której mowa w ust. 5, dotyczącej danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Niniejsze opracowanie stanowi inicjatywę własną AOTMiT zgodnie z art. 48aa ust. 1. Ustawy.

Agencja do dnia 15.06.2022 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 9 opinii dotyczących PZ (program zdrowotny)/PPZ z zakresu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu, w tym 6 opinii warunkowo pozytywnych oraz 3 opinie negatywne. Najczęściej stosowanymi interwencjami w zakresie profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu w analizowanych PZ/PPZ, były: szczepienia przeciwko KZM (100%) i działania edukacyjne (90%). W odniesieniu do interwencji edukacyjnych w analizowanych projektach, ich opis obejmował w głównej mierze podstawowe czynniki ryzyka i metody profilaktyczne. Edukacja realizowana była głównie w formie kampanii, akcji, szkoleń, spotkań, prelekcji bądź poprzez wykorzystanie materiałów edukacyjnych (plakatów, stron internetowych, ulotek edukacyjnych). Populacją docelową w nadsyłanych projektach programów były głównie osoby z grupy ryzyka KZM, bez wyznaczania granicy wieku tj.: członkowie OSP (22%), pracownicy rolni (11%), osoby zamieszkujące gospodarstwa rolne ubezpieczone w KRUS (11%), personel medyczny (11%), pracownicy obszarów leśnictwa, łowiectwa, rybołówstwa (22%), pracownicy Parków Narodowych oraz Krajobrazowych, przewodnicy turystyczni, miłośnicy przyrody, osoby podejmujące aktywność na świeżym powietrzu, osoby przebywające na terenach leśnych (11%), osoby wcześniej nieszczepione (22%).

2. Problem zdrowotny

<Opis problemu zdrowotnego, którego dotyczy Raport, w tym znaczenie dla sytuacji zdrowotnej społeczeństwa, czynniki ryzyka, etiologia, objawy, najważniejsze informacje na temat leczenia i diagnostyki>

2.1. Opis jednostki chorobowej

Opis jednostki chorobowej

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM, ang. *Tick-borne encephalitis* – TBE, łac. *Encephalitis ixodica*) (ICD-10: A84 – wirusowe zapalenie mózgu przenoszone przez kleszcze)¹.

KZM jest chorobą odzwierzęcą z obrazem klinicznym odpowiadającym aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu. Rozpoznanie choroby wymaga potwierdzenia laboratoryjnego z uwagi na brak objawów odróżniających kleszczowe zapalenie mózgu od innych wirusowych neuroinfekcji². Należy wskazać, że KZM może wywołać szerokie spektrum objawów, natomiast w Polsce nadzorem epidemiologicznym objęte są zachorowania przebiegające z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.

Etiologia i patogeneza³

Czynnikiem etiologicznym wywołującym chorobę jest wirus środkowoeuropejskiego zapalenia mózgu z rodziny *Flaviviridae* (genom stanowi pojedyncza nić RNA).

Rezerwuarem wirusa są małe gryzonie oraz kleszcze. Do zakażenia ludzi w rejonach endemicznych dochodzi zazwyczaj na skutek ukłucia przez zakażonego kleszcza. Rzadko natomiast zakażenie następuje drogą pokarmową w wyniku spożycia niepasteryzowanego/nieprzegotowanego mleka zakażonych zwierząt. Po ukłuciu przez zakażonego kleszcza wirusy namnażają się w skórze i okolicznych węzłach chłonnych, a następnie dostają się do krwi, co powoduje zakażenia komórek pozostałych narządów. Dzięki aktywności układu immunologicznego, u większości pacjentów dochodzi do pełnej eliminacji wirusów. Jednakże u niektórych zakażonych osób pojawia się wtórna wiremia, podczas której wirusy przedostają się do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych mózgu, a następnie neuronów i komórek glejowych. Okres wylegania choroby wynosi 7-14 dni, choroba nie przenosi się między ludźmi. Do czynników ryzyka zakażenia zalicza się długotrwałe przebywanie lub praca na terenach leśnych oraz spożywanie surowego mleka zwierząt hodowanych na terenach endemicznego występowania choroby.

Obraz kliniczny⁴

Kleszczowe zapalenie mózgu ma przebieg dwufazowy (faza zwiastunowa oraz faza neuroinfekcji).

Faza zwiastunowa utrzymuje się w okresie do 7 dni, występują w niej objawy grypopodobne (gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, zapalenie górnych dróg oddechowych) oraz nudności, wymioty, biegunka. Po tej fazie u większości chorych dochodzi do samoistnego wyleczenia.

W fazie neuroinfekcji po kilku dniach stosunkowo dobrego samopoczucia, pojawiają się objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w postaci:

- zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,
- zapalenia mózgu,
- zapalenia mózgu i mózdzka,
- zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego.

¹ World Health Organization (2019). ICD-10 Version: 2019. Pozyskano z: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/A84>, dostęp z 13.12.2021

² Riccardi N., Antonello R. M., Luzzati R., et al. (2019). Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur. J. Intern. Med.* 62: 1-6

³ Gajewski P., Szczekliki A. (2021). Interna Szczeklika. Medycyna praktyczna, Kraków, s. 2436-2437

⁴ Ibidem.

Rozpoznanie⁵

W celu identyfikacji czynnika etiologicznego przeprowadza się badanie serologiczne: swoiste przeciwciała klasy IgM wykrywane w surowicy metodą ELISA. Oznaczenie można wykonać dodatkowo z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Rokowanie⁶

U większości chorych rokowanie jest dobre, a objawy ustępują całkowicie. Należy wskazać, że u chorych na zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego mogą utrzymywać się zaburzenia czucia, niedowłady, upośledzenie pamięci i koncentracji.

Leczenie⁷

Nie istnieje metoda leczenia przyczynowego KZM. Pacjentów z podejrzeniem tej choroby leczy się objawowo, analogicznie do innych wirusowych zapaleń OUN. Izolacja chorych na KZM nie jest wymagana.

Profilaktyka

W ramach działań skierowanych na zapobieganie chorobie wyróżnia się szczepienia ochronne. Na podstawie informacji zawartych w Rejestrze Produktów Leczniczych⁸ oraz Europejskiej Agencji Leków⁹, obecnie w Polsce zarejestrowane są 4 szczepionki przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu.

Nieswoiste metody ochrony przed kleszczami obejmują¹⁰:

- szczelne osłonięcie skóry podczas pobytu na terenach łąkowo-leśnych,
- stosowanie tzw. repelentów (środki odstraszające kleszcze, najlepiej z DEET) lub permetryny,
- dokładna kontrola całej skóry po powrocie z terenów łąkowo-leśnych (szczególnie pachwiny, pachy, za małżowinami usznymi, fałdy skórne),
- jak najszybsze usunięcie kleszcza przy pomocy specjalnych haczyków, lassem lub wąskich szczypczyków (jeśli w skórze pozostanie część głowowa kleszcza wskazana jest dezynfekcja),
- ochrona zwierząt domowych (repelenty dla zwierząt, kontrola skóry zwierzęcia, usunięcie kleszcza).

Zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu podlegają obowiązkowi zgłoszenia do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego – Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. 2021 poz. 2069 z późn. zm.).

2.2. Wskaźniki epidemiologiczne

<Wskaźniki zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określone na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, zalecane – w odniesieniu do obszaru, którego problem dotyczy; opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

Zgodnie z mapami potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026 wskazano, że województwo warmińsko-mazurskie jest wysoce endemiczne dla chorób przenoszonych przez kleszcze. Wskaźnik zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu w omawianym województwie wyniósł 0,63/100 tys., przy wartości wskaźnika zapadalności dla całego kraju na poziomie 0,16/100 tys. Rekomendowanym kierunkiem działań według map potrzeb zdrowotnych jest zwiększenie dostępności do poradni chorób zakaźnych z uwagi na wysoką zachorowalność oraz niewystarczającą dostępność do poradni chorób zakaźnych¹¹.

⁵ Ibidem.

⁶ Ibidem.

⁷ Ibidem.

⁸ Rejestry Medyczne (2022). Rejestr Produktów Leczniczych. Pozyskano z: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp z 21.04.2022

⁹ European Medicines Agency (2021). Europejska Agencja Leków. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z 21.04.2022

¹⁰ Gajewski P., Szczekliki A. (2021). Interna Szczeklika. Medycyna praktyczna, Kraków, s. 2436-2437

¹¹ Ministerstwo Zdrowia (2021) Mapy potrzeb zdrowotnych 2022-2026. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf, dostęp z 21.04.2022

Według danych zawartych w informatorze o terminach leczenia, w województwie warmińsko-mazurskim funkcjonuje 9 poradni chorób zakaźnych¹².

Zgodnie z danymi pozyskanymi w ramach raportów NIZP PZH-PIB, na przestrzeni lat 2019-2020 odnotowano łącznie 423 przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. W przypadku ogólnopolskiej zapadalności na KZM, wartości omawianego wskaźnika utrzymywały się na stosunkowo niskim poziomie, zarówno w roku 2020 (0,41/100 tys.), jak i 2019 (0,69/100 tys.). W odniesieniu do podziału na województwa, dla roku 2020, najwyższe wartości zapadalności odnotowano w województwie podlaskim, na poziomie 6,63/100 tys. Najniższe wartości natomiast odnotowano w województwie lubuskim, podkarpackim, śląskim, wielkopolskim oraz zachodniopomorskim – na terenach tych KZM praktycznie nie występuje. Należy także zaznaczyć fakt, że w przypadku pozostałych województw uzyskiwane wartości zapadalności utrzymują się na skrajnie niskim poziomie, nie przekraczając 1/100 tys. przypadków. Wyjątkiem pozostaje tu województwo warmińsko-mazurskie, gdzie zapadalność osiągnęła wartość 2,11/100 tys. Wszystkie wskazane przypadki KZM zostały także poddane hospitalizacji (Tabela 1)¹³.

Tabela 1. Liczba zachorowań oraz zapadalność na kleszczowe zapalenie mózgu w roku 2020 z uwzględnieniem miejsca zamieszkania

Województwo		Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność (na 100 tys.)
		I	II	III	IV		
Polska	2019	21	41	104	99	265	0,69
	2020	12	22	98	26	158	0,41
Dolnośląskie		4	–	4	–	8	0,28
Kujawsko-Pomorskie		–	–	1	–	1	0,05
Lubelskie		1	1	2	2	6	0,29
Lubuskie		–	–	–	–	–	–
Łódzkie		1	–	1	–	2	0,08
Małopolskie		–	–	11	1	12	0,35
Mazowieckie		1	3	10	–	14	0,26
Opolskie		–	1	1	–	2	0,20
Podkarpackie		–	–	–	–	–	–
Podlaskie		5	15	44	14	78	6,63
Pomorskie		–	–	2	–	2	0,09
Śląskie		–	–	–	–	–	–
Świętokrzyskie		–	–	2	1	3	0,24
Warmińsko-Mazurskie		–	2	20	8	30	2,11
Wielkopolskie		–	–	–	–	–	–
Zachodniopomorskie		–	–	–	–	–	–

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2021a

¹² Informator o terminach leczenia (2021). Pozyskano z: <https://terminyleczenia.nfz.gov.pl/?search=true&Case=1&ServiceName=PORADNIA+CHOR%C3%93B+ZAKA%C5%B9NYC&State=14&Locality=&Provider=&Place=&Street=>, dostęp z 21.04.2022

¹³ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (2021). Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Pozyskano z: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01, dostęp z 21.04.2022

Dodatkowo, w ramach omawianego dokumentu zaprezentowano zestawienie zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu na przestrzeni lat 2006-2020. Zgodnie z przedstawioną ryciną, zapadalność jest dość zróżnicowana i charakteryzuje się naprzemiennym wzrostem i spadkiem wartości omawianego wskaźnika. Natomiast w roku 2020, zapadalność przyjęła najniższe wartości od 4 lat (Rycina 1)¹⁴.



Rycina 1. Wartości wskaźnika zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu dla całego kraju w latach 2006-2020

Źródło: NIZP PZH-PIB 2021a

W przypadku opracowania przygotowanego przez NIZP PZH-PIB, określono liczbę wykonanych szczepień przeciwko KZM w roku 2020. Zgodnie z zaprezentowanymi informacjami, największą liczbę szczepień w omawianym zakresie zrealizowano w województwie mazowieckim (14 324), najmniej natomiast w województwie lubuskim (788). Istotnym pozostaje także fakt, że stosunkowo więcej szczepień realizowanych jest wśród osób między 0 a 19 r.ż. W całym kraju zrealizowano łącznie ponad 58 tys. świadczeń tego typu (Tabela 2)¹⁵.

Tabela 2. Liczba szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu w 2020 roku z uwzględnieniem miejsca zamieszkania

Województwo	Wiek w latach		
	0-19	>20	Łącznie
Dolnośląskie	3 298	3 289	6 587
Kujawsko-Pomorskie	1 600	1 552	3 152
Lubelskie	731	844	1 575
Lubuskie	384	404	788
Łódzkie	1 302	1 086	2 388
Małopolskie	3 350	2 245	5 595
Mazowieckie	8 972	5 352	14 324
Opolskie	456	729	1 185
Podkarpackie	387	680	1 067
Podlaskie	1 609	2 348	3 957

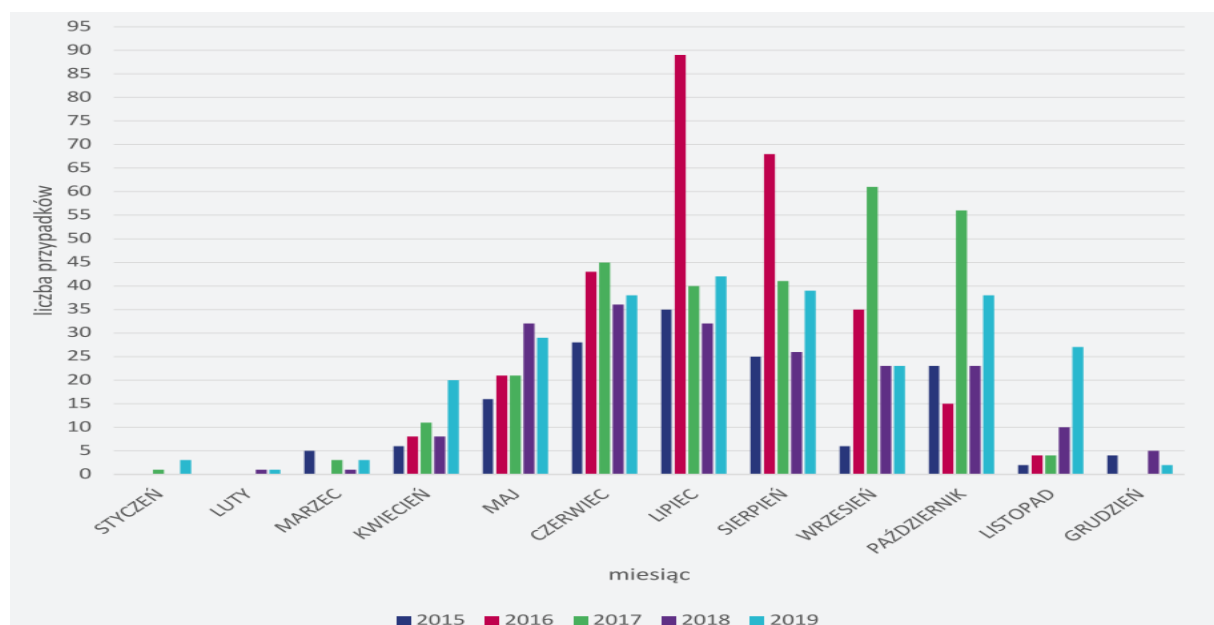
¹⁴ Ibidem.

¹⁵ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (2021). Szczepienia ochronne w Polsce. Pozyskano z: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01, dostęp z 21.04.2022

Pomorskie	1 315	1 285	2 600
Śląskie	2 072	1 499	3 571
Świętokrzyskie	595	532	1 127
Warmińsko-Mazurskie	1 243	2 224	3 467
Wielkopolskie	2 828	2 046	4 874
Zachodniopomorskie	746	1 116	1 862
Polska	30 888	27 231	58 119

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2021b

NIZP PZH-PIB podaje także dodatkowe informacje odnoszące się do liczby przypadków KZM, w latach 2015-2019, w poszczególnych miesiącach. W zestawieniu z poprzednimi rocznikami, należy zauważyć, że na przestrzeni omawianego okresu doszło do zdecydowanej redukcji liczby zachorowań na KZM. Dodatkowo, począwszy od roku 2018, dochodzi do wydłużenia okresu zwiększonej zachorowalności na omawianą jednostkę chorobową. Szczególnie widoczne jest to w roku 2019, kiedy to okres ten wydłużył się do 8 miesięcy (kwiecień-listopad). Szczyt w zachorowalności na KZM natomiast, przypada na okres od czerwca do sierpnia, choć obserwowalny jest także nagły skok w październiku (Rycina 2). Autorzy zwracają w tym przypadku uwagę, że zmiana w liczbie i poziomie aktywności kleszczy jest bezpośrednio związana ze zmianami klimatycznymi. Dotyczy to w szczególności ogólnego wzrostu temperatury powietrza oraz ilości opadów atmosferycznych. Biorąc pod uwagę fakt podatność kleszczy na wysychanie, tereny gdzie wilgotność powietrza wynosi poniżej 80%, są mniej zasiedlone przez te pasożyty – samice nie składają jaj, a w już złożonych nie zachodzą dalsze procesy embryonalne. Tym samym dochodzi także do wydłużenia czasu aktywności kleszczy na miesiące późno jesienne¹⁶.



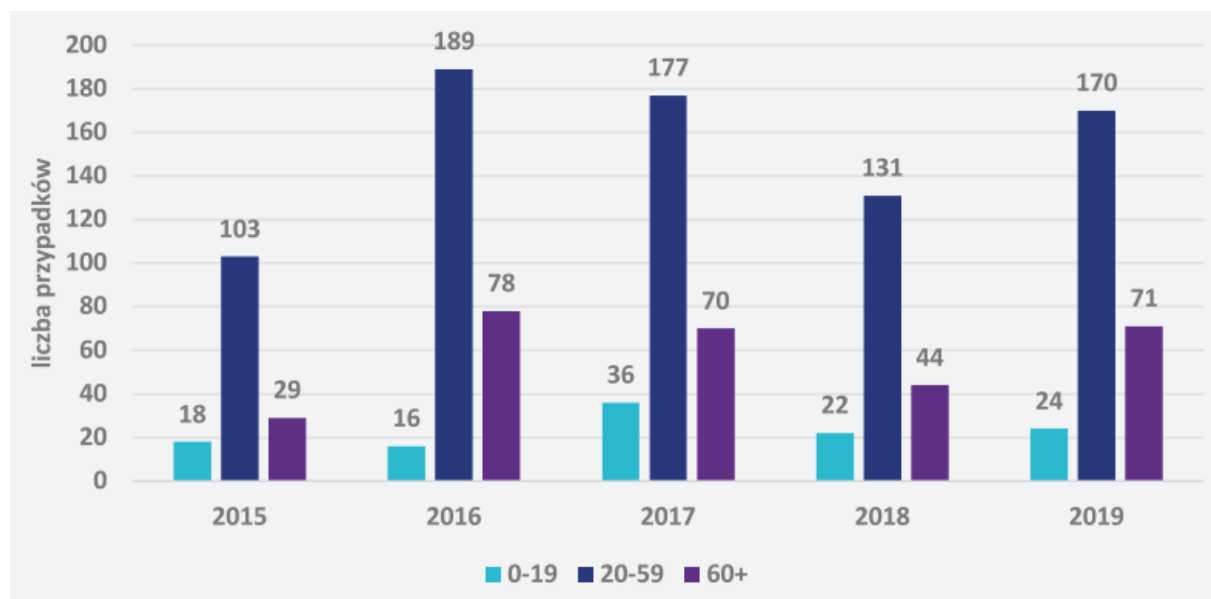
Rycina 2. Liczba przypadków kleszczowego zapalenia mózgu w latach 2015-2019 w poszczególnych miesiącach

Źródło: NIZP PZH-PIB 2021c

Odnaleziono także dane odnoszące się do dystrybucji liczby przypadków KZM na poszczególne grupy wiekowe. Zgodnie z zaprezentowaną ryciną, pomimo zróżnicowanej liczby przypadków na przestrzeni lat 2015-2019, struktura zachorowalności pozostaje niezmienną. Największą liczbę przypadków

¹⁶ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (2021). Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce i na świecie. Ocena sytuacji epidemiologicznej KZM w Polsce w latach 2015-2019 w oparciu o dane pochodzące z nadzoru epidemiologicznego. Pozyskano z: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/KleszczoweZapalenieMozgu-raport-PZH_2021.pdf?fbclid=IwAR1TQfJ5c_Ko1JZcYGnqYVfdPrj3RLYbXolgrdmfoYHkuAzrdwJe5kr2A, dostęp z 21.04.2022

kleszczowego zapalenia mózgu, w roku 2019, odnotowano w grupie wiekowej 20-59. Najmniej przypadków z kolei odnotowano wśród młodszych osób między 0 a 19 r.ż. (Rycina 3)¹⁷.



Rycina 3. Liczba przypadków kleszczowego zapalenia mózgu w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2015-2016

Źródło: NIZP PZH-PIB 2021c

Dodatkowo zgodnie z zaprezentowanymi w raporcie informacjami, w 2019 r. zgłoszono 3 przypadki zgonów z powodu KZM, co przełożyło się na 1,13% udział zgonów w ogólnej liczbie odnotowanych przypadków KZM w Polsce¹⁸.

2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ☐ ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ☐ ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- ☒ zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- ☐ poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uwagi

<Przedstawić przewidywane skutki wdrożenia programu w zależności od rodzaju programu: prewencyjny – przewidywany stopień uniknięcia zachorowania/pogorszenia stanu zdrowia; przesiewowy – przewidywane korzyści wczesnego wykrycia choroby; leczniczy – znaczenie podjęcia leczenia; poprawiający jakość życia – znaczenie poprawy jakości życia>

¹⁷ Ibidem.

¹⁸ Ibidem.

3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania

<Opisać obecną sytuację w Polsce tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnopolskich programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą. Przedstawić dostępne informacje, zwłaszcza nt. finansowania zagranicą technologii medycznych wykorzystywanych w danym problemie zdrowotnym w zakresie określonej interwencji i obecnego postępowania w danym kraju w określonym problemie zdrowotnym, jeśli dotyczy>

3.1. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Świadczenia gwarantowane

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. 2016 poz. 357 z późn. zm.)¹⁹ aktualnie dostępne są świadczenia gwarantowane w analizowanej tematyce przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych w kierunku wykrycia wirusa kleszczowego zapalenia mózgu

Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń
F84	Wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBE) IgG (anty-TBE virus IgG)	Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych
F85	Wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBE) IgM (anty-TBE virus IgM)	
F86	Wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBE) IgG/ IgM (anty-TBE virus IgG/ IgM)	

Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.)

Główny Inspektor Sanitarny co roku ogłasza w formie komunikatu Program Szczepień Ochronnych (PSO), który uwzględnia wskazania do wykonania szczepień (obowiązkowych i zalecanych) oraz ich schematu. Obecnie w Polsce profilaktyka w postaci szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu jest realizowana wyłącznie poprzez szczepienia dobrowolne (zalecane). Zgodnie z PSO na 2022 rok, szczepienia przeciw KZM zalecane są osobom przebywającym na terenach o nasilonym występowaniu tej choroby, w szczególności osobom:

- zatrudnionym przy eksploatacji lasu, stacjonującemu wojsku, funkcjonariuszom straży pożarnej i granicznej, rolnikom, młodzieży odbywającej staże i praktyki zawodowe,
- szczególnie często podejmującym aktywność fizyczną poza pomieszczeniami (np. biegacze, spacerowicze, grzybiarze, właściciele psów, myśliwi, rodziny z małymi dziećmi) i innym osobom podejmującym aktywność na świeżym powietrzu, w szczególności turystom i uczestnikom obozów i kolonii²⁰.

W uwagach wskazano, że w powyższych grupach liczba dawek oraz schemat szczepień powinny być zgodne ze wskazaniami producenta danego preparatu (podane domięśniowo lub podskórnie)²¹.

Koszt zakupu szczepionki (w ramach szczepień zalecanych) ponosi osoba poddająca się szczepieniu, natomiast badania kwalifikacyjne oraz wykonanie szczepienia finansowane są przez Narodowy

¹⁹ Ministerstwo Zdrowia (2016). Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357>, dostęp z 21.04.2022

²⁰ Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2021). Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia z dnia 28 października 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/85/akt.pdf, dostęp z 21.04.2022

²¹ Ibidem.

Fundusz Zdrowia (NFZ), o ile placówka, do której zgłosił się pacjent, zawarła odpowiednią umowę z NFZ i jeżeli pacjent posiada uprawnienia z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego²².

Zgodnie z ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. 2021 poz. 2069 z późn. zm.), badania kwalifikacyjne może przeprowadzić lekarz POZ lub lekarz o innej specjalizacji. Po wykonanym lekarskim badaniu kwalifikacyjnym, lekarz wydaje zaświadczenie ze wskazaniem daty i godziny przeprowadzonego badania. W przypadku przeprowadzenia szczepienia u pacjenta, może ono zostać wykonane przez lekarza, felczera, pielęgniarkę, położną, higienistkę szkolną lub przez osobę posiadającą kwalifikacje z zakresu szczepień ochronnych. Ponadto zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu podlegają ustawowemu obowiązkowi zgłoszenia²³.

Na podstawie Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 3 stycznia 2012 r. w sprawie wykazu rodzajów czynności zawodowych oraz zalecanych szczepień ochronnych wymaganych u pracowników, funkcjonariuszy, żołnierzy lub podwładnych podejmujących pracę, zatrudnionych lub wyznaczonych do wykonywania tych czynności (Dz. U. 2012 poz. 40), pracodawca, zatrudniający pracownika przy czynnościach wykonywanych na obszarach endemicznego występowania zachorowań na KZM, jest zobowiązany do zapewnienia oraz pokrycia kosztów zakupu i przeprowadzenia szczepienia p/KZM. Do tych czynności należą zadania bezpośrednio związane z uprawą roślin lub hodowlą zwierząt oraz wykonywane w kompleksach leśnych i na terenach zadrzewionych. Ponadto czynności podejmowane w trakcie pełnienia służby lub wykonywania pracy w urzędach, jednostkach podległych i nadzorowanych przez Ministra Obrony Narodowej, ministra właściwego do spraw wewnętrznych, ministra właściwego do spraw zagranicznych, Ministra Sprawiedliwości oraz Szefa Służby Celnej, przy wykonywaniu których osoby je wykonujące są narażone na działanie biologicznego czynnika chorobotwórczego mogącego wywołać chorobę zakaźną – również podlegają obowiązkowi zapewnienia nie tylko szczepień ochronnych p/KZM, ale też pozostałych szczepień, odpowiadającym zagrożeniom na terenach wykonywanej pracy²⁴.

Na podstawie informacji zawartych w Rejestrze Produktów Leczniczych²⁵ oraz Europejskiej Agencji Leków²⁶, obecnie w Polsce zarejestrowane są 4 szczepionki (dwóch producentów) przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu z bezterminowym pozwoleniem dopuszczenia do obrotu:

- Encepur K – od 1 r.ż. do 11 lat (Tabela 4),
- FSME-IMMUN 0,25 ml Junior – od 1 roku do 15 lat (Tabela 5),
- Encepur Adults – młodzież od 12 lat i dorośli (Tabela 6),
- FSME-IMMUN 0,5 ml – młodzież od 16 lat i dorośli (Tabela 7).

Tabela 4. Charakterystyka Encepur K

Nazwa produktu leczniczego, postać i dawka	Encepur K, zawiesina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu, inaktywowana Dawka dla dzieci (0,25 ml zawiesiny)
Kod ATC	J07BA01
Substancja czynna	1 dawka (0,25 ml zawiesiny) zawiera:

²² Marszałek Sejmu (2021). Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. (Dz. U. 2021 poz. 2069 z późn. zm.). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001845>, dostęp z 21.04.2022

²³ Ibidem.

²⁴ Rada Ministrów (2012). Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 3 stycznia 2012 r. w sprawie wykazu rodzajów czynności zawodowych oraz zalecanych szczepień ochronnych wymaganych u pracowników, funkcjonariuszy, żołnierzy lub podwładnych podejmujących pracę, zatrudnionych lub wyznaczonych do wykonywania tych czynności (Dz. U. 2012 poz. 40). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000040>, dostęp z 03.06.2022

²⁵ Rejestry Medyczne (2022). Rejestr Produktów Leczniczych. Pozyskano z: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp z 21.04.2022

²⁶ European Medicines Agency (2021). Europejska Agencja Leków. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z 21.04.2022

	wirus kleszczowego zapalenia mózgu, szczep K23^{1,2} inaktywowany – 0,75 mikrograma ¹ namnożony w fibroblastach kurzych ² adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu (0,15-0,2 mg Al³⁺)																					
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> Dzieci w wieku od ukończenia 1. roku życia do 11 lat włącznie otrzymują taką samą dawkę 0,25 ml szczepionki. <u>Szczepienie podstawowe</u> Zaleca się przeprowadzenie cyklu szczepienia podstawowego złożonego z trzech dawek w chłodniejszych miesiącach roku w celu zapewnienia odporności w okresie zwiększonego ryzyka (wiosna/lato). Szczepionka Encepur K może być podana zgodnie z następującymi schematami szczepienia: <table><tr><th>Dawka</th><th>Schemat szczepienia klasyczny</th><th>Schemat szczepienia szybki</th></tr><tr><td>1. dawka</td><td>Dzień 0.</td><td>Dzień 0.</td></tr><tr><td>2. dawka</td><td>14 dni do 3 miesięcy po podaniu 1. dawki*</td><td>Dzień 7.</td></tr><tr><td>3. dawka</td><td>9 do 12 miesięcy po podaniu 2. dawki</td><td>Dzień 21.</td></tr></table> * podanie drugiej dawki 14 dni po pierwszej dawce określane jest jako przyspieszony schemat klasyczny, a podanie w okresie 1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce określane jest jako schemat klasyczny. Szczepienie według schematu klasycznego jest zalecane w przypadku stałego ryzyka zakażenia. Szczepienie według schematu szybkiego zalecane jest w przypadku konieczności uzyskania szybkiego uodpornienia. Serokonwersji można oczekiwać najwcześniej 14 dni po podaniu drugiej dawki. Po ukończeniu podstawowego cyklu szczepienia, przeciwciała utrzymują się przez co najmniej 12 do 18 miesięcy (po szybkim cyklu szczepienia) lub co najmniej 3 lata (schemat klasyczny), a po tym czasie zaleca się podanie dawki przypominającej. <u>Szczepienie przypominające:</u> Po pełnym cyklu szczepienia, wykonanym według jednego z dwóch zalecanych schematów, jedna dawka (0,25 ml) szczepionki Encepur K wystarcza do podtrzymania odporności. Dawki przypominające należy podawać w następujący sposób: <table><tr><th>Dawka przypominająca</th><th>Schemat szczepienia klasyczny</th><th>Schemat szczepienia szybki</th></tr><tr><td>Pierwsza dawka przypominająca</td><td>3 lata po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego</td><td>12-18 po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego</td></tr><tr><td>Druga dawka przypominająca</td><td colspan="2">Co 5 lat, licząc od podania pierwszej dawki przypominającej</td></tr></table> U osób w wieku 12 lat i starszych należy stosować szczepionkę przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu dla młodzieży i dorosłych (np. Encepur Adults). Zgodnie z oficjalnymi rekomendacjami WHO, szczepionkę Encepur K można zastosować jako dawkę przypominającą po ukończeniu podstawowego 3-dawkowego cyklu szczepienia przy użyciu innej szczepionki przeciw kleszczowemu	Dawka	Schemat szczepienia klasyczny	Schemat szczepienia szybki	1. dawka	Dzień 0.	Dzień 0.	2. dawka	14 dni do 3 miesięcy po podaniu 1. dawki*	Dzień 7.	3. dawka	9 do 12 miesięcy po podaniu 2. dawki	Dzień 21.	Dawka przypominająca	Schemat szczepienia klasyczny	Schemat szczepienia szybki	Pierwsza dawka przypominająca	3 lata po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego	12-18 po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego	Druga dawka przypominająca	Co 5 lat, licząc od podania pierwszej dawki przypominającej	
Dawka	Schemat szczepienia klasyczny	Schemat szczepienia szybki																				
1. dawka	Dzień 0.	Dzień 0.																				
2. dawka	14 dni do 3 miesięcy po podaniu 1. dawki*	Dzień 7.																				
3. dawka	9 do 12 miesięcy po podaniu 2. dawki	Dzień 21.																				
Dawka przypominająca	Schemat szczepienia klasyczny	Schemat szczepienia szybki																				
Pierwsza dawka przypominająca	3 lata po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego	12-18 po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego																				
Druga dawka przypominająca	Co 5 lat, licząc od podania pierwszej dawki przypominającej																					

	zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu zawierające wirusa namnażanego na hodowli komórkowej (ang. <i>anti-TBE cell culture vaccine</i>).																																																																								
Sposób podania	Szczepionkę należy przed użyciem dokładnie wstrząsnąć. Szczepionkę podaje się domięśniowo, najlepiej w mięsień naramienny lub przednio-boczną część uda (zależnie od masy mięśniowej). W uzasadnionych przypadkach (np. u pacjentów ze skazą krwotoczną), szczepionka Encepur K może być podana podskórnie. Szczepionki nie wolno podawać donaczyniowo. Całkowitą ochronę można uzyskać tylko po zakończeniu pełnego cyklu szczepienia.																																																																								
Mechanizm działania na podstawie ChPL	W badaniach klinicznych użyto zwalidowanego testu neutralizacji (NT, ang. <i>Neutralization Test</i>), gdzie wartość NT >2 była wskaźnikiem seropozytywności, a wartość NT ≥10 wyznaczono jako najbardziej konserwatywny próg dla poziomu przeciwciał, który może być uznany za istotny klinicznie. <u>Szczepienie podstawowe</u> Dotychczas przeprowadzono łącznie 9 badań klinicznych od I fazy do IV fazy, z udziałem około 3 200 dzieci, zaprojektowanych do oceny immunogenności i/albo bezpieczeństwa stosowania szczepionki Encepur K według różnych schematów szczepienia podstawowego i przypominającego. Odsetek dzieci z uzyskanymi mianami przeciwciał TBE NT ≥10 oraz odpowiednimi średnimi geometrycznymi (GMT) wskazano w tabeli poniżej: <table><tr><th colspan="2">Schemat klasyczny</th><th colspan="2">Schemat klasyczny przyspieszony*</th><th colspan="2">Schemat szybki</th></tr><tr><th>NT ≥10</th><th>NT GMT</th><th>NT ≥10</th><th>NT GMT</th><th>NT ≥10</th><th>NT GMT</th></tr><tr><td colspan="6">2 tygodnie po 2. dawce</td></tr><tr><td>98%</td><td>72</td><td>91%</td><td>25</td><td colspan="2">Nie badano</td></tr><tr><td colspan="6">3 tygodnie po 3. dawce</td></tr><tr><td>100%</td><td>3 672</td><td>100%</td><td>3 335</td><td>99%</td><td>57</td></tr></table> * schemat klasyczny przyspieszony jest zgodny ze schematem klasycznym, ale druga dawka szczepionki podawana jest 14 dni po pierwszej. <u>Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej</u> Dane dotyczące utrzymywania się przeciwciał u dzieci zaprezentowano w tabeli poniżej: <table><tr><th colspan="2">Schemat klasyczny</th><th colspan="2">Schemat klasyczny przyspieszony*</th><th colspan="2">Schemat szybki</th></tr><tr><th>NT ≥10</th><th>NT GMT</th><th>NT ≥10</th><th>NT GMT</th><th>NT ≥10</th><th>NT GMT</th></tr><tr><td colspan="4">3 lata po ukończeniu podstawowego schematu szczepienia</td><td colspan="2">3 lata po pierwszym szczepieniu przypominającym</td></tr><tr><td>98%</td><td>72</td><td>91%</td><td>25</td><td colspan="2">Nie badano</td></tr><tr><td colspan="4">5 lat po ukończeniu podstawowego schematu szczepienia</td><td colspan="2">5 lat po pierwszym szczepieniu przypominającym</td></tr><tr><td>100%</td><td>3 672</td><td>100%</td><td>3 335</td><td>99%</td><td>57</td></tr></table> * schemat klasyczny przyspieszony jest zgodny ze schematem klasycznym, ale druga dawka szczepionki podawana jest 14 dni po pierwszej. Dane z publikacji dotyczące osób, które ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego wskazują, że szczepionka Encepur indukuje również wytwarzanie	Schemat klasyczny		Schemat klasyczny przyspieszony*		Schemat szybki		NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	2 tygodnie po 2. dawce						98%	72	91%	25	Nie badano		3 tygodnie po 3. dawce						100%	3 672	100%	3 335	99%	57	Schemat klasyczny		Schemat klasyczny przyspieszony*		Schemat szybki		NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	3 lata po ukończeniu podstawowego schematu szczepienia				3 lata po pierwszym szczepieniu przypominającym		98%	72	91%	25	Nie badano		5 lat po ukończeniu podstawowego schematu szczepienia				5 lat po pierwszym szczepieniu przypominającym		100%	3 672	100%	3 335	99%	57
Schemat klasyczny		Schemat klasyczny przyspieszony*		Schemat szybki																																																																					
NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT																																																																				
2 tygodnie po 2. dawce																																																																									
98%	72	91%	25	Nie badano																																																																					
3 tygodnie po 3. dawce																																																																									
100%	3 672	100%	3 335	99%	57																																																																				
Schemat klasyczny		Schemat klasyczny przyspieszony*		Schemat szybki																																																																					
NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT																																																																				
3 lata po ukończeniu podstawowego schematu szczepienia				3 lata po pierwszym szczepieniu przypominającym																																																																					
98%	72	91%	25	Nie badano																																																																					
5 lat po ukończeniu podstawowego schematu szczepienia				5 lat po pierwszym szczepieniu przypominającym																																																																					
100%	3 672	100%	3 335	99%	57																																																																				

	przeciwciał przeciw niektórym dalekowschodnim izolatom wirusa kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czynne uodpornienie przeciw kleszczowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (KZM) dzieci powyżej pierwszego roku życia. W przypadku dzieci poniżej 2 r.ż., szczepienie należy przeprowadzić po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. U osób w wieku 12 lat i starszych stosuje się szczepionkę dla dorosłych. Wskazaniami do szczepienia objęte są dzieci przebywające czasowo lub stale na terenach endemicznych kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia: 9586 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.09.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.03.2014 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Encepur K

Tabela 5. Charakterystyka FSME-IMMUN 0,25 ml Junior

Nazwa produktu leczniczego, postać i dawka	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (cały wirus, inaktywowany)																		
Kod ATC	J07BA01																		
Substancja czynna	1 dawka (0,25 ml zawiesiny) zawiera: wirus kleszczowego zapalenia mózgu^{1,2} (szczep Neudörfl) – 1,2 mikrograma ¹ adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu (0,17 miligramu Al ³⁺) ² namnażany w fibroblastach zarodków kurzych (komórki CEF)																		
Dawkowanie	<u>Szczepienie podstawowe</u> Schemat szczepienia podstawowego jest taki sam dla wszystkich osób w wieku od 1 roku do 15 lat i składa się z trzech dawek FSME-IMMUN 0,25 ml Junior. Pierwszą i drugą dawkę należy podać w odstępach 1 do 3 miesięcy. Jeżeli konieczne jest szybkie uzyskanie odpowiedzi immunologicznej, drugą dawkę można podać po dwóch tygodniach po pierwszej dawce. W trakcie trwającego sezonu aktywności kleszczy spodziewana ochrona jest wystarczająca po pierwszych dwóch dawkach. Trzecią dawkę należy zastosować w okresie 5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki. Spodziewana ochrona po trzeciej dawce utrzymuje się przynajmniej 3 lata. W celu uzyskania odporności przed sezonem aktywności kleszczy, który rozpoczyna się wiosną, najkorzystniej jest podać pierwszą i drugą dawkę w miesiącach zimowych. Schemat szczepienia najlepiej zakończyć podaniem trzeciej dawki w tym samym sezonie lub najpóźniej przed rozpoczęciem następnego sezonu aktywności kleszczy. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Szczepienie podstawowe</th><th>Dawka</th><th>Standardowy schemat szczepienia</th><th>Przyspieszony schemat szczepienia</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pierwsza dawka</td><td>0,25 ml</td><td>Wybrana data</td><td>Wybrana data</td></tr> <tr> <td>Druga dawka</td><td>0,25 ml</td><td>1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce szczepionki</td><td>14 dni po pierwszej dawce szczepionki</td></tr> <tr> <td>Trzecia dawka</td><td>0,25 ml</td><td>5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki</td><td>5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki</td></tr> </tbody> </table>			Szczepienie podstawowe	Dawka	Standardowy schemat szczepienia	Przyspieszony schemat szczepienia	Pierwsza dawka	0,25 ml	Wybrana data	Wybrana data	Druga dawka	0,25 ml	1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce szczepionki	14 dni po pierwszej dawce szczepionki	Trzecia dawka	0,25 ml	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki
Szczepienie podstawowe	Dawka	Standardowy schemat szczepienia	Przyspieszony schemat szczepienia																
Pierwsza dawka	0,25 ml	Wybrana data	Wybrana data																
Druga dawka	0,25 ml	1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce szczepionki	14 dni po pierwszej dawce szczepionki																
Trzecia dawka	0,25 ml	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki																

	<u>Dawki przypominające</u> Pierwszą dawkę przypominającą należy podać 3 lata po trzeciej dawce. Kolejne dawki przypominające należy podawać co 5 lat od ostatniej dawki przypominającej. <table><tr><th>Dawka przypominająca</th><th>Dawka</th><th>Czas</th></tr><tr><td>Pierwsza dawka przypominająca</td><td>0,25 ml</td><td>3 lata po trzeciej dawce szczepionki</td></tr><tr><td>Druga dawka przypominająca</td><td>0,25 ml</td><td>Co 5 lat</td></tr></table> Wydłużenie odstępu pomiędzy którąkolwiek z dawek (ze schematu szczepienia podstawowego lub dawek przypominających) może spowodować niedostateczną ochronę przed zakażeniem u szczepionej osoby. Jednak w przypadku przerwania schematu dawkowania składającego się z co najmniej dwóch wcześniejszych szczepień wystarczy podać dawkę uzupełniającą w celu kontynuacji schematu szczepień. Brak jest danych dotyczących stosowania dawek uzupełniających u dzieci w wieku poniżej 6 lat. <u>Dzieci z osłabionym układem immunologicznym (w tym dzieci poddawane leczeniu immunosupresyjnemu)</u> Brak dostatecznych danych klinicznych, na podstawie których można byłoby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania. Jednakże można rozważyć oznaczenie przeciwciał po upływie 4 tygodni po drugiej dawce i zastosowanie dodatkowej dawki, jeżeli w tym czasie nie stwierdza się serokonwersji. To samo dotyczy każdej kolejnej dawki.	Dawka przypominająca	Dawka	Czas	Pierwsza dawka przypominająca	0,25 ml	3 lata po trzeciej dawce szczepionki	Druga dawka przypominająca	0,25 ml	Co 5 lat
Dawka przypominająca	Dawka	Czas								
Pierwsza dawka przypominająca	0,25 ml	3 lata po trzeciej dawce szczepionki								
Druga dawka przypominająca	0,25 ml	Co 5 lat								
Sposób podania	Szczepionkę należy stosować domięśniowo, wstrzykując w górną część ramienia (mięsień naramienny). U dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy lub u dziecka w innym wieku, w zależności od stanu rozwoju i odżywienia, szczepionkę wstrzykuje się domięśniowo w udo (mięsień obszerny boczny). W wyjątkowych przypadkach (u osób z zaburzeniami krzepnięcia lub przyjmujących profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe) szczepionkę można podawać podskórną. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego.									
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Działanie farmakodynamiczne produktu polega na indukcji wytwarzania swoistych przeciwciał przeciw wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) o dostatecznie wysokim mianie, aby zapewnić ochronę przed zakażeniem tym wirusem. Skuteczność poprzedniej generacji oraz obecnie stosowanej szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu określono w czasie wieloletnich obserwacji klinicznych całej populacji Austrii (od 1984 r.). W wyniku tych obserwacji obliczono, że ponad 98% dzieci zaszczepionych zostało uodpornionych po ukończeniu podstawowego schematu szczepień, tj. po 3 dawkach (dane dla okresu od 1994 do 2003 r.). Na podstawie obserwacji następczej całej populacji Austrii przeprowadzonej w latach od 2000 do 2006 r. obliczono, że wśród osób poddanych regularnemu szczepieniu, 99% pozostawało uodpornionych, bez znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami wiekowymi. Odsetek uodpornionych jest także co najmniej tak wysoki po dwóch pierwszych dawkach szczepionki w następstwie standardowego i przyspieszonego schematu szczepienia, tj. przed ukończeniem podstawowego cyklu szczepienia, przed trzecią dawką. U osób szczepionych nieregularnie stopień ochrony jest znacząco niższy. W badaniach klinicznych z zastosowaniem FSME-IMMUN 0,25 ml Junior seropozytywność była oceniana testem ELISA jako wartość >126 VIE j/ml lub miano NT ≥10. Sumaryczny wskaźnik seropozytywności oceniany testami ELISA i NT w 21. dniu po drugiej i trzeciej dawce szczepionki stosowanej według standardowego schematu został przedstawiony poniżej.									

	Schemat	ELISA²		NT²	
	Pacjenci w wieku 1-5 lat				
	Dawka	Druga	Trzecia	Druga	Trzecia
	Wskaźnik seropozytywności ¹ , % (n/N)	99,4 (501/504)	100,0 (493/493)	98,5 (196/199)	99,5 (193/194)
	Pacjenci w wieku 6-15 lat				
	Dawka	Druga	Trzecia	Druga	Trzecia
	Wskaźnik seropozytywności ¹ , % (n/N)	97,1 (496/511)	99,8 (505/506)	95,5 (274/287)	99,7 (289/290)
	¹ oceniany 21 dni po każdej dawce				
	² seropozytywność, punkt odcięcia: ELISA >126 VIE j/ml; NT ≥1:10				
	Najwyższe wartości wskaźnika seropozytywności oznaczane testami ELISA i NT uzyskano po podaniu trzeciej dawki. Dlatego też, szczepienie wykonane według podstawowego schematu szczepienia składającego się z trzech dawek, jest konieczne do uzyskania ochronnego poziomu przeciwciał u prawie wszystkich szczepionych. Pięć miesięcy po drugiej dawce szczepionki ponad 97% dzieci w wieku 1-5 lat oraz ponad 93% w wieku 6-15 lat wykazywało seropozytywność względem przeciwciał przeciw wirusowi KZM w obu testach, ELISA i NT. Wyniki badania obserwacyjnego, dotyczącego utrzymywania się przeciwciał przeciw wirusowi KZM, potwierdzają potrzebę podania pierwszej dawki przypominającej nie później niż 3 lata po zakończeniu podstawowego schematu uodparniania. Analiza odporności serologicznej do 58 miesięcy po pierwszej dawce przypominającej wykazała wysoki odsetek seropozytywności w teście NT we wszystkich podgrupach wiekowych: 96,6% u dzieci w wieku 1-2 lata, 100% u dzieci w wieku 3-6 lat i 98,1% u tych w wieku 7-15 lat, potwierdzając zachowanie pięcioletniego odstępu pomiędzy pierwszą a następną dawką przypominającą. Szczepienie FSME-IMMUN Junior indukuje powstanie statystycznie równoważnego poziomu przeciwciał neutralizujących przeciw europejskim, syberyjskim i dalekowschodnim szczepom wirusa KZM. W opublikowanych wynikach badania klinicznego wykazano również indukcję znacznego poziomu neutralizujących przeciwciał reagujących krzyżowo z wirusem omskiej gorączki krwotocznej, jednakże miano tych przeciwciał było niższe niż miano przeciwciał przeciw podtypom wirusa KZM. Wyniki badania dotyczącego utrzymywania się pamięci immunologicznej z udziałem osób w wieku 6 lat i starszych, u których odstępy pomiędzy szczepieniami były dłuższe niż jest to zalecane (≤12 lat) wykazały, że jedna dawka uzupełniająca szczepionki FSME-IMMUN Junior była w stanie wywołać odpowiedź anamnestyczną u 99% dzieci, pomiar przeprowadzany za pomocą testu ELISA. Brak jest danych dotyczących odpowiedzi przeciwciał oznaczanych za pomocą testu NT.				
Zarejestrowane wskazania do stosowania	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior jest wskazana do czynnego (profilaktycznego) uodporniania dzieci w wieku od 1 roku do 15 lat przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu. Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi wskazań oraz terminu wykonania szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu.				
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia: 12187 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.04.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.10.2010 r.				

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL FSME-IMMUN 0,25 ml Junior

Tabela 6. Charakterystyka Encepur Adults

Nazwa produktu leczniczego, postać i dawka	Encepur Adults, zawiesina do wstrzykiwań Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu, inaktywowana Dawka dla dorosłych (0,5 ml)																								
Kod ATC	J07BA01																								
Substancja czynna	1 dawka (0,25 ml zawiesiny) zawiera: wirus kleszczowego zapalenia mózgu, szczep K23^{1,2} – 1,5 mikrograma ¹ namnażany w fibroblastach kurzych ² adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu (0,3-0,4 mg Al³⁺)																								
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> Młodzież w wieku od 12 lat oraz dorośli otrzymują dawkę 0,5 ml. <u>Szczepienie podstawowe</u> Zaleca się przeprowadzenie cyklu szczepienia podstawowego złożonego z trzech dawek w chłodniejszych miesiącach roku w celu zapewnienia odporności w okresie zwiększonego ryzyka (wiosna/lato). Szczepionka Encepur Adults może być podana zgodnie z następującymi schematami szczepienia: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th><th>Schemat klasyczny</th><th>Schemat szybki</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. dawka</td><td>Dzień 0.</td><td>Dzień 0.</td></tr> <tr> <td>2. dawka</td><td>14 dni do 3 miesięcy po podaniu 1. dawki*</td><td>Dzień 7.</td></tr> <tr> <td>3. dawka</td><td>9 do 12 miesięcy po podaniu 2. dawki</td><td>Dzień 21.</td></tr> </tbody> </table> * podanie drugiej dawki 14 dni po pierwszej dawce określone jako przyspieszony schemat klasyczny, a podanie w okresie 1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce określone jest jako schemat klasyczny. Szczepienie według schematu klasycznego jest zalecane w przypadku stałego ryzyka zakażenia. Szczepienie według schematu szybkiego zalecane jest w przypadku konieczności uzyskania szybkiego uodpornienia. Serokonwersji można oczekiwać najwcześniej 14 dni po podaniu drugiej dawki. Po ukończeniu podstawowego cyklu szczepienia, przeciwciała utrzymują się przez co najmniej 12 do 18 miesięcy (po szybkim cyklu szczepienia) lub co najmniej 3 lata (schemat klasyczny), a po tym czasie zaleca się podanie dawki przypominającej. <u>Szczepienie przypominające</u> Po pełnym cyklu szczepienia wykonanym według jednego z zalecanych schematów, dawkę przypominającą należy podać w następujący sposób: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek pacjentów</th><th>Pierwsza dawka przypominająca</th><th>Kolejne dawki przypominające</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Schemat szybki</td></tr> <tr> <td>Osoby w wieku 12-49 lat</td><td rowspan="2">Zalecane podanie 12 do 18 miesięcy po ukończeniu szczepienia podstawowego</td><td>Co 5 lat</td></tr> <tr> <td>Osoby w wieku >49 lat</td><td>Co 3 lata</td></tr> </tbody> </table>		Dawka	Schemat klasyczny	Schemat szybki	1. dawka	Dzień 0.	Dzień 0.	2. dawka	14 dni do 3 miesięcy po podaniu 1. dawki*	Dzień 7.	3. dawka	9 do 12 miesięcy po podaniu 2. dawki	Dzień 21.	Wiek pacjentów	Pierwsza dawka przypominająca	Kolejne dawki przypominające	Schemat szybki			Osoby w wieku 12-49 lat	Zalecane podanie 12 do 18 miesięcy po ukończeniu szczepienia podstawowego	Co 5 lat	Osoby w wieku >49 lat	Co 3 lata
Dawka	Schemat klasyczny	Schemat szybki																							
1. dawka	Dzień 0.	Dzień 0.																							
2. dawka	14 dni do 3 miesięcy po podaniu 1. dawki*	Dzień 7.																							
3. dawka	9 do 12 miesięcy po podaniu 2. dawki	Dzień 21.																							
Wiek pacjentów	Pierwsza dawka przypominająca	Kolejne dawki przypominające																							
Schemat szybki																									
Osoby w wieku 12-49 lat	Zalecane podanie 12 do 18 miesięcy po ukończeniu szczepienia podstawowego	Co 5 lat																							
Osoby w wieku >49 lat		Co 3 lata																							

	<table><tr><th colspan="6">Schemat klasyczny</th></tr><tr><td colspan="2">Osoby w wieku 12-49 lat</td><td colspan="2" rowspan="2">3 lata po ukończeniu szczepienia podstawowego</td><td colspan="2">Co 5 lat</td></tr><tr><td colspan="2">Osoby w wieku >49 lat</td><td colspan="2">Co 3 lata</td></tr></table> Zgodnie z oficjalnymi rekomendacjami WHO, szczepionkę Encepur Adults można zastosować jako dawkę przypominającą po ukończeniu podstawowego 3-dawkowego cyklu szczepienia przy użyciu innej szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu zawierającej wirusa namnażanego na hodowli komórkowej (ang. <i>anti-TBE cell culture vaccine</i>).	Schemat klasyczny						Osoby w wieku 12-49 lat		3 lata po ukończeniu szczepienia podstawowego		Co 5 lat		Osoby w wieku >49 lat		Co 3 lata																										
Schemat klasyczny																																										
Osoby w wieku 12-49 lat		3 lata po ukończeniu szczepienia podstawowego		Co 5 lat																																						
Osoby w wieku >49 lat				Co 3 lata																																						
Sposób podania	Szczepionkę należy przed użyciem dokładnie wstrząsnąć. Szczepionkę podaje się domięśniowo, najlepiej w mięsień naramienny. W uzasadnionych przypadkach (np. u pacjentów ze skazą krwotoczną), szczepionka Encepur Adults może być podana podskórną. Szczepionki nie wolno podawać donaczyniowo. Całkowitą ochronę można osiągnąć tylko po zakończeniu pełnego cyklu szczepienia.																																									
Mechanizm działania na podstawie ChPL	W badaniach klinicznych użyto zwalidowanego testu neutralizacji (NT, ang. <i>Neutralization Test</i>), gdzie wartość NT >2 była wskaźnikiem seropozytywności, a wartość NT ≥10 wyznaczono jako najbardziej konserwatywny próg dla poziomu przeciwciał, który może być uznany za istotny klinicznie. <u>Szczepienie podstawowe</u> Przeprowadzono łącznie 12 badań klinicznych od I fazy do IV fazy, z udziałem młodzieży i dorosłych (w sumie ponad 2 600 osób), zaprojektowanych do oceny immunogenności i/albo bezpieczeństwa stosowania szczepionki Encepur Adults według różnych schematów szczepienia podstawowego i przypominającego. Odsetek osób z uzyskanymi mianami przeciwciał TBE NT ≥10 oraz odpowiednimi średnimi geometrycznymi (GMT) wskazano w tabeli poniżej: <table><tr><th colspan="2">Schemat klasyczny przyspieszony*</th><th colspan="2">Schemat klasyczny</th><th colspan="2">Schemat szybki</th></tr><tr><td>NT ≥10</td><td>NT GMT</td><td>NT ≥10</td><td>NT GMT</td><td>NT ≥10</td><td>NT GMT</td></tr><tr><td colspan="2">4 tygodnie po 2 dawce.</td><td colspan="4">2 tygodnie po 2. dawce</td></tr><tr><td>79%</td><td>23</td><td>95%</td><td>66</td><td>79%</td><td>23</td></tr><tr><td colspan="6">3 tygodnie po 3. dawce</td></tr><tr><td>100%</td><td>1 107</td><td>100%</td><td>1 155</td><td>97%</td><td>51</td></tr></table> * schemat klasyczny przyspieszony jest zgodny ze schematem klasycznym, ale 2. dawka szczepionki podawana jest 14 dni po pierwszej. W przypadku zastosowania szybkiego schematu szczepienia, serokonwersji można oczekiwać około 14 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki. <u>Szczepienie przypominające</u> Odsetek młodzieży i dorosłych z mianami przeciwciał TBE NT ≥10 po dawce przypominającej 10 lat po jej podaniu – NT ≥10: >97% bez względu na to, który schemat szczepienia podstawowego zastosowano (NT GMT: 260-301). Wartości NT i GMT wynosiły tyle samo niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia podstawowego. Dane z publikacji dotyczące osób, które ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego wskazują, że szczepionka Encepur indukuje również wytwarzanie						Schemat klasyczny przyspieszony*		Schemat klasyczny		Schemat szybki		NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	4 tygodnie po 2 dawce.		2 tygodnie po 2. dawce				79%	23	95%	66	79%	23	3 tygodnie po 3. dawce						100%	1 107	100%	1 155	97%	51
Schemat klasyczny przyspieszony*		Schemat klasyczny		Schemat szybki																																						
NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT	NT ≥10	NT GMT																																					
4 tygodnie po 2 dawce.		2 tygodnie po 2. dawce																																								
79%	23	95%	66	79%	23																																					
3 tygodnie po 3. dawce																																										
100%	1 107	100%	1 155	97%	51																																					

	przeciwciał przeciw niektórym dalekowschodnim izolatom wirusa kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czynne uodpornienie przeciw kleszczowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u młodzieży w wieku od 12 lat i dorosłych . Chorobę wywołuje wirus przenoszony przez kleszcze. Wskazaniami do szczepienia objęte są osoby przebywające czasowo lub stale na terenach endemicznych dla kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia: R/0015 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.1998 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.03.2014 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Encepur Adults

Tabela 7. Charakterystyka FSME-IMMUN 0,5 ml

Nazwa produktu leczniczego, postać i dawka	FSME-IMMUN 0,5 ml, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (cały wirus, inaktywowany)																		
Kod ATC	J07BA01																		
Substancja czynna	1 dawka (0,5 ml zawiesiny) zawiera: wirus kleszczowego zapalenia mózgu^{1,2} (szczep Neudörfl) – 2,4 mikrograma ¹ adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu (0,35 miligrama Al³⁺) ² namnażany w fibroblastach zarodków kurzych (komórki CEF)																		
Dawkowanie	<u>Szczepienie podstawowe</u> Schemat szczepienia podstawowego jest taki sam dla wszystkich osób w wieku od 16 lat i składa się z trzech dawek FSME-IMMUN 0,5 ml. Pierwszą i drugą dawkę należy podać w odstępach 1 do 3 miesięcy. Jeżeli konieczne jest szybkie uzyskanie odpowiedzi immunologicznej, drugą dawkę można podać po dwóch tygodniach po pierwszej dawce. W trakcie trwającego sezonu aktywności kleszczy spodziewana ochrona jest wystarczająca po pierwszych dwóch dawkach. Trzecią dawkę należy zastosować w okresie od 5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki. Spodziewana ochrona po trzeciej dawce utrzymuje się przynajmniej 3 lata. W celu uzyskania odporności przed sezonem aktywności kleszczy, który rozpoczyna się wiosną, najkorzystniej jest podać pierwszą i drugą dawkę w miesiącach zimowych. Schemat szczepienia najlepiej zakończyć podaniem trzeciej dawki w tym samym sezonie lub najpóźniej przed rozpoczęciem następnego sezonu aktywności kleszczy. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Szczepienie podstawowe</th><th>Dawka</th><th>Standardowy schemat szczepienia</th><th>Przyspieszony schemat szczepienia</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pierwsza dawka</td><td>0,5 ml</td><td>Wybrana data</td><td>Wybrana data</td></tr> <tr> <td>Druga dawka</td><td>0,5 ml</td><td>1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce szczepionki</td><td>14 dni po pierwszej dawce szczepionki</td></tr> <tr> <td>Trzecia dawka</td><td>0,5 ml</td><td>5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki</td><td>5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki</td></tr> </tbody> </table> <u>Dawki przypominające</u> Osoby w wieku:			Szczepienie podstawowe	Dawka	Standardowy schemat szczepienia	Przyspieszony schemat szczepienia	Pierwsza dawka	0,5 ml	Wybrana data	Wybrana data	Druga dawka	0,5 ml	1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce szczepionki	14 dni po pierwszej dawce szczepionki	Trzecia dawka	0,5 ml	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki
Szczepienie podstawowe	Dawka	Standardowy schemat szczepienia	Przyspieszony schemat szczepienia																
Pierwsza dawka	0,5 ml	Wybrana data	Wybrana data																
Druga dawka	0,5 ml	1 do 3 miesięcy po pierwszej dawce szczepionki	14 dni po pierwszej dawce szczepionki																
Trzecia dawka	0,5 ml	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki	5 do 12 miesięcy po drugiej dawce szczepionki																

	- od 16 do 60 lat – pierwszą dawkę przypominającą należy podać 3 lata po trzeciej dawce; kolejne dawki przypominające należy podawać co 5 lat od ostatniej dawki przypominającej. 60 lat i powyżej – zazwyczaj, u osób w wieku ≥60 lat, przerwy pomiędzy dawkami przypominającymi nie powinny przekraczać 3 lat. Wydłużenie odstępu pomiędzy którąkolwiek z dawek (ze schematu szczepienia podstawowego lub dawek przypominających) może spowodować niedostateczną ochronę przed zakażeniem u szczepionej osoby. Jednak w przypadku przerwania schematu dawkowania składającego się z co najmniej dwóch wcześniejszych szczepień wystarczy podać dawkę uzupełniającą w celu kontynuacji schematu szczepień. <u>Osoby z osłabionym układem immunologicznym (w tym również osoby poddawane leczeniu immunosupresyjnemu)</u> Brak dostatecznych danych klinicznych, na podstawie których można byłoby sformułować zalecenia dotyczące dawkowania. Jednakże można rozważyć oznaczenie przeciwciał po upływie czterech tygodni po drugiej dawce i zastosowanie dodatkowej dawki, jeżeli w tym czasie nie stwierdza się serokonwersji. To samo dotyczy każdej kolejnej dawki.																									
Sposób podania	Szczepionkę należy stosować domięśniowo, wstrzykując w górną część ramienia (mięsień naramienny). W wyjątkowych przypadkach (u osób z zaburzeniami krzepnięcia lub przyjmujących profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe) szczepionkę można podawać podskórnie. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego.																									
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Działanie farmakodynamiczne produktu polega na indukcji wytwarzania swoistych przeciwciał przeciw wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) o dostatecznie wysokim mianie, aby zapewnić ochronę przed zakażeniem tym wirusem. Skuteczność poprzedniej generacji szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu określono w czasie wieloletnich obserwacji klinicznych całej populacji Austrii (od 1984 roku). W wyniku tych obserwacji obliczono, że ponad 90% zaszczepionych zostało uodpornionych po drugiej dawce i ponad 97% po 3 dawkach (podstawowy schemat szczepień). Na podstawie obserwacji następczej całej populacji Austrii przeprowadzonej w latach od 2000 do 2006 obliczono, że wśród osób poddanych regularnemu szczepieniu, 99% osób pozostawało uodpornionych, bez znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami wiekowymi. Odsetek uodpornionych jest także co najmniej tak wysoki po dwóch pierwszych dawkach szczepionki w następstwie standardowego schematu szczepienia i przyspieszonego schematu szczepienia, tj. przed ukończeniem podstawowego cyklu szczepienia, przed trzecią dawką. U osób szczepionych nieregularnie stopień uodpornienia jest znacząco niższy. W badaniach klinicznych, w których stosowano szczepionkę FSME-IMMUN 0,5 ml, seropozytywność zdefiniowano jako wartość miana przeciwciał oznaczonych testem ELISA >126 VIE j/ml lub jako miano NT ≥10. Sumaryczny wskaźnik seropozytywności oceniany testami ELISA i NT w 21. dniu po drugiej dawce i po trzeciej dawce szczepionki stosowanej według standardowego i przyspieszonego schematu uodparniania przedstawiono poniżej. <table><tr><th>Schemat standardowy</th><th colspan="2">ELISA²</th><th colspan="2">NT²</th></tr><tr><td colspan="5">Pacjenci w wieku 16-65 lat</td></tr><tr><td>Dawka</td><td>Druga</td><td>Trzecia</td><td>Druga</td><td>Trzecia</td></tr><tr><td>Wskaźnik seropozytywności¹, % (n/N)</td><td>87,5 (420/480)</td><td>98,7 (825/836)</td><td>94,8 (330/348)</td><td>99,4 (714/718)</td></tr><tr><th>Schemat przyspieszony</th><th colspan="2">ELISA²</th><th colspan="2">NT²</th></tr></table>	Schemat standardowy	ELISA ²		NT ²		Pacjenci w wieku 16-65 lat					Dawka	Druga	Trzecia	Druga	Trzecia	Wskaźnik seropozytywności ¹ , % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)	Schemat przyspieszony	ELISA ²		NT ²	
Schemat standardowy	ELISA ²		NT ²																							
Pacjenci w wieku 16-65 lat																										
Dawka	Druga	Trzecia	Druga	Trzecia																						
Wskaźnik seropozytywności ¹ , % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)																						
Schemat przyspieszony	ELISA ²		NT ²																							

	Pacjenci w wieku 16-49 lat				
	Dawka	Druga	Trzecia	Druga	Trzecia
	Wskaźnik seropozytywności ¹ , % (n/N)	86,6 (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100 (177/177)
	Pacjenci w wieku ≥50 lat				
	Dawka	Druga	Trzecia	Druga	Trzecia
	Wskaźnik seropozytywności ¹ , % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)
¹ oceniany 21 dni po każdej dawce ² seropozytywność, punkt odcięcia: ELISA >126 VIE j/ml; NT ≥1:10 Najwyższe wskaźniki seropozytywności oznaczane testami ELISA i NT w obu grupach wiekowych uzyskano po podaniu trzeciej dawki. Dlatego też, szczepienie wykonane według podstawowego schematu szczepienia składającego się z trzech dawek, jest konieczne do uzyskania ochronnego poziomu przeciwciał u prawie wszystkich szczepionych. Szczepienie według przyspieszonego schematu szczepienia dało wysoki wskaźnik seropozytywności oznaczanej testem NT, otrzymany tak szybko jak po 14 dniach od podania drugiej dawki (89,3%) i po 7 dniach od podania trzeciej dawki szczepionki (91,7%). Wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego utrzymywania się przeciwciał przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu potwierdzają potrzebę podania pierwszej dawki przypominającej nie później niż trzy lata po szczepieniu podstawowym. W grupie dorosłych w wieku do 50 lat, wskaźnik seropozytywności oznaczany testem NT pozostawał wysoki do 5 lat po pierwszym szczepieniu przypominającym (94,3%); jedynie nieznacznie niższe wartości wskaźnika (>90,2%) były obserwowane u osób w wieku 50-60 lat, potwierdzając zachowanie pięcioletniego odstępu pomiędzy pierwszą a kolejną dawką przypominającą u osób w wieku poniżej 60 lat. Szczepienie FSME IMMUN indukuje powstanie statystycznie równoważnego poziomu przeciwciał neutralizujących przeciw europejskim, syberyjskim i dalekowschodnim szczepom wirusa KZM. W opublikowanych wynikach badania klinicznego wykazano również indukcję znacznego poziomu neutralizujących przeciwciał reagujących krzyżowo z wirusem omskiej gorączki krwotocznej, jednakże miano tych przeciwciał było niższe niż miano przeciwciał przeciw podtypom wirusa KZM. Przeprowadzono badanie dotyczące utrzymywania się pamięci immunologicznej z udziałem pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których odstępy pomiędzy szczepieniami były dłuższe niż jest to zalecane. Na podstawie wyników testu przeprowadzonego metodą ELISA wykazano, że u osób, które otrzymały wcześniej przynajmniej jedną dawkę szczepionki w ramach szczepienia podstawowego, jedna dawka przypominająca szczepionki FSME-IMMUN 0,5 ml była w stanie wywołać odpowiedź anamnestyczną u 99% osób dorosłych w przedziale wiekowym od 16 do poniżej 60 lat oraz u 96% osób dorosłych w wieku 60 i więcej lat niezależnie od czasu, jaki upłynął od ostatniego szczepienia (≤20 lat). Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi przeciwciał oznaczanych za pomocą testu NT.					
Zarejestrowane wskazania do stosowania	FSME-IMMUN 0,5 ml jest wskazana do czynnego (profilaktycznego) uodporniania osób w wieku 16 lat i starszych przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu. Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami dotyczącymi wskazań oraz terminu wykonania szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu.				
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia: 12188 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.04.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.10.2010 r.				

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL FSME-IMMUN 0,5 ml

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH-PIB) na podstawie ChPL preparatów szczepionkowych dostępnych w Polsce przedstawia schemat szczepień podstawowych i przypominających. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dot. schematu zalecanych szczepień przeciwko KZM (Tabela 8)²⁷.

Tabela 8. Schemat szczepień przeciwko KZM

	ENCEPUR K	ENCEPUR Adults	FSME-IMMUN Junior	FSME-IMMUN
Dawka	0,25 ml	0,5 ml	0,25 ml	0,5 ml
Wiek zgodny ze wskazaniem	Dzieci od 1 roku do 11 lat	Młodzież od 12 lat oraz dorośli	Dzieci od 1 roku do 15 lat	Młodzież od 16 lat oraz dorośli
Szczepienie podstawowe	1. dawka 2. dawka po 1-3 mies. od pierwszej dawki 3. dawka po 9-12 mies. od drugiej dawki		1. dawka 2. dawka po 1-3 mies. od pierwszej dawki 3. dawka po 5-12 mies. od drugiej dawki	
	Jeżeli konieczne jest szybkie uodpornienie, drugą dawkę można podać po 2 tyg. po pierwszej dawce. Po podstawowym cyklu szczepienia, odporność utrzymuje się co najmniej 3 lata (lub 12-18 mies. w przypadku przyspieszonego schematu), zatem zalecane są dawki przypominające).			
Szczepienie przypominające	Pierwsza dawka przypominająca po 3 latach po zakończeniu szczepienia podstawowego Kolejne dawki co 5 lat	Pierwsza dawka przypominająca po 12-18 miesiącach po zakończeniu szczepienia podstawowego Kolejne dawki co 5 lat u osób w wieku 12-49 lat lub co 3 lata u osób >49 r.ż.	Pierwsza dawka przypominająca po 3 latach po zakończeniu szczepienia podstawowego Kolejne dawki co 5 lat	Pierwsza dawka przypominająca po 3 latach po zakończeniu szczepień podstawowych (u osób w wieku 16-60 lat) Kolejne dawki co 5 lat u osób w wieku 16-60 lat lub co 3 lata u osób >60 r.ż.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2021

Programy polityki zdrowotnej/programy zdrowotne

Obecnie w Polsce realizowany jest ogólnopolski „Pilotażowy program profilaktyki chorób odkleszczowych”, współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Medycznego (POWR.05.01.00-IP.05-00-014/19). Program nacelowany jest w głównej mierze na wczesne wykrywanie boreliozy u osób w wieku aktywności zawodowej (>15 r.ż.) i narażonych na częsty kontakt z kleszczami. W ramach programu zaplanowano konsultacje lekarskie połączone z edukacją i możliwością uzyskania rzetelnych informacji nt. chorób odkleszczowych i środków zapobiegawczych, jak również diagnostykę w kierunku boreliozy (możliwe jest także wykonanie testu immunoenzymatycznego ELISA lub CLIA, a w przypadku badań niejednoznacznych – test Western-blot)²⁸.

Dodatkowo, w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Dolnośląskiego na lata 2014-2020 (RPDS.08.07.00-02-0006/20) prowadzony jest unijny projekt „Walcz z kleszczem!”, skierowany do osób pracujących w sektorach i obszarach najbardziej zagrożonych chorobami

²⁷ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (2021). Jak wygląda szczepienie przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu? Pozyskano z: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/kto-i-kiedy-powinien-zostac-zaszczepiony-przeciw-kleszczowemu-zapaleniu-mozgu/>, dostęp z 22.04.2022

²⁸ Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia (2022). Program profilaktyki chorób odkleszczowych. Pozyskano z: <https://pacjent.gov.pl/programy-profilaktyczne/profilaktyka-chorob-odkleszczowych>, dostęp z 28.04.2022

odkleszczowymi. Głównym celem programu regionalnego jest zmniejszenie liczby zachorowań na choroby odkleszczowe (boreliozę z Lyme i KZM) u osób zawodowo narażonych na ekspozycję kleszczy na terenie województwa dolnośląskiego (2021-2022 r.). W projekcie zaplanowano kampanię edukacyjną nt. chorób odkleszczowych i konsekwencji z nimi związanych, działania edukacyjne (wykłady dla pracowników, obejmujące kwestie szczepień ochronnych i szkód wynikających z ugryzień przez kleszcze) oraz szczepienia p/KZM, poprzedzone konsultacją lekarską²⁹.

Na dzień sporządzenia raportu nie są prowadzone żadne ogólnopolskie programy szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. Na niektórych terenach endemicznych prowadzone są natomiast programy lokalne³⁰.

Kampanie społeczne

W Polsce prowadzenie kampanii społecznych w celach edukacyjnych jest jednym z zadań Państwowej Inspekcji Sanitarnej (PIS), która organizuje, prowadzi, koordynuje i nadzoruje działalność oświatowo-zdrowotną w celu kształtowania odpowiednich postaw i zachowań zdrowotnych. W zakresie zachorowalności na choroby odkleszczowe, PIS informuje na temat potencjalnych zagrożeń z nimi związanych i sposobów ich zapobiegania. Rozpowszechniane są materiały informacyjne w postaci ulotek czy komunikatów na stronach internetowych stacji sanitarno-epidemiologicznych i Głównego Inspektoratu Sanitarnego³¹.

Od 2015 r. w Polsce organizowana jest ogólnopolska kampania społeczno-edukacyjna promująca szczepienia ochronne przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu pn. „Kleszczowe Zapalenie Mózgu – Szczepimy! Zapobiegamy!”, której głównym pomysłodawcą i realizatorem jest Fundacja „Aby Życ” we współpracy m.in. z Państwową Inspekcją Sanitarną, Narodowym Instytutem Zdrowia Publicznego PZH – Państwowym Instytutem Badawczym (NIZP PZH-PIB). Patronat merytoryczny sprawują Polskie Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Doświadczalnej oraz Polskie Towarzystwo Higieniczne. Celem kampanii jest podniesienie świadomości społeczeństwa na temat zagrożeń, jakie niosą ze sobą kleszcze ze szczególnym uwzględnieniem kleszczowego zapalenia mózgu oraz zachęcanie do szczepień ochronnych w celu zapobiegania groźnemu dla życia i zdrowia wirusowi KZM³².

Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej we współpracy z Fundacją „Aby Życ” oraz Pfizer zorganizował kampanię edukacyjno-informacyjną pn. „Nie igraj z kleszczem – wygraj z kleszczowym zapaleniem mózgu”, której celem jest rozpowszechnienie i dostarczenie rzetelnej wiedzy na temat KZM oraz zachęcanie do podjęcia działań profilaktycznych, w tym szczepień ochronnych. Partnerem wspierającym jest Medcover, a patronem honorowym Główny Inspektorat Sanitarny. W związku z licznymi inicjatywami i działaniami organizacji pacjenckich, instytucji i ośrodków naukowych, dzień 30 marca został ogłoszony Ogólnopolskim Dniem Świadomości o Kleszczowym zapaleniu Mózgu³³.

Liczba porad w omawianym zakresie

W Bazach Analiz Systemowych i Wdrożeniowych przedstawiono dane dotyczące liczby porad udzielonych w ramach AOS. W latach 2015-2020 w Polsce udzielono łącznie 1 648 porad pacjentom z rozpoznaniem wirusowego zapalenia mózgu przenoszonego przez kleszcze (ICD-10: A84). Najwięcej

²⁹ Stowarzyszenie TWORZYMY. Walcz z kleszczem! Pozyskano z: <https://www.tworzymy.org.pl/walcz-z-kleszczem/6>, dostęp z 03.06.2022

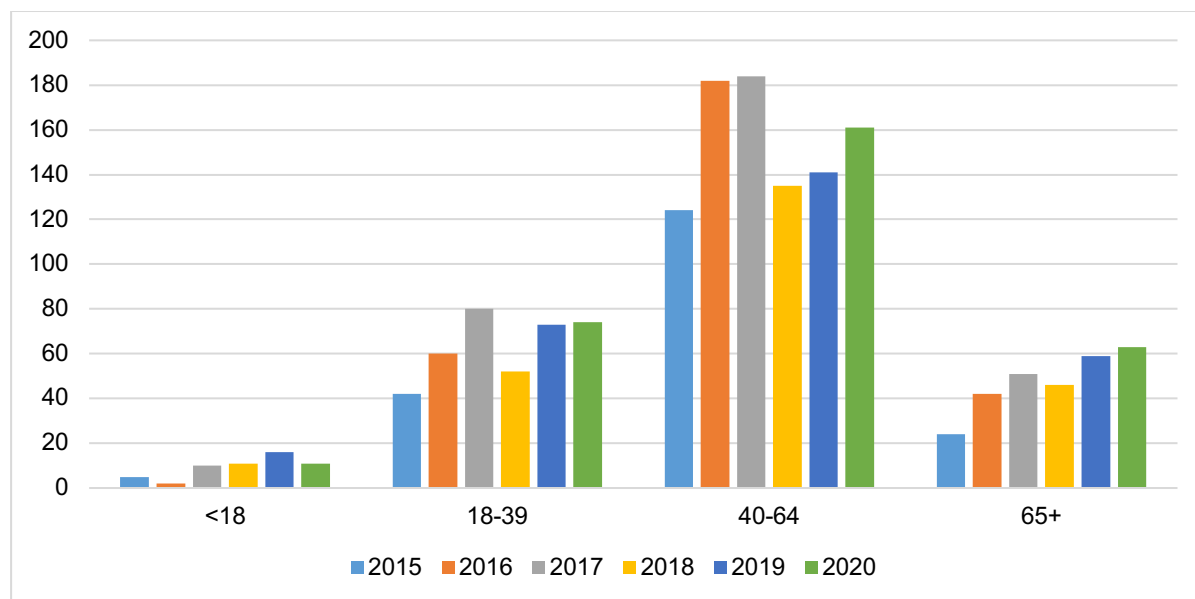
³⁰ Portal Informacyjny Województwa Podlaskiego (2022). Bezpłatne szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu dla mieszkańców powiatu sokólskiego. Pozyskano z: https://www.wrotapodlasia.pl/pl/fundusze_europejskie/wiadomosci/konferencje/bezpłatne-szczepienia-na-kleszczowe-zapalenie-mozgu-dla-mieszkancow-powiatu-sokolskiego.html?fbclid=IwAR0kL-wyj5O3unZQ6A36MiA35DKTJXFNABLPnMV02Y9tE6yLDekumGKZJBI, dostęp z 06.06.2022

³¹ Marszałek Sejmu (2021). Ustawa z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (Dz. U. 2021 poz. 195). Pozyskano z: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000195>, dostęp z 22.04.2022

³² Fundacja Aby Życ (2017). Uchroń się przed kleszczowym zapaleniem mózgu, bo nie ma na to lekarstwa. Pozyskano z: <http://szczepkleszcz.pl/>, dostęp z 22.04.2022

³³ Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej (2019). Kampania edukacyjno-społeczna "Nie igraj z kleszczem. Wygraj z Kleszczowym Zapaleniem Mózgu. Pozyskano z: <https://ippez.prowly.com/52927-nie-igraj-z-kleszczem-wygraj-z-kleszczowym-zapaleniem-mozgu>, dostęp z 22.04.2022

wizyt w ramach AOS zarejestrowano w grupie wiekowej 40-64 (n=927), najmniej porad natomiast udzielono wśród dzieci i młodzieży (Rycina 4)³⁴.



Rycina 4. Liczba porad udzielonych w ramach AOS u pacjentów z rozpoznaniem KZM

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BASiW 2022

3.2. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach

<Opisać obecną sytuację w innych krajach tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnokrajowych programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

W wyniku wyszukiwania aktualnego postępowania w innych krajach, nie odnaleziono danych na temat realizacji ogólnokrajowych programów profilaktycznych. Na stronach internetowych agencji, m.in. Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób, znajdują się informacje dotyczące objawów, zapobiegania, postępowania po ukąszeniu kleszcza oraz leczenia. Na stronie internetowej Międzynarodowego Stowarzyszenia Pomocy Medycznej Podróżnym (<https://www.iamat.org/>) można odnaleźć dane dotyczące ryzyka występowania, objawów, zapobiegania oraz szczepień nacelowanych na kleszczowe zapalenie mózgu w danym państwie.

³⁴ Ministerstwo Zdrowia (2022). Baza Analiz Systemowych i Wdrożeń. Rozpoznanie chorobowe. Pozyskano z: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3409>, dostęp z 22.04.2022

Europa

Na platformie *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) zbierane są informacje w zakresie harmonogramów szczepień ochronnych w wybranych krajach europejskich³⁵. Harmonogram w odniesieniu do szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Rekomendacje i programy szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu w Europie zgodnie z danymi ECDC

Kraj	Wiek (miesiące)				Wiek (lata)							
	12	13-14	15-19	20-23	2	3	6	7	18	49	50	≥60
Austria		TBE ¹	TBE ¹	TBE ¹	TBE ¹			TBE ¹				
Belgia												
Bułgaria												
Chorwacja												
Cypr												
Czechy	TBE ²											TBE ³
Dania												
Estonia												
Finlandia						TBE ⁴						
Francja												
Niemcy												
Grecja												
Węgry												
Islandia												
Irlandia												
Włochy												
Łotwa	TBE ⁵											
Lichtenstein												

³⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (2022). Vaccine Scheduler. Tick-Borne Encephalitis. Recommended vaccinations. Pozyskano z: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=27&SelectedCountryIdByDisease=-1>, dostęp z 21.04.2022

Litwa												
Luksemburg												
Malta												
Holandia												
Norwegia												
Polska												
Portugalia												
Rumunia												
Słowacja												
Słowenia						TBE ⁶				TBE ⁷		
Hiszpania												
Szwecja												

TBE – ang. tick-borne encephalitis – kleszczowe zapalenie mózgu

Legenda:

Kolor zielony – rekomendacja ogólna

Kolor żółty – rekomendacja dla określonych grup

Kolor niebieski – szczepienia typu „catch-up” (szczepienia wychwytyjące)

Podkreślenie czarne – szczepienia nierefundowane przez Narodowy System Zdrowia

(1) Szczepienie podstawowe w 3 dawkach (0/1-3 miesiąc/5-12 miesięcy). Szczepienie przypominające po 3 latach i co 5 lat do ukończenia 60 roku życia. Następne szczepienie przypominające co 3 lata.

(2) 3 dawki, ponowne szczepienie co 5 lat. Tylko zalecane. Szczepienie nie jest finansowane przez Narodowy System Zdrowia.

(3) 3 dawki, ponowne szczepienie co 3 lata. Tylko zalecane. Szczepienie nie jest finansowane przez Narodowy System Zdrowia.

(4) Szczepienie przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu dla osób mieszkających na stałe na Wyspach Alandzkich.

(5) Szczepienie dzieci z obszarów endemicznych

(6) Dzieci w wieku trzech lat: 3 dawki. Dodatkowe dawki płatne we własnym zakresie.

(7) Osoby w wieku 49 lat: 3 dawki. Dodatkowe dawki płatne we własnym zakresie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ECDC 2022

USA

Tickborne Disease Prevention Plan³⁶

Finansowanie: *State of New Hampshire*

Interwencja: edukacja.

Populacja docelowa: ogólna.

Celem programu jest nakreślenie środków zapobiegawczych i działań, które są zalecane do stosowania przez państwo i władze lokalne, a także osoby w New Hampshire w celu zapobiegania chorobie przenoszonej przez kleszcze. Ponadto plan ten ma dotyczyć wszystkich mieszkańców zainteresowanych dostępnymi opcjami ograniczenia narażenia na kleszcze w ich domach i społecznościach. Materiały zapewniają czytelnikowi listę łatwo dostępnych źródeł, zawierających dodatkowe informacje o zwalczaniu kleszczy, chorobach przenoszonych przez kleszcze i innych tematach związanych z zapobieganiem chorobom przenoszonym przez kleszcze. Dokument ten będzie corocznie aktualizowany, gdy dostępne będą nowe informacje w tym zakresie.

TickBorne Disease Research Program³⁷

Finansowanie: *Department of Defense – Congressionally Directed Medical Research Programs*

Interwencja: edukacja.

Populacja docelowa: ogólna, wojskowi.

Misją programu jest zrozumienie patogenyzy boreliozy i innych chorób przenoszonych przez kleszcze, dostarczenie innowacyjnych rozwiązań w celu zapobiegania, diagnozowania i leczenia ich objawów, oraz rozpowszechnianie tej wiedzy. Całość tych działań ma na celu uzyskanie określonych korzyści zdrowotnych dla wojskowych i amerykańskiej opinii publicznej.

Tickborne Disease Education and Prevention Program³⁸

Finansowanie: budżet hrabstwa Rockland

Interwencja: edukacja.

Populacja docelowa: ogólna.

Program edukacji i zapobiegania chorobom przenoszonym przez kleszcze skierowany jest do mieszkańców hrabstwa Rockland. Program zapewnia kompleksowe usługi i informacje na temat różnych chorób przenoszonych przez kleszcze. Obejmuje on działania edukacyjne dla dzieci i dorosłych oraz linię informacyjną na temat boreliozy. Program dodatkowo skupia się na prowadzeniu nadzoru nad procesem rozprzestrzeniania się kleszczy przy wykorzystaniu dostępnych zasobów publicznych. Docelowe materiały edukacyjne w tym zakresie obejmowały: gry interaktywne, plakaty oraz filmy, głównie z uwagi na fakt uwzględnienia populacji dzieci.

Tick-Borne Disease Prevention Program³⁹

Finansowanie: *Hudson Valley Community College*

Interwencja: edukacja.

Populacja docelowa: pracownicy *Hudson Valley Community College*.

Pracownicy *Hudson Valley Community College* pracujący na zewnątrz, szczególnie na obszarach z wysokimi trawami, krzewami, niskimi gałęziami lub pleśnią, są podatni na ugryzienie przez kleszcza. Materiały edukacyjne rozpowszechniane w ramach realizacji programu zawierają informacje o chorobach

³⁶ State of New Hampshire Tickborne Disease Prevention Plan (2015). Pozyskano z: <https://www.dhhs.nh.gov/dphs/cdcs/lyme/documents/tbdpreventionplan.pdf>, dostęp z 26.04.2022

³⁷ Department of Defense — Congressionally Directed Medical Research Programs (2018). Tick-Borne Disease Research Program. Pozyskano z: https://cdmrp.army.mil/tbdrp/pbbks/tbdrp_programhighlight2020.pdf, dostęp z 26.04.2022

³⁸ County of Rockland, New York (2022). Tick-borne Disease Education and Prevention Program. Pozyskano z: <http://rocklandgov.com/departments/health/programs-and-services/lyme-disease-prevention-and-education-program/>, dostęp z 26.04.2022

³⁹ Hudson Valley Community College (2022). Tick-Borne Disease Prevention Program. Pozyskano z: <https://www.hvcc.edu/ehs/health/tick-borne-disease-prevention.pdf>, dostęp z 26.04.2022

przenoszonych przez kleszcze, metodach zapobiegania ukąszeniom oraz sposobie postępowania po ugryzieniu przez kleszcza.

TickNet⁴⁰

Finansowanie: –

Interwencja: badania laboratoryjne, badania profilaktyczne, wykrywanie patogenów.

Populacja docelowa: –

W celu wsparcia koordynacji w zakresie nadzoru, badań, edukacji i profilaktyki chorób odkleszczowych, CDC w 2007 r. utworzyło sieć *TickNet*. Jest to sieć zdrowia publicznego obejmująca partnerów ze stanowych departamentów zdrowia i instytucji akademickich współpracujących w ramach programu *Emerging Infections Program* (EIP). Do grona partnerów zalicza się także stanowe i lokalne departamenty zdrowia funkcjonujące w ramach umowy o współpracy w zakresie epidemiologii i zdolności laboratoryjnych (ELC) oraz pracowników CDC w Oddziale Chorób Przenoszonych przez Wektory oraz Oddziale Chorób Pasożytniczych i Malarii.

3.3. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4)

<Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, badań i opinii ekspertów przedstawić opcjonalne technologie medyczne mające zastosowanie w przedmiotowym zakresie>

W trakcie prac analitycznych nad niniejszym raportem odnaleziono informacje odnoszące się do alternatywnych metod realizacji działań profilaktycznych nacełowanych na kleszczowe zapalenie mózgu. W ramach aktualnie obowiązujących wytycznych klinicznych oraz dostępnych wtórnych i pierwotnych badań naukowych, możliwe jest realizowanie następujących interwencji profilaktycznych:

- stosowanie odzieży ochronnej, składającej się z jasnych ubrań o długich rękawach i nogawkach,
- stosowanie środków odstrasżających owady (repelenty),
- oględziny ciała i odzieży po powrocie z terenów zasiedlonych przez kleszcze,
- usuwanie przytwierdzonych kleszczy,
- stosowanie środków owadobójczych w celu kontroli populacji kleszczy,
- szczepienia ochronne przeciwko KZM,
- przesiew/badania diagnostyczne (badania na obecność przeciwciał anty-KZM w klasach IgG i IgM w surowicy i przeciwciał IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym),
- działania z zakresu gospodarki przestrzennej, ograniczające habitat kleszczy (koszenie trawy, tworzenie stref buforowych).

W obecnej praktyce, głównym działaniem profilaktycznym są szczepienia ochronne przeciwko KZM. Większość obecnych rekomendacji oraz wytycznych wskazuje szczepienia jako kluczowe w zakresie ograniczenia ryzyka zakażenia KZM, przenoszonego przez kleszcze. Dotyczy to w szczególności osób podróżujących do, bądź zamieszkujących, tereny powszechnie uważane za endemiczne dla tej jednostki chorobowej. O skuteczności tych działań świadczą także odnalezione doniesienia naukowe.

Oprócz szczepień ochronnych, w ramach rekomendacji wskazuje się także na istotę działań edukacyjnych z zakresu innych metod profilaktycznych, możliwych do realizacji przez pacjenta. Działania te mają w głównej mierze na celu obniżenie ryzyka pogryzienia przez kleszcze, a co za tym idzie, eliminację ryzyka wystąpienia chorób odkleszczowych. Takie działania jak stosowanie repelentów, właściwa odzież czy prowadzenie regularnych oględzin ciała, są często wskazywane jako elementy właściwej, indywidualnej profilaktyki chorób odkleszczowych.

Działaniami, stosunkowo rzadko wskazywanymi w wytycznych, są te nacełowane na zarządzanie gospodarką przestrzenną oraz terenami zieleni (zarówno ogólnodostępnymi, jak i prywatnymi ogródkami oraz podwórkami). Interwencje obejmujące ograniczanie habitatu kleszczy (koszenie traw, tworzenie stref buforowych) oraz sprawowanie kontroli nad ich populacją (rozpylanie środków owadobójczych, prowadzenie oceny stanu zasiedlenia danego terenu przez te pasożyty) nie posiadają dostatecznej warstwy dowodowej, przez co nie są one często zalecane. Działania te w głównej mierze pozostają ukierunkowane do jednostek terytorialnych, posiadających możliwości w zakresie prowadzenia tego typu strategii.

⁴⁰ Centers for Disease Control and Prevention (2021). TickNet. Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/ticknet/index.html>, dostęp z 26.04.2022

4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu

<Przedstawić odnalezione rekomendacje kliniczne i dot. finansowania w ocenianym wskazaniu>

W tabelach poniżej (Tabela 10, Tabela 11) przedstawiono rekomendacje odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach i na stronach towarzystw naukowych, którego metodologia została opisana w rozdz. 6.1. (n=19). Do poniższego zestawienia włączono wyłącznie najaktualniejsze rekomendacje/wytyczne o jasno określonej metodologii ich przygotowania.

Tabela 10. Zestawienie rekomendacji pod względem populacji i metodologii

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
PHS⁴¹	2022	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące lub przebywające na terenach, gdzie powszechnie występują kleszcze.	Szczepienia p/KZM, Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Stosowanie preparatów owadobójczych (permetryna), Oględziny odzieży i ciała, Usuwanie kleszczy, Bezpieczne przebywanie na świeżym powietrzu, Pomoc medyczna w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych.
CDC⁴²	2022	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące do obszarów endemicznych KZM, Osoby przebywające/wykonujące zawód na terenach, gdzie powszechnie występują kleszcze (np. leśnicy, rolnicy, personel wojskowy, naukowcy wykonujący pracę w terenie), Osoby starsze,	Szczepienia p/KZM, Stosowanie środków odstrasżających owady (DEET, OLE, PMD, ikarydyny, IR 3535) Stosowanie preparatów owadobójczych (0,5% permetryny), Oględziny odzieży i ciała,

⁴¹ Public Health Scotland. Information on how to stay safe and healthy abroad. Tick-borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/tick-borne-encephalitis>, dostęp z 25.04.2022

⁴² Centers for Disease Control and Prevention (2022). Tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/tick-borne-encephalitis/index.html>, dostęp z 25.04.2022

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
			Osoby z upośledzonym układem odpornościowym.	Bezpieczne przebywanie na świeżym powietrzu.
SPGE⁴³	2021	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące po terenach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu, Praca w zawodzie obciążonym wyższym ryzykiem ukąszenia przez kleszcze, Osoby zamieszkujące tereny, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu, Osoby wykonujące zawody i aktywności bezpośrednio związane z ryzykiem ugryzienia przez kleszcze.	Szczepienia p/KZM, Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Pasteryzacja produktów mlecznych.
NaTHNaC^{44,45}	2021	Osoby zamieszkujące tereny endemicznego występowania KZM, Osoby podróżujące po krajach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	Praca w laboratorium, w którym występuje styczność z materiałem zakażonym KZM, Praca w zawodzie obciążonym wyższym ryzykiem ukąszenia przez kleszcze (np. rolnicy, pracownicy leśni, żołnierze), Spożywanie niepasteryzowanych produktów mlecznych zwierząt hodowlanych z terenów endemicznych KZM.	Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Konsultacje lekarskie, Działania informacyjno-edukacyjne, Oględziny ciała, Usuwanie kleszczy, Szczepienia ochronne.
NHS⁴⁶	2021	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące lub przebywające na terenach, gdzie powszechnie występują kleszcze.	Szczepienia p/KZM, Stosowanie odzieży ochronnej,

⁴³ Kuchar E., Zajkowska J., Flisiak R. et al. (2021). Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich – stanowisko polskiej grupy ekspertów. Med. Pr. 72(2): 193-210

⁴⁴ National Travel Health Network and Centre (2021). Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://travelhealthpro.org.uk/disease/173/tick-borne-encephalitis>, dostęp z: 22.04.2022

⁴⁵ National Travel Health Network and Centre (2021). Insect And Tick Bite Avoidance. Pozyskano z: <https://travelhealthpro.org.uk/factsheet/38/insect-and-tick-bite-avoidance>, dostęp z: 22.04.2022

⁴⁶ National Health Service (2021). Tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: <https://www.nhs.uk/conditions/tick-borne-encephalitis/>, dostęp z 25.04.2022

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
				Stosowanie środków odstrasżających owady (DEET), Ogłędziny odzieży i ciała, Usuwanie kleszczy, Pomoc medyczna w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych.
NIPH⁴⁷	2021	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące po terenach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	Szczepienia przeciwko p/KZM, Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Usuwanie kleszczy, Całościowe ogłędziny ciała.
CPS⁴⁸	2020	Populacja ogólna.	Osoby zamieszkujące tereny, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	Ogłędziny całego ciała, Stosowanie środków odstrasżających owady, Stosowanie odzieży ochronnej, Działania informacyjno-edukacyjne, Usuwanie kleszczy.
IAMAT⁴⁹	2020	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące po terenach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu, Osoby podejmujące aktywności rekreacyjne w pobliżu terenów leśnych na terytoriach	Szczepienia ochronne, Ogłędziny całego ciała, Stosowanie środków odstrasżających owady, Stosowanie odzieży ochronnej.

⁴⁷ Norwegian Institute of Public Health (2021). Tick-borne encephalitis (TBE virus infections). Pozyskano z: <https://www.fhi.no/en/op/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/tick-borne-encephalitis--tbe-virus-infections/#about-this-page>, dostęp z: 25.04.2022

⁴⁸ Canadian Pediatric Society (2021). Poland Selective Vaccinations: Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://www.iamat.org/country/poland/risk/tick-borne-encephalitis#>, dostęp z: 25.04.2022

⁴⁹ International Association for Medical Assistance to Travellers (2021). Poland Selective Vaccinations: Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://www.iamat.org/country/poland/risk/tick-borne-encephalitis#>, dostęp z: 25.04.2022

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
			o zwiększonym rozpowszechnieniu kleszczy.	
NICE⁵⁰	2019	Osoby podróżujące po krajach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	–	Szczepienia p/KZM, Zastosowanie środków zapobiegających ugryzieniom kleszczy, Działania informacyjno-edukacyjne, Konsultacje z lekarzem.
FSS⁵¹	2019	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące po terenach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	Szczepienia przeciwko p/KZM, Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Usuwanie kleszczy, Całościowe oględziny ciała.
PEICHW⁵²	2019	Populacja ogólna.	–	Oględziny całego ciała, Stosowanie środków odstrasżających owady, Usuwanie kleszczy, Stosowanie odzieży ochronnej, Tworzenie stref buforowych.
EAN⁵³	2017	Populacja ogólna.	Osoby podróżujące po terenach, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	Szczepienia przeciwko p/KZM.

⁵⁰ The National Institute for Health and Care Excellence (2019). Tick-borne encephalitis: epidemiology, diagnosis and prevention. Pozyskano z: <https://www.gov.uk/guidance/tick-borne-encephalitis-epidemiology-diagnosis-and-prevention>, dostęp z 22.04.2022

⁵¹ Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y. et al. (2019). Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med. Mal. Infect. 49(5): 318-334

⁵² Prince Edward Island Canada Health and Wellness (2019). Prince Edward Island Guidelines for the Management and Control of Lyme Disease Pozyskano z: https://www.princeedwardisland.ca/sites/default/files/publications/lyme_disease_guideline_final_mar19.pdf, dostęp z: 26.04.2022

⁵³ Taba P., Schmutzhard E., Forsberg P. et al. (2017). EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. Eur. J. Neurol. 24(10): 1214-e61

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
			Osoby zamieszkujące tereny, gdzie endemicznie występuje kleszczowe zapalenie mózgu.	
GDS⁵⁴	2017	Populacja ogólna.	–	Stosowanie odzieży ochronnej, Oględziny ciała, Usuwanie kleszczy.
AGDoH⁵⁵	2015	Populacja ogólna.	–	Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Całościowe oględziny ciała, Usuwanie kleszczy, Konsultacje z lekarzem.
PTEiLChZ⁵⁶	2015	Populacja ogólna.	–	Szczepienia p/KZM.
CoG⁵⁷	2015	Populacja przebywająca w regionach wysokiego ryzyka.	–	Szczepienia p/KZM, Stosowanie środków odstrasżających owady (DEET, ikarydyny), Oględziny ciała, Usuwanie kleszczy, Bezpieczne przebywanie na świeżym powietrzu.

⁵⁴ Hofmann H., Fingerle V., Hunfeld K. P. et al. (2017). Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Ger. Med. Sci. 15(14)

⁵⁵ Australian Government Department of Health (2015). Preventing and treating tick bites. Pozyskano z: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-lyme-disease.htm/\\$File/Preventing-treating-tick-bites.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-lyme-disease.htm/$File/Preventing-treating-tick-bites.pdf), dostęp z: 26.04.2022

⁵⁶ Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (2015). Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. Pozyskano z: http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/kleszcze_2015.pdf, dostęp z 26.04.2022

⁵⁷ Government of Canada (2015). Prevention of tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tick-borne-encephalitis/prevention-tick-borne-encephalitis.html>, dostęp z 26.04.2020

Akronim organizacji	Rok	Populacja docelowa interwencji	Kryteria dodatkowe	Interwencje
ECDC ^{58,59}	2015	Populacja ogólna, W zakresie komunikacji i edukacji – lekarze, podróżni, populacja ogólna zamieszkująca tereny endemiczne KZM, dzieci zamieszkujące tereny endemiczne KZM.	Osoby podróżujące lub przebywające na terenach, gdzie powszechnie występują kleszcze.	Szczepienia p/KZM, Stosowanie odzieży ochronnej, Stosowanie środków odstrasżających owady, Stosowanie preparatów owadobójczych (permetryna), Oględziny ciała, Usuwanie kleszczy, Pomoc medyczna w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych, Tworzenie materiałów edukacyjnych dla poszczególnych grup docelowych, Adaptacja materiałów edukacyjnych.
KIDL ⁶⁰	2014	Osoby posiadające objawy neuroinfekcji wirusem KZM.	–	Badania diagnostyczne (badania na obecność przeciwciał anty-KZM w klasach IgG i IgM w surowicy i przeciwciał IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym).
CEVAG ⁶¹	2013	Populacja ogólna.	–	Stosowanie środków ochrony osobistej, Szczepienia p/KZM.

⁵⁸ European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Personal protective measures against tick bites. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/prevention-and-control/protective-measures-ticks>, dostęp z 25.04.2022

⁵⁹ European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Communication toolkit on tick-borne diseases and preventive measures. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communication-toolkit-tick-borne-diseases-and-preventive-measures>, dostęp z 27.04.2022

⁶⁰ Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (2014). Diagnostyka laboratoryjna chorób odkleszczowych. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/get-file/150_05kleszcze-z-okladka, dostęp z 26.04.2022

⁶¹ Central European Vaccination Awareness Group (2013). Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859759/pdf/hvi-9-362.pdf>, dostęp z 27.04.2022

Tabela 11. Zestawienie rekomendacji z zakresu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu

Organizacja	Treść rekomendacji
Rekomendacje polskie	
Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów – SPGE 2021⁶²	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Eksperci podkreślają, że szczepionki przeciw KZM zawierające europejski typ wirusa są skuteczną metodą ochrony przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. • W stanowisku zaznaczono, iż na obecną chwilę KZM występuje w całym kraju. Z uwagi na obecną zachorowalność cały kraj winien być traktowany jako zagrożony wystąpieniem KZM. W zależności od części kraju możliwe jest wyszczególnienie obszarów o niskim, średnim i wysokim stopniu endemiczności. • Organizacja wskazuje następujące populacje obciążone zwiększonym ryzykiem KZM i kwalifikujące się tym samym do szczepień ochronnych: ○ osoby uprawiające aktywność rekreacyjną na otwartej przestrzeni, ○ wszystkich pracujących zawodowo na świeżym powietrzu, zwłaszcza na terenach zielonych (łącznie z obszarami zieleni miejskiej), ○ osoby podróżujące w kraju i poza nim, w regionach uznanych za endemiczne, jeśli aktywności podejmowane w trakcie pobytu niosą ze sobą ryzyko pogryzienia przez kleszcze. • Dodatkowo towarzystwo wskazuje także, iż szczepieniami powinny być uwzględnione również osoby wskazane przez WHO oraz inne organizacje. Do osób tych należą: ○ osoby pracujące przy eksploatacji lasu, ○ wojskowi, ○ członkowie straży pożarnej i granicznej, ○ rolnicy, ○ młodzież odbywająca praktyki na terenach otwartych, ○ turyści, ○ uczestnicy obozów i kolonii, ○ osoby bez kwalifikacji zawodowych i bezrobotne, ○ osoby realizujące zadania z zakresu aktywności fizycznej w lesie (zwłaszcza w lasach mieszanych) powyżej 10 godzin tygodniowo,

⁶² Kuchar E., Zajkowska J., Flisiak R. et al. (2021). Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich – stanowisko polskiej grupy ekspertów. Med. Pr. 72(2): 193-210

	- o właściciele zwierząt domowych, również mieszkający w miastach, - o osoby zajmujące się rekreacyjnie łowiectwem, wędkowaniem, zbieraniem grzybów i innych plonów lasu, - o osoby uprawiające wycieczki rowerowe i piesze, - o osoby spożywające niepasteryzowane mleko i produkty mleczne. • Organizacja, w oparciu o informacje podawane przez WHO, wskazuje osoby zamieszkujące tereny o wysokiej endemiczności dla KZM ($\geq 5/100$ tys.) jako kwalifikujące się do populacyjnych szczepień ochronnych. Ze względu na ciężki przebieg choroby u osób w podeszłym wieku oraz jej istotny wpływ na rozwój neurologiczny dzieci, zaleca się objąć szczepieniami obie te grupy. • Mieszkańców terenów o niskiej i umiarkowanej endemiczności (1-5/100 tys.) zaleca się objąć szczepieniami ochronnymi. Dotyczy to w szczególności osób obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na KZM, dzieci oraz osób starszych. • Osoby zamieszkujące obszary, na których KZM występuje stosunkowo rzadko ($< 1/100$ tys.), powinny otrzymać zalecenie do poddania się szczepieniu przeciw KZM. • Grono ekspertów podkreśla, że docelowo osoby wykonujące zawody na obszarach zielonych (dotyczy to także parków i zieleni miejskiej) posiadają skumulowane, zwiększone ryzyko zachorowania na KZM. W efekcie takim osobom należy zapewnić dostęp do nieswoistych (repelenty, odzież ochronna), jak i swoistych (szczepienia) metod profilaktyki zakażeń KZM. Działania te powinny także obejmować inne choroby odkleszczowe. • Cykl szczepień w kierunku KZM może zostać rozpoczęty w dowolnym momencie (dowolny miesiąc). Docelowo jednak preferowanym okresem poddania się szczepieniom pozostają okresy zmniejszonej aktywności kleszczy (późna jesień, zima, wczesna wiosna). Odporność jest zwykle uzyskiwana po drugiej dawce (czas zależy od wybranego produktu), a pierwsze 2 dawki należy podać w wymienionych porach roku. W przypadkach szczególnych, wymagających szybkiego uzyskania odporności, uzasadnione jest zastosowanie schematu przyspieszonego, którego immunogenność jest porównywalna do szczepień standardowych. Sposób dawkowania uzależniony jest od produktu leczniczego. • Po ukończeniu pełnego podstawowego schematu szczepień, dawki przypominające powinny być podawane co 5 lat osobom w wieku do 60 lat (FSME-Immun) lub do 50 lat (Encepur), a następnie ponawiane co 3 lata. • Szczepienia poekspozycyjne nie są zalecane. • Zaleca się także jak najszybsze usunięcie kleszcza, który zdążył przytwierdzić się do skóry. Nie zawsze jednak jest to skuteczne działanie przeciw zakażeniom, z uwagi na fakt, że w skórze może pozostać gruczoł śliniakiowy kleszcza. • Zaleca się pasteryzację wszelkich produktów mlecznych pochodzących od zwierząt hodowlanych zamieszkujących obszary endemicznego występowania KZM.
Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych – PTEiLChZ 2015⁶³	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja wskazuje na stosowanie szczepień uodparniających. Schemat szczepień powinien być zgodny z zaleceniami producenta szczepionki.

⁶³ Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (2015). Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. Pozyskano z: http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/kleszcze_2015.pdf, dostęp z 26.04.2022

	• Cykl szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek podawanych w odstępie 1-3 miesiące oraz trzeciej dawki podawanej 5-12 miesięcy po drugiej dawce. • Przypominające dawki szczepienia podaje się w odstępie 3-5 lat od ostatniego szczepienia, uzależniając to od narażenia na zakażenie. • Organizacja wskazuje na istnienie przyspieszonego schematu szczepień, na który składają się szczepienia podane odpowiednio w dniach 0, 7 oraz 12, a następnie po okresie roku. • Organizacja wskazuje, że prawidłowo zastosowany schemat szczepień pozwala uzyskać trwałą odporność na poziomie 98%. • Podstawę diagnostyki stanowi stwierdzenie obecności swoistych przeciwciał w klasie IgM i/lub IgG w surowicy krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym metodą ELISA. Przeciwciała klasy IgM pojawiają się w surowicy po 10-14 dniach od momentu zakażenia oraz zanikają po kilku tygodniach. Przeciwciała klasy IgG pojawiają się po okresie 3-4 tygodni od momentu zakażenia. • Organizacja wskazuje, że w fazie objawowej choroby, przeciwciała obu klas mogą być wykrywane zarówno w surowicy krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Natomiast w okresie wylęgania choroby i w pierwszej jej fazie nie stwierdza się przeciwciał w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym.
Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych – KIDL 2014 ⁶⁴	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: <u>Diagnostyka zakażeń odkleszczowych</u> • Badanie diagnostyczne wykonuje się w przypadku wystąpienia objawów neuroinfekcji wirusem KZM, czyli w drugiej fazie zakażenia. Druga faza zakażenia charakteryzuje się niskim prawdopodobieństwem wykrycia wirusa/genomu wirusa we krwi (wiremia występuje w pierwszej bezobjawowej lub grypopodobnej fazie). • Metodą diagnostyczną z wyboru powinno być badanie na obecność przeciwciał w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym, przy zastosowaniu metody immunoenzymatycznej (ELISA), ze względu na jej czułość i możliwość różnicowania odpowiedzi na zakażenie KZM. • W ramach badania potwierdzającego zakażenie KZM stosuje się techniki immunochemiczne, polegające na wykryciu przeciwciał anty-KZM w klasach IgG i IgM w surowicy i przeciwciał IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym chorego. • Zaleca się pobranie od pacjenta kolejnej dodatkowej próbki w przypadku uzyskania wątpliwych wyników. • Badanie obecności swoistych IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym może zostać wykonane następującymi technikami: ○ test immunoenzymatyczny (ELISA), ○ test immunoenzymatyczny (EIA), ○ test chemiluminescencyjny (CLIA), ○ test immunoenzymatyczno-fluorescencyjny (ELFA).
Rekomendacje zagraniczne	

⁶⁴ Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (2014). Diagnostyka laboratoryjna chorób odkleszczowych. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/get-file/150_05kleszcze-z-okladka, dostęp z 26.04.2022

Centers for Disease Control and Prevention – CDC 2022 ⁶⁵	Metodologia: Przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: - Aby zmniejszyć ryzyko ugryzienia przez kleszcze, należy: - unikąć terenów zalesionych i zaroślowych w miejscach, gdzie KZM występuje endemicznie, - stosować środki odstraszające owady: - preparaty zawierające 0,5% permetryny na odzież i sprzęt lub zakup odzieży i sprzętu impregnowanego permetryną, - środki zawierające DEET (dietylotoluamid, <i>N,N-Dietylo-m-toluamid</i>), - olejek eukaliptusowy cytrynowy (OLE, ang. <i>oil of lemon eucalyptus</i>), - mentoglikol (PMD, ang. <i>para-menthane-diol</i>), - ikarydyna (pikarydyna), - IR 3535 (ester etylowy N-acetylo-N-butylo-beta-alaniny); - odnaleźć i usunąć kleszcze, nim dojdzie do ugryzienia, - unikąć spożywania niepasteryzowanych produktów mlecznych, - unikąć przebywania na obszarach, w których znajdują się kleszcze lub chodzić wytyczonymi ścieżkami, aby uniknąć kontaktu z wysoką trawą. - Aby zmniejszyć ryzyko ugryzienia przez kleszcze, po powrocie do domu należy: - dokładnie sprawdzić odzież pod kątem kleszczy, - wysuszyć ubrania w wysokiej temperaturze przez 10 minut, - wziąć prysznic – wykazano, że wzięcie prysznic w ciągu 2 godzin od wejścia do domu zmniejsza ryzyko zachorowania na boreliozę i może być skuteczne w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia innych chorób przenoszonych przez kleszcze, - dokładnie obejrzeć całe ciało, zwracając przede wszystkim uwagę na miejsca pod pachami, w uszach i wokół nich, wewnątrz pępka, tył kolan, włosy i wokół nich, między nogami, w pachwinach i w pasie. <u>Szczepienie przeciw KZM:</u> - W sierpniu 2021 r. Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. <i>Food And Drug Administration</i>) zatwierdziła szczepionkę przeciw KZM TicoVac (w Polsce preparat pod nazwą FSME-IMMUN) dla osób w wieku 1 roku lub starszych. - Dawka dla osób w wieku 16 lat i starszych wynosi 0,5 ml, a dla dzieci i młodzieży do lat 15 – 0,25 ml. - Schemat szczepienia pierwotnego obejmuje 3 dawki, a dawkę przypominającą można podać, jeśli spodziewana jest ciągła lub ponowna ekspozycja na wirusa KZM.
---	--

⁶⁵ Centers for Disease Control and Prevention (2022). Tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: <https://www.cdc.gov/tick-borne-encephalitis/index.html>, dostęp z 25.04.2022

- Szczepionki przeciwko KZM są również dostępne w wielu krajach za granicą, w których endemicznie występuje wirus KZM.
- W lutym 2022 r. organizacja *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) zatwierdziła zalecenia dotyczące stosowania szczepionki wśród osób podróżujących za granicę oraz pracowników laboratoriów w USA:
 - szczepienie przeciwko KZM jest zalecane dla osób, które przemieszczają się lub podróżują do obszaru endemicznego KZM i będą narażone na ekspozycję na kleszcze w oparciu o zaplanowane zajęcia na świeżym powietrzu,
 - decyzję o szczepieniu należy podjąć na podstawie oceny planowanych zajęć i obszarów podróży, czynników ryzyka oraz osobistego postrzegania i tolerancji ryzyka.

Dawka	Dzieci i młodzież w wieku 1-15 lat	Osoby w wieku ≥16 r.ż.
1. dawka	Dzień 0.	Dzień 0.
2. dawka	14 dni-3 miesiące po 1. dawce	1-3 miesiące po 1. dawce
3. dawka	5-12 miesięcy po 2. dawce	5-12 miesięcy po 2. dawce
Przypominająca	dawka (przypominająca) może zostać podana co najmniej 3 lata po ukończeniu pierwotnego schematu szczepienia, jeśli spodziewana jest ciągła lub ponowna ekspozycja na wirusa KZM.	

- Do czynników zwiększających ryzyko zakażenia wirusem KZM wśród podróżnych należą:
 - pora roku – transmisja wirusa KZM występuje głównie w cieplejszych miesiącach od kwietnia do listopada, gdy kleszcze są najbardziej aktywne,
 - lokalizacja:
 - głównie obszar krajów w regionie geograficznym rozciągającym się od zachodniej i północnej Europy po północną i wschodnią Azję,
 - na stronie CDC można odnaleźć informacje o ryzyku KZM w poszczególnych krajach, jednakże należy tę informacje interpretować ostrożnie, ponieważ transmisja wirusa KZM może być bardzo zmienna,
 - kleszcze zwykle są spotykane na obszarze lasów liściastych i iglastych oraz w strefie przejściowej między lasami a łąkami;
 - aktywność i zawód:
 - zajęcia rekreacyjne na świeżym powietrzu zwiększają ryzyko ekspozycji na kleszcze (piesze wędrówki, biwakowanie, jazda na rowerze, polowanie, wędkarstwo, obserwowanie ptaków, zbieranie grzybów, kwiatów lub jagód),
 - ryzyko zawodowe obejmuje przede wszystkim leśników, rolników, personel wojskowy lub naukowców wykonujących prace w terenie na obszarach wiejskich,
 - spożywanie niepasteryzowanego mleka oraz produktów mlecznych od zakażonych kóz, bydła lub owiec;
 - czas trwania – rodzaj podejmowanej aktywności jest bardziej istotny niż czas spędzany za granicą – zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe podróże zwiększają ryzyko zakażenia wirusem KZM,
 - grupy ryzyka:

	▪ osoby starsze mają zwiększone ryzyko cięższego przebiegu KZM niż osoby młodsze, ▪ osoby z osłabionym/upośledzonym układem odpornościowym. • Wszystkim osobom podróżującym do obszarów endemicznych KZM należy zalecić podjęcie środków ostrożności w celu uniknięcia ugryzień przez kleszcze. • Szczepionka przeciw KZM może być wskazana u niektórych osób z grupy ryzyka, w związku z tym ocena korzyści i szkód powinna obejmować kilka kwestii: ○ prawdopodobieństwo narażenia na kleszcze zakażone wirusem KZM, biorąc pod uwagę planowane czynności i trasy (np. lokalizacja, obszar wiejski, pora roku i czas podróży lub zamieszkania), ○ osoby narażone na ciągłą ekspozycję na kleszcze są prawdopodobnie najbardziej narażone na zakażenie KZM i mogą obejmować zarówno osoby podróżujące krótkoterminowo (<1 miesiąca), jak i osoby podróżujące regularnie przez dłuższy czas (np. kilka razy w miesiącu) do miejsc, w których mogą znajdować się zakażone kleszcze, ○ mimo rzadkiego występowania KZM, choroba ta cechuje się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością, ○ niektóre osoby (np. osoby starsze) mają wyższe ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu KZM, ○ dostępność szczepionki o odpowiedniej długoterminowej immunogenności i profilu bezpieczeństwa, ○ możliwe, ale niskie prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych działań niepożądanych po szczepieniu, jak w przypadku każdej szczepionki, ○ prawdopodobieństwo przyszłych podróży do obszarów endemicznych KZM. • Badania sugerują, że szczepionka przeciw KZM (zawierająca europejski wariant wirusa KZM) zapewnia ochronę przez innymi głównymi podtypami wirusa, jednakże brak jest dostatecznej warstwy dowodowej w tym zakresie.
Public Health Scotland – PHS 2022 ⁶⁶	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: <u>Zalecenia dla podróżnych</u> • W przypadku spędzania czasu na świeżym powietrzu, w lasach lub na obszarach wiejskich, w krajach, w których KZM jest powszechne: ○ warto rozważyć szczepienie przeciw KZM, w szczególności w przypadku takich aktywności jak spacer, piesze wędrówki, biwakowanie, jazda na rowerze, wędkarstwo, bieganie, ○ po zakończeniu zajęć na świeżym powietrzu należy sprawdzić całe ciało pod kątem kleszczy oraz należy je jak najszybciej usunąć w momencie ich wykrycia.

⁶⁶ Public Health Scotland. Information on how to stay safe and healthy abroad. Tick-borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/tick-borne-encephalitis>, dostęp z 25.04.2022

	• Kleszcze zwykle występują na terenach leśnych, zarośniętych polach, parkach, wzgórzach i zboczach gór. Przyczepiają się do skóry lub odzieży po kontakcie z paprociami lub wysoką trawą. Miejsca na ciele człowieka, w których kleszcze najczęściej przebywają to m.in. pachy, pępek, fałdy piersi, pachwiny, linia włosów oraz za uszami. • Aby zmniejszyć ryzyko ugryzienia przez kleszcze, należy: ○ unikać przebywania na obszarach, na których znajdują się kleszcze, a jeśli jest to konieczne należy chodzić wytyczonymi ścieżkami, aby uniknąć kontaktu z wysoką trawą, ○ zakrywać skórę ubraniami: ▪ wsunąć nogawki spodni do skarpet, ▪ nosić odzież w jasnym kolorze, aby łatwiej było można zauważyć kleszcze, jeśli będą pełzać po ubraniach; ○ stosować na odsłoniętą skórę środki odstraszające owady, ○ stosować preparaty zawierające środki owadobójcze (permetrynę) na odzież, obuwie i sprzęt kempingowy, ○ pod koniec dnia zajęć na świeżym powietrzu sprawdzać ubranie i skórę pod kątem obecności kleszczy, a w przypadku ich wykrycia – należy je niezwłocznie usunąć. • Organizacja zwraca szczególną uwagę na bezpieczne usuwanie kleszczy: ○ ze względu na mały rozmiar kleszczy, można zastosować szkło powiększające, ○ kleszcze można usunąć za pomocą specjalnie zaprojektowanych urządzeń do ich usuwania (w przypadku nieposiadania tego typu sprzętu, można użyć pęsety), ○ kleszcza należy chwycić jak najbliżej skóry oraz delikatnie, ale stanowczo, pociągnąć do góry, ○ należy unikać zgniatania lub ściskania kleszcza gołymi rękami, ○ nie należy używać wazeliny, alkoholu czy zmywacza do paznokci bezpośrednio na kleszcza wbitego w skórę, jak również nie wolno go przypalać, ○ po usunięciu kleszcza należy oczyścić miejsce ugryzienia oraz dłonie mydłem i wodą lub żelem zawierającym alkohol. <u>Szczepienia przeciwko KZM</u> • W Wielkiej Brytanii dostępna jest szczepionka przeciwko KZM dla dorosłych (TicoVac) oraz dla dzieci (TicoVac Junior) (w Polsce preparaty pod nazwą FSME-IMMUN). • Cykl szczepień składa się z trzech dawek szczepionki. • Zaleca się podanie pierwszej dawki szczepionki co najmniej miesiąc przed planowaną podróżą. • Zaleca się podanie co najmniej dwóch dawek, aby zapewnić odpowiednią ochronę podczas podróży. • Trzecia dawka zapewnia ochronę przez około 3 lata. <u>Pozostałe kwestie dotyczące zagrożeń związanych z kleszczami</u>
--	---

	• Nie wszystkie kleszcze przenoszą wirusa KZM. • Sezon kleszczowy zwykle rozpoczyna się późną wiosną, a kończy się wczesną jesienią. • U większości osób zakażonych wirusem KZM nie wystąpią żadne objawy. • U niektórych osób natomiast może wystąpić gorączka oraz objawy grypopodobne (takie jak uczucie gorąca, dreszcze, bóle głowy, bóle mięśni lub nudności), które standardowo utrzymują się do około tygodnia. • U niewielkiej liczby osób, u których wyleczono objawy grypopochodne, mogą wystąpić poważniejsze objawy kilka dni później, do których należą m.in. wysoka gorączka, silny ból głowy, sztywność karku, drgawki, nagłe splątanie lub osłabienie, utrata motoryczności części ciała. W przypadku ich wystąpienia, należy bezzwłocznie skorzystać z pomocy medycznej. • Osoby doświadczające ciężkiego przebiegu choroby, mogą rozwinąć trwałe uszkodzenia neurologiczne. Około 1 na 100 pacjentów prawdopodobnie umrze z powodu KZM.
National Travel Health Network and Centre – NaTHNaC 2021^{67,68}	Metodologia: Przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: <u>Zalecenia dla podróżnych:</u> • Zaleca się, aby unikać lasów oraz terenów zielonych, gdzie masowo występują kleszcze. W szczególności dotyczy to okresów wiosennych, letnich oraz wczesno jesiennych. • Należy stosować metody zapobiegania ugryzieniom jak właściwy ubiór oraz zastosowanie aerozoli przeciwko owadom. • Należy dokonywać regularnych oględzin ciała. Spowodowane jest to faktem, że larwalne formy niektórych kleszczy są niewielkie i trudne do zauważenia. • Należy usunąć wszelkie kleszcze, niezwłocznie po ich zauważeniu przy użyciu odpowiednich do tego celu pincet lub praktycznego narzędzia zaprojektowanego w tym celu. • Zaleca się unikania spożycia niepasteryzowanych produktów mlecznych pochodzących z terenów zagrożonych występowaniem kleszczy. Stanowi to potencjalną drogę zakażenia. • Należy skontaktować się z lekarzem w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów, w przeciągu 28 dni po ugryzieniu kleszcza. • Organizacja zaznacza, że szczepienia przeciwko KZM są ogólnodostępne dla osób planujących podróż po terenach endemicznego występowania KZM. • Należy rozważyć aplikację szczepionki u: ○ wszystkich osób zamieszkujących tereny endemicznego występowania KZM,

⁶⁷ National Travel Health Network and Centre (2021). Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://travelhealthpro.org.uk/disease/173/tick-borne-encephalitis>, dostęp z: 22.04.2022

⁶⁸ National Travel Health Network and Centre (2021). Insect And Tick Bite Avoidance. Pozyskano z: <https://travelhealthpro.org.uk/factsheet/38/insect-and-tick-bite-avoidance>, dostęp z: 22.04.2022

- osób wykonujących zawód determinujący podwyższone ryzyko zachorowania (np. rolnicy, leśnicy, żołnierze),
- podróżujących na tereny o podwyższonym ryzyku zachorowania na KZM,
- pracowników laboratoriów, mających bezpośredni kontakt z materiałem zakażonym KZM.
- Zalecany schemat szczepień zaprezentowano poniżej.

Szczepionka	Schemat	Schemat przyspieszony	Czas trwania ochrony
TicoVac (osoby >16 r.ż.) lub, TicoVac Junior (osoby >1 r.ż. i <16 r.ż)	3 dawki w schemacie 0 dni, 1-3 miesiąc, 5-12 miesięcy po drugiej dawce*	Druga dawka może zostać podana dwa tygodnie po pierwszej dawce.	Pierwsza dawka przypominająca po zakończeniu standardowego schematu nie chroni dłużej niż 3 lata. Po tym okresie dawki przypominające mogą zostać aplikowane co 5 lat, o ile osoba ta znajduje się w grupie ryzyka**.

*Po pierwszych dwóch dawkach, odpowiednia ochrona może zostać wykształcona na obecnie trwający sezon kleszczowy (wskaźnik ochrony wynosi ponad 90% po drugiej dawce)

**U osób starszych niż 60 lat, dawki przypominające nie powinny być aplikowane rzadziej niż co 3 lata.

Zalecenia, odnoszące się do ochrony przed ugryzieniami kleszczy:

- Organizacja zaznacza, że obecnie dostępne są szczepionki oraz tabletki zapewniające ochronę przed niektórymi chorobami transmitowanymi przez ukąszenia owadów. Jednakże należy podkreślić, że działania te mogą nie być wystarczające dla wszystkich podróżnych, determinując tym samym wyższe ryzyko zachorowania. Unikanie ukąszeń owadów oraz kleszczy może być jedyną ścieżką do minimalizacji ryzyka zachorowania.
- Organizacja podkreśla, że osobami najbardziej narażonymi na zakażenie KZM są obywatele podróżujący po krajach endemicznych. Zaleca się, aby każdy podróżny, przed odwiedzeniem danego kraju, sprawdził czy na jego terytorium stwierdza się zwiększoną zgłaszalność przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. Dopuszczalne jest także udanie się do lekarza pierwszego kontaktu by uzyskać podstawowe informacje w omawianym zakresie.
- Zaleca się, aby podróżni rozważyli czy na czas podróży nie spakować odzieży ochronnej, środków odstrasżających owady, moskitier oraz apteczki pierwszej pomocy. Odpowiednim ruchem może być także uwzględnienie w apteczne pincet do usuwania kleszczy, środków przeciwbólowych oraz tych łagodzących świąd.
- Zaleca się, aby osoby podróżujące stosowały środki ochronne przeciwko kleszczom i owadom, możliwie zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Jest to w głównej mierze uzależnione od danego wektora zakażenia oraz rozpowszechnienia danej choroby na danym obszarze.
- Zaleca się poruszanie jedynie po wytyczonych szlakach wędrówkowych i unikanie wchodzenia w wysoką trawę.
- Należy dokonać oględzin ciała bezpośrednio po powrocie z terenów zielonych, a w sytuacji wykrycia kleszcza należy prawidłowo go usunąć.
- Prawidłowy ubiór ochronny obejmuje luźną odzież, z długimi rękawami i nogawkami, aby możliwe było wetknięcie ich w skarpety.
- Ubiór winien być w jasnych kolorach, aby możliwe było natychmiastowe zauważenie kleszczy, zanim dotrą do preferowanego przez siebie miejsca.

	• Ubiór może zostać spryskany substancjami odstraszającymi owady. Można także zakupić odzież podwójnie plecioną, aby zapobiec przegryzaniu się insektów przez odzież. • Zaleca się używania środków odstraszających insekty w miejscach, gdzie skóra jest odsłonięta. Środki zawierające DEET są uważane za najskuteczniejsze w tym zakresie. Jeśli występuje jednak nietolerancja omawianego środka należy zastosować inne, skuteczne substancje. • W sytuacji wystąpienia zaczerwienienia, gorączki lub wysypki w przebiegu ostatnich kilku tygodni po usunięciu kleszcza, należy udać się do lekarza w celu uzyskania opieki medycznej. Lekarzowi należy także przekazać szczegółową informację nt. ugryzienia kleszcza m.in. gdzie i kiedy doszło do tego zdarzenia. • Sposób aplikacji repelentów: ○ nie należy stosować repelentów pod ubrania, a wyłącznie na odsłoniętą skórę, ○ nie należy pokrywać repelentem otwartych ran, zadrapań i podrażnionej skóry, ○ nie należy stosować repelentu bezpośrednio na twarz. Proces aplikacji powinien obejmować nałożenie substancji na dłonie a następnie delikatne wtarcie go w twarz, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z oczami i ustami. Po aplikacji należy umyć dłonie, ○ repelenty nie powinny być nakładane na dłonie dzieci, ○ proces powtórnej aplikacji powinien być zgodny ze wskazaniami producenta, ○ gdy repelent przestaje być potrzebny, należy zmyć go przy pomocy wody z mydłem, ○ należy ograniczać ryzyko spożycia i wdychania repelentów, ○ DEET może być użyty w stężeniu do 50% u kobiet w ciąży i karmiących piersią, oraz niemowląt starszych niż 2 miesiące (chyba, że obecna jest reakcja alergiczna), ○ jeśli występuje potrzeba stosowania kremu przeciwsłonecznego i repelentu zawierającego DEET, powinien on zostać zastosowany po aplikacji kremu (należy użyć kremu o ochronie wynoszącej między 30 a 50 SPF, aby zrekompensować utratę ochrony na skutek rozcieńczenia repelentem), ○ DEET może uszkodzić materiały plastikowe i tworzywa sztuczne, dlatego zaleca się unikanie kontaktu takich przedmiotów z repelentem. Substancja ta nie wpływa w żaden sposób na naturalne tkaniny, ○ pikardyna, olejki eukaliptusowe lub repelenty zawierające etyloaminopropioniany są dostępne jako skuteczny zamiennik dla DEET. Repelenty zawierające pikardynę powinny zawierać jej stężenie, nie mniejsze niż 20%. • Kleszcze powinny zostać usunięte niezwłocznie po zauważeniu. Zabieg ten może zostać dokonany przy użyciu szczypczyków z odpowiednimi końcówkami lub standardowego widelczyka do usuwania kleszczy. • Kleszcza należy chwycić jak najbliżej skóry i ciągnąć, w jednostajny sposób, ku górze. Należy przy tym uważać, aby nie zgnieść bądź nie doprowadzić do przerwania powłok kleszcza. Po usunięciu pasożyta, miejsce ugryzienia powinno zostać przemyte z użyciem wody i mydła lub jodyny/innego środka antyseptycznego. Jeśli kleszcz nie zostanie wyrwany w całości (pozostawiona główka), możliwe jest pojawienie się stanu zapalnego. • Nie należy stosować na kleszcze żadnych oleistych substancji. Nie należy także przypalać i ogrzewać go.
--	--

National Health Service – NHS 2021⁶⁹	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Kleszcze, które rozprzestrzeniają wirusa kleszczowego zapalenia mózgu (KZM), występują w określonych częściach Europy i Azji oraz w niektórych częściach Wielkiej Brytanii. • Ryzyko zachorowania na KZM jest bardzo niskie, ponieważ nie wszystkie kleszcze rozprzestrzeniają wirus KZM. • Czynności takie jak wędrówki lub biwakowanie, zwiększają ryzyko ugryzienia przez kleszcze, które żyją w lasach i na obszarach trawiastych. • Zaleca się szczepienie przeciw KZM w przypadku podróży lub przebywania na terenach, gdzie powszechnie występuje KZM. • 2 dawki szczepionki mogą chronić przez około rok, natomiast trzecia dawka może chronić przez ok. 3 lata. Zaleca się podanie pierwszej dawki co najmniej 1 miesiąc przed podróżą. • Aby zmniejszyć ryzyko ugryzienia przez kleszcze, należy: ○ unikać miejsc, w których kleszcze najczęściej występują, ○ zakrywać skórę podczas chodzenia na świeżym powietrzu, ○ wsuwać nogawki spodni do skarpet, ○ stosować na ubrania i skórę środki odstraszające owady, zawierające DEET (dietylotoluamid, N,N-Dietylo-m-toluamid), ○ nosić odzież w jasnym kolorze, ○ chodzić wytyczonymi w lasach ścieżkami, ○ sprawdzać skórę i włosy po przebywaniu na zewnątrz. • Aby bezpiecznie usunąć kleszcza należy: ○ użyć pęsety z cienką końcówką lub narzędzia do usuwania kleszczy (dostępne w aptekach, sklepach zoologicznych lub u weterynarzy), ○ chwycić kleszcza jak najbliżej skóry i powoli pociągnąć w górę, następnie należy się go pozbyć, ○ oczyścić miejsce ugryzienia środkiem antyseptycznym lub wodą z mydłem. • Należy udać się do lekarza, jeśli pojawią się objawy grypopodobne (uczucie gorąca, dreszcze, bóle głowy, bóle mięśni, nudności, obecność czerwonej okrągłej wysypki), po ugryzieniu przez kleszcza lub przebywania w ciągu ostatniego miesiąca na terenach, gdzie stwierdza się obecność habitatu kleszczy. • Należy niezwłocznie zadzwonić po pogotowie lub udać się do szpitala, w przypadku wystąpienia objawów takich jak: ○ sztywność karku i silny ból głowy, ○ dyskomfort podczas patrzenia na światło,
---	--

⁶⁹ National Health Service (2021). Tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: <https://www.nhs.uk/conditions/tick-borne-encephalitis/>, dostęp z 25.04.2022

	- o zmiana w zachowaniu (np. nagła dezorientacja), - o osłabienie lub utrata motoryczności w kończynach, - o napad drgawkowy.
Norwegian Institute of Public Health – NIPH 2021⁷⁰	Metodologia: Przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja zaleca, aby w sytuacji przemierzania terenów, na których stwierdza się zwiększone występowanie kleszczy, stosować odzież ochronną składającą się z długich spodni zakrywających kostki. • Zaleca się trzymanie wyznaczonych ścieżek turystycznych i unikanie przy tym wchodzenia w wysokie trawy, wrzosowiska i zarośla. • Zaleca się zastosowanie środków odstraszających owady na skórę oraz ubrania w celu zmniejszenia ryzyka ukąszenia przez kleszcze. Docelowe chemiczne środki ochronne powinny zawierać DEET (dietylotoluamid). • Docelowo nie jest możliwe kontrolowanie populacji kleszczy. W celu ogólnego zmniejszenia ryzyka ugryzienia przez kleszcze zaleca się usuwanie skupisk wysokiej trawy, wrzosowisk oraz zarośli. • Po odwiedzeniu terenów, gdzie stwierdza się zwiększone występowanie kleszczy zaleca się dokonanie całościowych oględzin ciała, w szczególności u dzieci. Należy także sprawdzić ubiór, zarówno na zewnątrz jak i wewnątrz czy nie pozostały na nim żadne osobniki. Ponadto zalecanym elementem oględzin jest umycie się pod prysznicem. Działanie to może zmyć kleszcze, które nie zdołały jeszcze znaleźć stosownego miejsca do pożywienia się. • Kleszcze najlepiej usuwa się przy użyciu pincet lub palców. Nawilżacze i inne substancje olejne nie są zalecane przy usuwaniu pasożytów tego typu. • W przypadku Norwegii, autorzy rekomendacji zalecają, aby zaszczepić osoby dorosłe oraz dzieci, które znaczną część czasu spędzają na zewnątrz lub w okolicach terenów leśnych. Dotyczy to także osób, które w przeszłości miały styczność z kleszczami lub zostały przez nie pogryzione. • Organizacja nie zaleca szczepień przeciwko KZM podczas regularnych wycieczek turystycznych do terenów endemicznych, jednakże zaleca szczepienia turystom mającym zamiar przebywać na leśnych terenach endemicznych KZM (np. w związku z biegami na orientację, pracami leśnymi, pieszymi wędrówkami lub biwakowaniem).
Canadian Pediatric Society – CPS 2020⁷¹	Metodologia: Przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja wskazuje, że rodziny mogą zredukować narażenie na insekty oraz kleszcze w czasach i miejscach, gdzie są one najbardziej aktywne. Kleszcze w tym przypadku rozmnażają się w pobliżu terenów zalesionych, żyją w wysokich trawach oraz aktywniej szukają żywicieli w okresie wiosny i jesieni.

⁷⁰ Norwegian Institute of Public Health (2021). Tick-borne encephalitis (TBE virus infections). Pozyskano z: <https://www.fhi.no/en/op/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/tick-borne-encephalitis--tbe-virus-infections/#about-this-page>, dostęp z: 25.04.2022

⁷¹ Canadian Pediatric Society (2021). Poland Selective Vaccinations: Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://www.iamat.org/country/poland/risk/tick-borne-encephalitis#>, dostęp z: 25.04.2022

	• Organizacja zaleca, aby lekarze edukowali rodziny przez wskazywanie im skutecznych fizycznych form ograniczania ryzyka pogryzienia przez owady i żerowania kleszczy. Działania z tego zakresu mogą obejmować: ○ założenie ekranów ochronnych okien i drzwi w domu oraz podczas obozowania, ○ jeśli dochodzi do pogryzienia przez owady, należy zasłonić kołyskę, kojec lub spacerówkę dziecka przy pomocy gęsto utkanej siatki ochronnej (np. moskitiery), ○ jeśli istnieje ryzyko pogryzienia przez owady i/lub kleszcze zaleca się ubrać dziecko w długie, luźne ubiory zakrywające skórę na rękach i nogach. Dodatkowo dziecko powinno być ubrane w czapkę i buty. Zaleca się zamknąć dostęp do gołej skóry poprzez wetknięcie koszulki w spodnie oraz spodni w skarpety, ○ jasne ubiory sprawdzają się lepiej we wczesnym wykryciu i usunięciu kleszczy zanim dotrą do odpowiedniego miejsca na ciele, ○ jeśli zamieszkuje się tereny uznawane za zasiedlone przez kleszcze, zaleca się prowadzenie całociowych oględzin ciała, zarówno dzieci jak i dorosłych, przynajmniej raz dziennie. Szczególny nacisk należy kłaść na sprawdzenie głowy, karku oraz przestrzeni za uszami. Jeśli dojdzie do odnalezienia kleszcza, należy bezzwłocznie go usunąć. Kleszcze mogą pozostać wczepione w skórę, w dalszym ciągu pożywiając się krwią, rosnąć przez okres ponad 5 dni. Jednakże usunięcie kleszcza w przeciągu 24-48 godzin od rozpoczęcia pożywiania się może zapobiec chorobom przenoszonym przez tego pasożyta, z uwagi na fakt, że patogeny nie zdążą się do tego czasu przenieść z kleszcza na człowieka. • Repelenty są pomocne w zapobieganiu pogryzieniom przez pasożyty żywiące się krwią. • Obecne rekomendacje obowiązujące w Kanadzie i USA różnią się między sobą. Kanadyjski resort zdrowia nie określił jak dotąd bezpieczeństwa stosowania repelentów u dzieci <6 miesiąca życia, gdyż <i>Canada's Pest Management Regulatory Agency</i> (PMRA) zaznacza, że należy u tych dzieci w głównej mierze stosować niechemiczne środki ochronne. • Docelowo repelenty zawierające DEET są skuteczne w zapobieganiu ugryzieniom przez kleszcze. Organizacja zaznacza, że u dzieci ≤12 r.ż. należy stosować repelenty zawierające DEET o stężeniu nie większym niż 10%. Jednakże, istnieją dowody, że repelenty zawierające DEET w stężeniu poniżej 10% nie powinny być stosowane, gdy ekspozycja na kleszcze wynosi powyżej 1-2 godzin, gdyż repelenty te mogą nie być skuteczne. • W przypadku osób dorosłych i dzieci ≥12 r.ż. repelenty zawierające DEET w stężeniu do 30% procent mogą być stosowane jako rekomendowany środek ochronny, zgodnie z etykietą producenta. Możliwe jest także zastąpienie ww. repelentów przez inne preparaty zawierające określone stężenia ikardyny (20%) lub pikardyny. • Naturalne repelenty nie są znacznie bardziej bezpieczne od tych zawierających DEET lub ikardynę. W przypadku osób wrażliwych na oleje roślinne może dojść do wystąpienia reakcji alergicznej w postaci podrażnienia skóry oraz oczu. W wielu przypadkach naturalne repelenty mogą nie być skuteczną ochroną przeciwko pogryzieniom przez kleszcze. • Jak w przypadku większości związków chemicznych, organizacja zaleca ostrożność podczas aplikowania repelentów. Zaleca się także zapoznanie z całą etykietą, zawierającą kluczowe informacje nt. bezpieczeństwa stosowania: ○ należy unikać stosowania jednocześnie kremu do opalania i repelentów. Docelowo kremy przeciwsłoneczne muszą być aplikowane częściej niż repelenty. Jeśli repelent i krem muszą być stosowane jednocześnie, zaleca się by w pierwszej kolejności zastosować krem, odczekać 20 minut, a następnie zaaplikować repelent, ○ repelenty powinno się stosować z umiarem, w stopniu wystarczającym, aby pokryć ubiór oraz odkrytą skórę,
--	---

	- o należy unikać aplikowania repelentu bezpośrednio na ręce dziecka, aby zmniejszyć ryzyko kontaktu środka chemicznego z oczami oraz jamą ustną, - o nie należy stosować aerozolu lub kłaść maści bezpośrednio na twarz. Należy unikać kontaktu z oczami i jamą ustną. Jeśli dojdzie do kontaktu z miejscami wrażliwymi na twarzy, należy przepłukać te miejsca czystą wodą. Dla dzieci <10 r.ż., jest zalecane, aby dzieci miały zamknięte oczy i wstrzymały oddech podczas aplikacji przez osobę dorosłą. Repelenty nie powinny być stosowane na zadrapania, rany oraz poparzenia słoneczne, - o nie zaleca się stosowania repelentów pod ubrania, - o nie zaleca się stosowania repelentów na ubrania czy też moskitiery, które mogą mieć kontakt z ustami dzieci, - o po zakończeniu dnia na zewnątrz, pozostałości repelentów powinny zostać zmyte przy użyciu wody z mydłem, - o aplikacja repelentu powinna zostać przeprowadzona na otwartych, dobrze wentylowanych przestrzeniach (nie w namiocie), - o repelenty należy przechowywać poza zasięgiem dzieci. • Jeśli u dziecka dojdzie do lokalnej lub całościowej reakcji alergicznej na repelent, należy bezzwłocznie zmyć repelent przy użyciu mydła i wody. Takie dziecko zapewne wymaga także konsultacji z lekarzem. • Wiele produktów reklamowanych jako produkty ochronne nie są rekomendowane z uwagi na niewystraszające dowody by wesprzeć stawiane oświadczenia o skuteczności i/lub bezpieczeństwie. Takie produkty obejmują elektroniczne (ultradźwiękowe) narzędzia, urządzenia rażące prądem, cytrusowe rośliny doniczkowe, witaminę B1 oraz kombinację repelentów ze środkami nawilżającymi skórę.
International Association for Medical Assistance to Travellers – IAMAT 2020⁷²	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Ogólne rekomendacje wskazujące na profilaktykę KZM, są skierowane w głównej mierze do osób, które lubią spacerować, obozowanie lub podejmują inne aktywności na zewnątrz. Dotyczy to w szczególności terenów zalesionych lub parków miejskich, gdzie stwierdza się zwiększone występowanie kleszczy. • Zaleca się zastosowanie repelentów zawierających co najmniej 20-30% stężenie DEET, lub 20% pikarydyny. Należy je ponownie zaaplikować zgodnie ze wskazami producenta. • Rekomenduje się noszenie ubrania o neutralnych kolorach (jak beżowe czy jasnoszare), z oddychających materiałów, włączając w to także koszule z długim rękawem. Spodnie powinny zostać umieszczone w skarpetach. • O ile to możliwe należy także zaaplikować preparat zawierający permetrynę lub inny związek o podobnym działaniu, na ubiór oraz wyposażenie. • Podczas pieszych wędrówek na terenach zalesionych zaleca się trzymanie wytyczonego szlaku, a co za tym idzie unikanie wysokich traw i wrzosowisk. • Zaleca się rozłożenie materiału na ziemi, zanim się na niej usiadzie. • Należy ostrożnie sprawdzić własne ciało, ubrania, sprzęt oraz zwierzęta domowe przed wejściem do mieszkania.

⁷² International Association for Medical Assistance to Travellers (2020). Poland Selective Vaccinations: Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: <https://www.iamat.org/country/poland/risk/tick-borne-encephalitis#>, dostęp z: 25.04.2022

	• Poprawne usunięcia kleszcza obejmuje chwycenie go przy pomocy pincety, blisko skóry w taki sposób, aby nie doprowadzić do oderwania główki. • Należy także zdezynfekować miejsce usunięcia kleszcza lub umyć je przy użyciu wody i mydła. W przypadku podróży do terenów endemicznego występowania KZM, należy zachować kleszcza w zamkniętym pojemniku do 10 dni (żywe musza być przechowywane w lodówce, a martwe w zamrażarce). Należy zapisać datę i miejsce, w którym doszło do kontaktu z pasożytem. Jeśli dojdzie do wystąpienia objawów i będzie konieczny kontakt ze specjalistą, istotnym może być przekazanie kleszcza na badania laboratoryjne. • Zaleca się, aby nałożenie kremu do opalania odbyło się na 20 minut przed pokryciem ciała repelentem. • Zaleca się ciągle prowadzenie oględzin ciała w celu wczesnego zauważenia obecności kleszczy, a także natychmiastowe usunięcie po ich zauważeniu. • Szczepienia są rekomendowaną formą profilaktyki dla osób podróżujących, w celach rekreacyjnych, na tereny leśne, na których stwierdza się zwiększoną liczbę kleszczy. Aktywności te, oprócz pieszych wędrówek i biwakowania, obejmują także wszelkie prace zawodowe wykonywane przy lub w lasach.
National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2019⁷³	Metodologia: Przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja zaznacza, że głównym wektorem w zakresie przenoszenia kleszczowego zapalenia mózgu pozostają zainfekowane kleszcze. Dodatkowym, choć stosunkowo rzadkim źródłem zakażenia wśród ludzi, może być także spożycie niepasteryzowanego mleka pochodzącego od zakażonych zwierząt hodowlanych. • Docelowo KZM nie jest przenoszony między ludźmi, aczkolwiek istnieje pewne ryzyko zakażenia płynące z przeszczepów, transfuzji krwi oraz karmienia piersią. • Organizacja podkreśla, że osobami najbardziej narażonymi na zakażenie KZM są obywatele podróżujący po krajach endemicznych. Zaleca się, aby każdy podróżny przed odwiedzeniem danego kraju sprawdził czy na jego terytorium stwierdza się zwiększoną zgłaszalność przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. KZM jest problemem zdrowotnym występującym endemicznie na terenach wiejskich i leśnych centralnej, wschodniej i północnej Europy. Docelowo większe wskaźniki zapadalności na omawiany problem zdrowotny odnotowuje się na Litwie, w Łotwie oraz Estonii. Przypadki KZM potwierdzono także na terenie Francji, Niemiec, Włoch, Skandynawii, Grecji oraz Szwajcarii. • Organizacja, oprócz sprawdzania sytuacji epidemiologicznej w określonych krajach, dopuszcza także możliwość skontaktowania się z lekarzem pierwszego kontaktu bądź kliniką medycyny podróży w celu uzyskania dodatkowych informacji. • Organizacja zaleca, aby przed podróżą do krajów endemicznych rozważyć poddanie się pełnemu kursowi szczepień. Zaleca się także stałe stosowanie środków ochronnych przeciwko kleszczom.
French Scientific Societies – FSS 2019⁷⁴	Metodologia: konsensus ekspertów. Rekomendacje:

⁷³ The National Institute for Health and Care Excellence (2019). Tick-borne encephalitis: epidemiology, diagnosis and prevention. Pozyskano z: <https://www.gov.uk/guidance/tick-borne-encephalitis-epidemiology-diagnosis-and-prevention>, dostęp z 22.04.2022

⁷⁴ Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y. et al. (2019). Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med. Mal. Infect. 49(5): 318-334

	• Obecnie dostępna jest szczepionka przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. Powinna zostać ona podana osobom, które odwiedzają tereny wiejskie lub zalesione na których stwierdza się endemiczne występowanie KZM w okresie od wiosny do jesieni. <u>Profilaktyka ogólna przed ugryzieniami kleszczy.</u> • Najlepsze działanie zapobiegawcze polega na noszeniu pełnej odzieży ochronnej. Długie spodnie powinny być wsunięte w skarpety. Zalecane są koszule z długim rękawem. Preferowane są jasne ubrania, aby ułatwić wykrywanie kleszczy. • Małe dzieci powinny zakrywać głowę czapką. Są one bardziej narażone na ukąszenie przez kleszcze ze względu na ich wzrost i rodzaj prowadzonej aktywności. • Repelenty powinny być stosowane wyłącznie jako dodatkowa ochrona w przypadku sporadycznego narażenia, ze względu na brak danych dotyczących tolerancji przy długotrwałym lub powtarzającym się narażeniu na ukąszenia kleszczy. • Repelentów nie należy stosować u kobiet w ciąży i dzieci poniżej 24 miesięcy, ponieważ stosunek korzyści do ryzyka nie został oceniony w tych populacjach. • Zalecane repelenty to DEET, IR35/35, KBR 3023, PMDRBO. Należy je stosować zgodnie z poniższymi instrukcjami: ○ repelenty należy nakładać na nieosłonięte obszary skóry (brak skuteczności, jeśli stosuje się je pod ubraniem), ○ należy ściśle przestrzegać określonych ograniczeń wiekowych i odstępów czasowych aplikacji, ○ repelentów nie należy nakładać jednocześnie z filtrem przeciwsłonecznym. • Wysoce lotne olejki eteryczne ekstrahowane z roślin (lawenda, trawa cytrynowa itp.) nie są zalecane ze względu na ich krótkotrwałe działanie odstraszające (<1 godzina). • Skuteczność repelentów w formie opasek na rękę nie została udowodniona, dlatego ich stosowanie nie jest zalecane. • Odzież może być impregnowana środkami zawierającymi permetrynę. <u>Profilaktyka wtórna.</u> • Profilaktyka wtórna uwzględnia wszystkie rekomendowane działania podejmowane po ugryzieniu przez kleszcza. Takie działania powinny zostać zrealizowane nawet jeśli wcześniej zastosowano środki ochrony pierwotnej. • Osoby powracające z terenów wysokiego ryzyka napotkania kleszczy powinny dokonać całościowych oględzin ciała w celu odnalezienia żerującego pasożyta. Dotyczy to w szczególności ciepłych i wilgotnych miejsc na ciele (miejsca pod kolanami, okolice pachwin i pach, fałd łokciowych, pępka), skóry głowy oraz uszu. • W momencie pasożytowania kleszcza na ciele, zaleca się ponowne oględziny ciała, gdyż kleszcz w ten sposób zwiększa swoją objętość i staje się bardziej widoczny. • W przypadku wykrycia kleszczy należy zastosować następujące środki: ○ mechaniczną ekstrakcję kleszcza należy wykonać jak najszybciej za pomocą przyrządu do usuwania kleszczy lub cienkiej pincety, ○ po usunięciu kleszcza skórę należy zdezynfekować w miejscu ugryzienia za pomocą środków antyseptycznych, a ręce umyć wodą z mydłem,
--	---

	- o należy zrobić zdjęcie kleszcza oraz zapisać datę i miejsce ukąszenia. Zdjęcie może być następnie przedstawione lekarzowi lub farmaceucie w celu identyfikacji, - o obszar skóry wokół ukąszenia należy sprawdzać przez cztery tygodnie od ukąszenia w celu wykrycia objawów (w szczególności tych charakterystycznych dla boreliozy z Lyme). • Nie zaleca się usuwania kleszczy z wykorzystaniem palców lub oleistych substancji.
Prince Edward Island Canada Health and Wellness – PEICHW 2019⁷⁵	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Zaleca się realizację działań edukacyjnych w celu zredukowania rozprzestrzeniania się chorób przenoszonych przez kleszcze. Edukacja w tym zakresie powinna skupiać się na: - o usuwaniu zarośli i ściółki, - o tworzeniu stref buforowych składających się z trocin lub żwiru oddzielającego tereny leśne od trawnika, - o unikaniu terenów o potwierdzonej, zwiększonej populacji kleszczy, - o stosowaniu odzieży ochronnej składającej się z koszul z długimi rękawami i długich spodni. Nogawki oraz rękawy winny być wciśnięte w skarpety oraz rękawiczki by zmniejszyć powierzchnię skóry bez ochrony, - o noszeniu jasnej odzieży, która może być pomocna przy wykrywaniu kleszczy zanim dojdzie do zaczepienia się w celu pożywienia, - o noszeniu czapki/kapelusza na terenach, gdzie nie jest możliwe uniknięcie kontaktu z pasożytami, takimi jak gęste lasy lub wysokie trawy, - o zastosowaniu środków odstraszających zawierających co najmniej 20-30% DEET lub ikarydyny. • Dla dzieci między 2 a 12 r.ż., środki odstraszające zawierające <10% DEET mogą być stosowane maksymalnie do 3 razy dziennie lub raz dziennie w przypadku dzieci między 6 m.ż. a 2 r.ż. Nie zaleca się stosowania środków odstraszających kleszcze u dzieci poniżej 6 m.ż. • W sytuacji realizacji aktywności rekreacyjnej na terenach zasiedlonych przez kleszcze zaleca się prowadzenie codziennych oględzin ciała i natychmiastowe usuwanie wszystkich kleszczy, które znaleziono na skórze: - o usunięcie wszelkich kleszczy w przeciągu 36 godzin od przyczepienia za zwyczaj zapobiega transmisji chorób odkleszczowych, - o prysznic po powrocie z terenów zasiedlonych przez kleszcze może prowadzić do splukania kleszczy, które nie zdążyły zakotwiczyć się w skórze, - o kleszcze często przyczepiają się do wilgotnych i owłosionych miejsc na ciele jak genitalia, pachy, kark lub głowa, - o u małych dzieci, kleszcze mogą zostać znalezione na głowie i karku, choć w przypadku dorosłych nie jest to częste miejsce zakotwiczenia się kleszczy. • Należy usunąć wszystkie kleszcze w ostrożny sposób, aby nie doprowadzić ich zgniecenia:

⁷⁵ Prince Edward Island Canada Health and Wellness (2019). Prince Edward Island Guidelines for the Management and Control of Lyme Disease. Pozyskano z: https://www.princeedwardisland.ca/sites/default/files/publications/lyme_disease_guideline_final_mar19.pdf, dostęp z: 26.04.2022

	- o uchwycić delikatnie przy użyciu pincety jak najbliżej główki (części zaczeplonej o skórę), - o powoli wyciągnąć kleszcza bez gniecienia oraz przekręcania, - o należy umyć lub zdezynfekować miejsce ukąszenia z użyciem alkoholu lub wody i mydła. - o należy kontrolnie obserwować miejsce ugryzienia przez co najmniej 2 tygodnie, - o jeśli dojdzie do wystąpienia zaczerwienienia należy skonsultować się z lekarzem, - o należy zastosować rękawiczki, chusteczki lub inny materiał podczas usuwania kleszczy z ciała człowieka lub zwierzęcia, - o po usunięciu wszelkich kleszczy należy bezwzględnie umyć ręce.
European Academy of Neurology – EAN 2017 ⁷⁶	Metodologia: przegląd systematyczny wraz z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: • Szczepienia przeciwko KZM są zalecane dla wszystkich osób powyżej 1 r.ż., które mieszkają na terenach uznawanych za endemiczne dla tego problemu zdrowotnego (zapadalność $\geq 5/100$ tys.). Dodatkowo zalecenie to obejmuje także indywidualne osoby z grup ryzyka z terenów o niższej zgłaszalności. • Osoby podróżujące do terenów endemicznego występowania KZM powinny zostać zaszczepione, jeśli ich pobyt będzie obejmował częste aktywności rekreacyjne na powietrzu. • Profilaktyka po ugryzieniu przez kleszcza nie jest zalecana (zalecenie dobrej praktyki klinicznej). • Rekomendowane interwały czasowe w schemacie szczepień przeciwko KZM obejmują 1-3 miesięcy odstępu między pierwszą a drugą dawką oraz 5-12 lub 9-12 miesięcy między drugą a trzecią dawką. Pierwsza dawka przypominająca jest zalecana po 3 latach od zakończenia pierwotnego, trój-dawkowego, schematu szczepień. Kolejne dawki winny być podawane co 5 lat. W przypadku osób powyżej 50 r.ż., dalsze dawki przypominające winny być podawane nie rzadziej niż co 3 lata. Przerwane schematy szczepień powinny być kontynuowane, bez powracania do początku schematu. Osoby dorosłe mogą zostać zaszczepione dawką przypominającą innym preparatem. • Istnieją silne dowody, że obie dostępne na rynku europejskim szczepionki, determinują wykształcenie się wysokiego poziomu seropozytywności przeciwko wszystkim typom KZM.
German Dermatology Society – GDS 2017 ⁷⁷	Metodologia: Konsensus ekspertów. Konsensus ekspertów (n=20) został wypracowany podczas Interdisciplinary S3 Guideline Group w oparciu o głosowanie konkretnych zaleceń i utworzenie ich przy użyciu zmodyfikowanej metody Delphi. Rekomendacje: • Organizacja wymienia zalecenia dotyczące profilaktyki zakażeń chorób odkleszczowych (w tym KZM):

⁷⁶ Taba P., Schmutzhard E., Forsberg P. et al. (2017). EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. Eur J Neurol. 24(10): 1214-e61

⁷⁷ Hofmann H., Fingerle V., Hunfeld K.P. et al. (2017). Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Ger. Med. Sci. 15(14)

	○ aby zapobiec ukąszeniom przez kleszcze, należy nosić odzież zakrywającą całe ciało, ○ zaleca się stosowanie repelentów z zachowaniem środków ostrożności, ○ po każdorazowej aktywności na świeżym powietrzu należy sprawdzić skórę pod kątem kleszczy oraz w przypadku ich wykrycia – należy je niezwłocznie usunąć: ▪ przy pomocy pęsety lub specjalnego narzędzia do wyciągania kleszczy, ▪ wyciągając lub wypychając kleszcza powoli i cierpliwie – bez skręcania lub wstępnego smarowania go olejem lub innymi środkami (należy unikać zgniatania kleszcza), ▪ w przypadku, gdy część narządu ssącego kleszcza pozostanie w skórze (często błędnie interpretowana jako głowa), można ją usunąć sterylną igłą lub łyżeczką albo zlecić usunięcie tej części lekarzowi (konsensus ekspertów: 15/16). • Towarzystwo nie rekomenduje lokalnego lub ogólnoustrojowego profilaktycznego leczenia antybiotykami po ukąszeniu kleszcza (konsensus: 14/16).
Australian Government Department of Health – AGDoH 2015⁷⁸	Metodologia: Przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: • Najlepszym sposobem unikania ugryzienia przez kleszcze jest unikanie terenów zasiedlonych przez tego pasożyta. • Jeśli nie jest możliwe unikania takich terenów, należy odpowiednio się zabezpieczyć poprzez zastosowanie odzieży ochronnej składającej się: ○ koszul z długim rękawem, ○ długich spodni wsadzonych w skarpety, ○ ubrań o jasnych kolorach, aby możliwe było łatwe dostrzeżenie kleszczy zanim zdążą docześcić się do skóry. • Zanim wkroczy się na tereny prawdopodobnie zasiedlone przez kleszcze, należy zastosować naskórne, chemiczne środki odstraszające owady zawierający DEET lub pikardynę. Repelenty powinny być aplikowane zgodnie z zaleceniami producenta. Repelentami można także pokryć odzież wierzchnią. • Chemiczne środki do prania zawierające permetrynę mogą zostać uzyskane w sklepach hobbistycznych (obejmujących rekreację na zewnątrz), przy czym istotne jest stosowanie zgodnie z instrukcjami producenta. • Odzież zabezpieczona permetryną jest uważana za najefektywniejszą formę profilaktyki ugryzień kleszczy okupujących dany teren (tereny uznawane za zdominowane przez tego pasożyta). • Po powrocie z terenów zasiedlonych przez kleszcze należy usunąć wszystkie ubrania i umieścić je na 20 minut w gorącej suszarce, aby uśmiercić wszystkie kleszcze, które mogły być ukryte na powierzchni ubrania. • Cała powierzchnia ciała winna zostać sprawdzona w celu odnalezienia żerujących kleszczy (w każdym rozmiarze i stadium rozwoju). Głównymi obszarami zainteresowania w tym zakresie powinny być obszary za uszami, tył głowy i kark. Dotyczy to w szczególności dzieci.

⁷⁸ Australian Government Department of Health (2015). Preventing and treating tick bites. Pozyskano z: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-lyme-disease.htm/\\$File/Preventing-treating-tick-bites.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-lyme-disease.htm/$File/Preventing-treating-tick-bites.pdf), dostęp z: 26.04.2022

	• W przypadku gdy przy ugryzieniu dochodzi do reakcji alergicznej kleszcz powinien zostać usunięty w ośrodku zdrowia przez specjalistę. • Jeśli nie dochodzi do wystąpienia reakcji alergicznej bądź ugryzienie zostało dokonane przez postać larwalną bądź nimfę kleszcza, zaleca się: ○ usunięcie kleszcza przy wykorzystaniu odpowiednich kleszczyków z końcówkami. Nie należy usuwać kleszcza domowymi pincetami, chyba że zalecane kleszczyki nie są na obecną chwilę dostępne. Proces usunięcia kleszcza obejmuje chwycenie kleszcza jak najbliżej skóry, a następnie wyciągnięcia go od góry przy użyciu statycznej siły, unikając przy tym zgniatania lub wykręcania pasożyta. ○ bezpośrednio po usunięciu, kleszcz może zostać popsikany repelentem w postaci aerozolu, zawierającym pyretrynę lub inne związki chemiczne, choć nie istnieją dowody wskazujące na korzyści z takiego działania. Kremy na bazie permetryny, które są dostępne w sklepach chemicznych również mogą zostać użyte w tym zakresie. Aplikacja powinna być przeprowadzona dwukrotnie, z jednominutowymi przerwami między kolejnymi interakcjami. ○ jeśli pojawiają się trudności w samodzielnym usunięciu pasożyta lub występują odczyny po usunięciu, należy skonsultować się z lekarzem. • Nie zaleca się stosowania „ludowych” sposobów na usuwanie kleszczy jak przypalanie zapalką czy nakłuwanie igłą. Takie działania determinują niepokoje kleszcza, a co za tym idzie może prowadzić do utrudnień w jego poprawnym usunięciu. • Nie należy drapać ani używać drażniących środków chemicznych, jak spirytus salicylowy czy pochodne nafty. • <i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI)</i> zaleciło ostatnio zabijanie dorosłych kleszczy na miejscu, poprzez zastosowanie aerozoli zawierających eter oraz zamrażanie ich. Takie produkty są najczęściej wykorzystywane w leczeniu brodawek oraz znamion na skórze i docelowo są łatwo dostępne w aptekach. Obecnie AGDoH nie zaleca takich metod do czasu, aż nie zostaną opublikowane dodatkowe dowody potwierdzające skuteczność takich działań.
Government of Canada – CoG 2015⁷⁹	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja wskazuje, by w celu zapobiegania infekcjom kleszczowego zapalenia mózgu odbyć konsultację z lekarzem lub w klinice medycyny podróży na 6 tygodni przed podróżą. • Ponadto organizacja wskazała, by chronić się przed ukłuciem przez kleszcza w regionach wysokiego ryzyka, przebywając w lasach lub na terenach trawiastych stosując następujące środki pomagające zapobiec wystąpieniu choroby: ○ nosić zakryte obuwie, ○ zakładać koszule z długimi rękawami oraz spodnie z długimi nogawkami, ○ zakładać skarpety na nogawki spodni, ○ nosić ubrania w jasnych kolorach, w celu łatwiejszego dostrzeżenia kleszcza, ○ stosować repelenty – środki odstraszaające owady zawierające DEET (aktywny składnik odstraszaający insekty) lub ikarydynę,

⁷⁹ Government of Canada (2015). Prevention of tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tick-borne-encephalitis/prevention-tick-borne-encephalitis.html>, dostęp z 26.04.2020

	○ w ciągu 2 godzin od wyjścia na zewnątrz, należy wziąć prysznic w celu zmycia kleszczy, ○ stosować oględziny ciała pod kątem kleszczy u siebie, ale też dzieci czy zwierząt domowych, ○ poruszać się po wyznaczonych szlakach turystycznych. • Organizacja wskazuje na konieczność konsultacji weterynaryjnej dotyczącej środków odstrasżających kleszcze dla zwierząt domowych. • Organizacja nie rekomenduje spożywania niepasteryzowanego mleka i produktów mlecznych, ponieważ zakażone krowy, owce i kozy mogą przenosić zakażenie w mleku. Wskazano, że pasteryzacja minimalizuje ryzyko zakażenia. • W odniesieniu do szczepień organizacja wskazuje, że są one dostępne w krajach, w których występuje kleszczowe zapalenie mózgu. Podróżni z grup wysokiego ryzyka mogą odbyć konsultacje z lekarzem w miejscu docelowym w celu omówienia korzyści wynikających z poddania się szczepieniu. • Organizacja wskazuje, że w przypadku ukłucia przez kleszcza należy go ostrożnie usunąć oraz zanotować datę ukłucia przez kleszcza oraz pojawiające się objawy.
European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC 2015 ^{80,81}	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja podkreśla, że ryzyko infekcji przenoszonych przez kleszcze zmniejsza się poprzez unikanie kleszczy oraz niezwłoczne usuwanie ich z ciała. • Kleszcze znajdują swoich żywicieli poprzez komórki wrażliwe na temperaturę i zwykle wspinają się na 20-70 cm wysokości traw i krzewów. • Towarzystwo podkreśla, że ugryzienie przez kleszcza jest bezbolesne. • Aby zmniejszyć ryzyko ugryzienia przez kleszcze, należy: ○ stosować na odsłoniętą skórę środki odstrasżające owady, tzw. repelenty, ○ nosić odzież ochronną z długimi rękawami i nogawkami wsuniętymi w skarpetki lub buty, ○ stosować preparaty zawierające środki owadobójcze (permetrynę) na odzież, obuwanie. • Po wykonywaniu czynności na świeżym powietrzu należy zawsze sprawdzać całe ciało pod kątem kleszczy i niezwłocznie je usunąć. W tym celu zaleca się wyciągnięcie kleszcza pęsetą lub specjalnie zaprojektowanym narzędziem do ich usuwania, zaś w przypadku braku odpowiednich narzędzi – można usunąć je palcami. • Organizacja zaleca szczepienia dla osób mieszkających bądź podróżujących do obszarów endemicznych KZM. • Osoby planujące podróż na tereny zagrożone KZM w Europie i Rosji, powinny skonsultować się z lekarzem lub personelem medycznym ds. szczepień w celu uzyskania porady na temat szczepień przeciw KZM.

⁸⁰ European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Personal protective measures against tick bites. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/prevention-and-control/protective-measures-ticks>, dostęp z 25.04.2022

⁸¹ European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Communication toolkit on tick-borne diseases and preventive measures. Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communication-toolkit-tick-borne-diseases-and-preventive-measures>, dostęp z 27.04.2022

	- Organizacja podkreśla, że spożywanie niepasteryzowanych produktów mlecznych pochodzących od zwierząt mieszkających na terenach endemicznych KZM również wiąże się ryzykiem zakażenia wirusem KZM. <u>Komunikacja oraz działania informacyjno-edukacyjne dot. profilaktyki chorób odkleszczowych i środków zapobiegawczych:</u> - Materiały edukacyjne będą najskuteczniejsze, jeśli staną się częścią strategicznie ukierunkowanej i zaplanowanej kampanii informacyjno-edukacyjnej nt. kleszczy i chorób odkleszczowych. W tym celu zaleca się rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych skierowanych do ogółu społeczeństwa zamieszkałego na terenach endemicznych KZM wiosną i jesienią. - Opracowywanie strategii komunikacyjnych obejmuje kluczowe kwestie, do których należą: - czas (np. czynniki sezonowe, istniejące już kampanie), - cena (budżet i koszty), - produkty (rodzaje materiałów edukacyjnych oraz preparatów stosowanych w ramach profilaktyki chorób odkleszczowych), - dystrybucja (w jaki sposób i gdzie rozpowszechniać informacje), - dodatkowe kanały komunikacyjne (reklamy, <i>public relations</i>, media), - partnerzy (m.in. szkoły, szpitale, przychodnie zdrowia, apteki, stowarzyszenia, firmy turystyczne, linie lotnicze, ośrodki sportowe). - Wytyczne dotyczące sposobu komunikacji zawierają również sugerowane taktyki przekazywania informacji do różnych odbiorców. - Towarzystwo sugeruje korzystanie z dostępnych i bezpłatnych, do pobrania ze strony organizacji, zdjęć różnych gatunków kleszczy, przy jednoczesnym uwzględnieniu praw autorskich. Ponadto organizacja udostępnia logo do tworzenia materiałów na temat chorób odkleszczowych, które można wykorzystać w ramach inicjatyw krajowych. - Towarzystwo wymienia konkretne narzędzia i materiały, które można zastosować na terenach państw, w których co najmniej jedna choroba odkleszczowa ma charakter endemiczny. Wyróżnia się ww. narzędzia dla: - personelu medycznego – zbiorcze zestawienie informacji (ang. <i>factsheet</i>) oraz prezentacje w PowerPoint nt. chorób odkleszczowych, - podróżnych – plakaty oraz ulotki nt. kleszczy, chorób odkleszczowych i środków zapobiegawczych, - ogółu społeczeństwa – ulotka na temat kleszczy i środków zapobiegawczych, karta informacyjna o chorobach odkleszczowych, - dzieci – ulotka nt. kleszczy i środków zapobiegawczych, plakat, propozycja konkursu na najlepszy plakat. - W przypadku krajów, w których endemicznie nie występuje żadna choroba odkleszczowa, zaleca się stosowanie narzędzi komunikacyjnych wśród personelu medycznego oraz podróżnych planujących wyjazd w tereny endemiczne. - Zalecenia dotyczące narzędzi komunikacyjnych i materiałów edukacyjnych w razie konieczności należy dostosować do potrzeb krajowych. - Zaleca się ciągłą aktualizację materiałów edukacyjnych, w przypadku pojawienia się nowych doniesień naukowych. - Ważnym elementem każdej strategii komunikacyjnej jest identyfikacja i poznanie docelowych odbiorców przekazu, w celu dostosowania informacji do ich potrzeb, poziomu wiedzy na dany temat, postaw i postrzegania choroby.
--	--

- Zalecane przez towarzystwo sposoby przekazywania informacji nt. kleszczy i chorób przez nie przenoszonych zostały przebadane w małych grupach fokusowych reprezentujących ogół społeczeństwa (w 5 krajach UE). W oparciu o te badanie, treść i prezentacja materiałów zostały zrewidowane w celu lepszego dopasowania ich do odbiorców docelowych. W ramach badania fokusowego zauważono istotne kwestie, które należy poruszyć w materiałach edukacyjnych i obejmują: prawidłowy sposób usuwania kleszczy, mapę przedstawiającą, w których częściach kraju/regionu najczęściej występuje choroba oraz statystyki/informacje bądź wykresy dotyczące rozwoju choroby.

Poniżej przedstawiono zarys materiałów edukacyjnych opracowanych dla poszczególnych grupy docelowych:

Materiały skierowane do lekarzy

- Celem komunikacji i edukacji skierowanej do lekarzy, zarówno na obszarach endemicznych, jak i nieendemicznych, jest zapewnienie prawidłowej i terminowej diagnozy chorób odkleszczowych poprzez zwiększenie świadomości lekarzy na temat objawów oraz możliwości diagnozowania i leczenia. Zachęca się również lekarzy, aby w razie potrzeby udzielali porad dotyczących środków zapobiegawczych.
- Opracowane materiały uwzględniają:
 - zestawienie informacji na temat boreliozy, kleszczowego zapalenia mózgu, nawracającej gorączki przenoszonej przez kleszcze oraz gorączki krwotocznej krymsko-kongijskiej,
 - prezentację na temat chorób odkleszczowych.
- Zestawienie informacji powinno zawierać zwięzłe i kluczowe informacje na temat każdej z czterech docelowych chorób odkleszczowych, które może zostać wykorzystane zarówno w endemicznych, jak i nieendemicznych państwach członkowskich.
- Arkusze informacyjne powinny również zawierać ważne informacje dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z objawami choroby odkleszczowej.
- Zaleca się przekazywanie tych zestawień lekarzom podczas sympozjów/wydarzeń naukowych lub bezpośrednio wysyłanie do szpitali/lekarzy praktykujących.
- Prezentacja PowerPoint powinna zawierać te same informacje, które przedstawiono w arkuszach informacyjnych. Celem prezentacji jest dostarczenie wizualnego *briefingu* dla pracowników ochrony zdrowia, m.in. podczas spotkań medycznych czy konferencji.
- Zaleca się, aby prezynter został wcześniej w pełni poinformowany o wszystkich kluczowych kwestiach, a slajdy zaprezentowane małej lub średniej grupie pracowników, by zapewnić interaktywne środowisko i umożliwić pouczającą dyskusję między uczestnikami.
- Prezentację można wykorzystać osobno lub razem z zestawieniem informacyjnym.

Materiały skierowane do podróżnych

- Celem komunikacji skierowanej do podróżnych jest podniesienie świadomości nt. ryzyka wystąpienia choroby odkleszczowej podczas podróży do obszarów endemicznych oraz zachęcenie podróżnych do podjęcia odpowiednich środków zapobiegawczych.
- Zalecanymi materiałami dla podróżnych są ulotki oraz plakaty.
- Zaleca się rozpowszechnianie materiałów informacyjno-edukacyjnych w następujących miejscach:
 - poradnie medycyny podróży,
 - punkty informacji turystycznej/strony internetowe,

	○ biura podróży, ○ strony internetowe oferujące informacje dla podróżnych, ○ na obszarach endemicznych: ▪ apteki, ▪ hotele, kempingi i inne obiekty turystyczne, ▪ lotniska, ▪ stacje kolejowe/autobusowe, ▪ otwarte obiekty sportowe. • Zalecany sposób tworzenia ulotki dla podróżnych: ○ czterostronicowa w formacie A5, ○ zawierająca informacje o kleszczach, ryzyku, zapobieganiu ugryzieniom przez kleszcze, sposobach reagowania w przypadku ugryzienia przez kleszcza oraz przedstawiająca objawy każdej z potencjalnych chorób przenoszonych przez kleszcze, ○ dystrybuowana w gabinetach lekarskich, poradniach medycyny podróży, biurach podróży i aptekach na terenach endemicznych i nieendemicznych, ○ zawierająca puste miejsce na pierwszej stronie w lewym dolnym rogu, aby władze lokalne miały możliwość wprowadzić istotne informacje o obszarach zwiększonego ryzyka lub statystykach. • Zalecany sposób tworzenia plakatów dla podróżnych: ○ format 40x60 cm, ○ dystrybuowane na terenach endemicznych, m.in. na lotniskach, hotelach, kempingach, stacjach leśnych i otwartych obiektach sportowych, ○ zawierające najważniejsze informacje dotyczące zapobiegania kleszczom i odpowiednich reakcji na ugryzienie przez kleszcza w taki sposób, aby można było je szybko przeczytać i zrozumieć, gdy ludzie zauważą plakat. <i>Materiały skierowane do populacji ogólnej zamieszkującej tereny endemiczne KZM</i> • Głównym celem tworzenia i rozprzestrzeniania informacji w populacji ogólnej zamieszkującej tereny endemiczne KZM jest wytworzenie u nich określonego poziomu świadomości i zrozumienia ryzyka związanego z obecnością kleszczy w środowisku. • Materiały edukacyjne skierowane do tej populacji uwzględniają: ○ ulotki zwiększające świadomość o kleszczach, ○ arkusze informacyjne nt. chorób transmitowanych przez kleszcze. • Materiały te są tworzone w intencji dostarczenia uczestnikom jasnej i prostej informacji w interesującej formie wizualnej. Dodatkowo powinny one posiadać stosowną formę, aby przykuć uwagę czytelnika. Tworzenie materiałów odbywa się z myślą o komunikacji z jak najszerszą grupą odbiorców.
--	---

	• Organizacja zaznacza, że ulotka (w formacie A5) może zapewnić wystarczające informacje nt. kleszczy, ryzyka zdrowotnego, profilaktyki ugryzień kleszczy, sposobu działania w sytuacji zauważenia kleszczy, które zdołały już wbić się w skórę oraz objawów poszczególnych chorób przenoszonych przez te pasożyty. • W zakresie rozpowszechniania ulotek wskazane jest, aby poszerzyć kanały i ścieżki przekazywania materiałów edukacyjnych. W szczególności dotyczy to obszarów dostępnych dla społeczności lokalnej, gdzie mieszkańcy mogą doszukiwać się bardziej szczegółowych informacji nt. zdrowia lub tam, gdzie osoby te prowadzą aktywności na zewnątrz. Takimi miejscami mogą być: ○ poczekalnie u lekarza, ○ apteki, ○ domy kultury, ○ biblioteki, ○ strony internetowe poświęcone zdrowiu, ○ ośrodki znajdujące się na świeżym powietrzu. • Organizacja wskazuje, że dwustronicowy arkusz informacyjny powinien być w głównie kierowany do populacji osób, które zostały ugryzione przez kleszcze. Informacja w tym zakresie powinna uwzględniać dane nt. typowych objawów chorób odkleszczowych. • Arkusze informacyjne mogą zostać rozdysponowane w populacji docelowej przy wsparciu gabinetów lekarzy pierwszego kontaktu lub aptek. Jeśli wydaje się to stosowne, takie materiały edukacyjne mogą zostać wysłane do uczestników przez lokalne władze, wraz z listem tłumaczącym rozmiar problemu jakim są kleszcze na danym terytorium. <i>Materiały edukacyjne skierowane do dzieci zamieszkujących tereny endemiczne KZM</i> • Głównym celem prowadzenia edukacji dzieci, jest wytworzenie u nich podstawowej świadomości nt. tego czym są kleszcze, w jaki sposób należy ich unikać i w jaki sposób postępować w sytuacji ugryzienia przez tego pasożyta. • Materiały edukacyjne w tym zakresie uwzględniają: ○ kolorowe i proste do zrozumienia ulotki odnoszące się do świadomości nt. kleszczy, ○ plakaty prezentujące zachowania pozwalające unikać ugryzienia przez kleszcze, ○ pomysły w zakresie konkursów na samodzielnie wykonany plakat. • Materiały edukacyjne powinny być prezentowane w interesujący wizualny sposób, aby przykuć uwagę dzieci. Docelowe materiały edukacyjne tworzone przez ECDC celowały w populację dzieci między 7 a 12 r.ż. • W zakresie rozpowszechniania tych materiałów zalecane jest, aby poszerzyć kanały i ścieżki przekazywania materiałów edukacyjnych. W szczególności dotyczy to obszarów związanych z obecnością dzieci lub miejsc, gdzie rodzice mogą doszukiwać się informacji nt. ich zdrowia: ○ szkoły, ○ ośrodki sportowe,
--	---

	○ biblioteki dla dzieci, ○ ośrodki i domy kultury, ○ poczekalnie u lekarzy, ○ apteki, ○ internetowe strony edukacyjne, ○ ośrodki na świeżym powietrzu. • Z uwagi na fakt, że dzieci zwykle szukają dodatkowych informacji, wydaje się zasadnym dostarczenie odpowiednich, uzupełniających materiałów nauczycielowi i innym pracownikom oświaty pracującym w ww. ośrodkach. Jeśli jest to możliwe, należy także przekazać takie materiały rodzicom, aby zapewnić im możliwość dyskusji z dzieckiem nt. chorób odkleszczowych. Zarówno ulotki dla populacji ogólnej, jaki i arkusze informacyjne nt. chorób przenoszonych przez kleszcze, mogą być przydatne w tym zakresie. • Zaleca się zapewnienie dzieciom ulotek informacyjnych (w formacie A5) zawierające informacje, dlaczego istotnym działaniem jest unikanie kleszczy, zapobieganie ugryzieniom, potrzeby prowadzenia oględzin ciała pod kątem obecności pasożytów i ich ugryzień oraz właściwego zachowania w sytuacji ich wykrycia. Docelowe rozpowszechnianie ulotek powinno odbywać się w szkołach, gdzie powinny one trafić do dzieci, które są w dostatecznym wieku, aby mogły samodzielnie przeczytać daną broszurę. Możliwe jest także zastosowanie kombinacji konkursów rysunkowych i plakatowych. • Plakaty dla dzieci (w formacie 30x50 cm) powinny powtarzać informacje uwzględnione na ulotce informacyjnej w okrojonej formie. Informacje w tym zakresie powinny uwzględniać 6 podstawowych kroków do uniknięcia kontaktu z kleszczami. Istnieje możliwość sporządzenia jeszcze prostszych plakatów poprzez usunięcie tekstu pisanego uwzględnionego pod kolejnymi rycinami. Jeśli podejmie się takie działanie, łącznie z plakatem powinna być dostępna ulotka informacyjna, gdzie zaprezentowano plakat wraz z objaśnieniem, co oznaczają poszczególne ryciny i co jest na nim zalecane. • Plakat może zostać zastosowany razem z ulotką informacyjną lub konkursem rysunkowym dla dzieci. • Utworzenie w szkołach konkursów na plakat dla dzieci powinno umożliwić nauczycielom edukację dzieci (w zabawny i interesujący sposób) nt. kleszczy i ryzyka zdrowotnego jakie niesie za sobą kontakt z nimi. • Docelowo utworzenie konkursów wymaga od nauczyciela poświęcenia części czasu przeznaczonego na zajęcia, na rozmowę o kleszczach, przed właściwym ogłoszeniem konkursu. W tym przypadku nauczyciel mógłby np. zaprezentować już opracowane, szeroko dostępne plakaty odnoszące się do chorób odkleszczowych lub ulotki nacełowane na tą szczególną grupę ryzyka. • W przypadku podjęcia ostatecznej decyzji o rozpoczęciu konkursu międzyszkolnego, w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu świadomości, dyrekcja szkolna powinna poświęcić środki na promocję, w przyjaznej dla dzieci formie drukowanej, informacji nt. samego konkursu. Informacje w tym zakresie powinny uwzględniać takie elementy jak: ○ datę rozpoczęcia i zakończenia konkursu, ○ gdzie szkoły mogą znaleźć wszelkie kluczowe informacje nt. konkursu (np. regulamin), ○ kto sprawuje funkcję sędziowską w konkursie (np. artyści, ministerstwo zdrowia/edukacji, nauczyciele), ○ informacje, że zwycięski plakat zostanie wydrukowany i rozpowszechniony na terenie szkół i/lub szpitali. Może zostać także rozpowszechniony w formie elektronicznej na stronach internetowych,
--	--

	• Dyrekcja zajmująca się organizacją konkursu powinna: ○ ustanowić skład sędziowski składający się z 4 do 5 osób. W skład sędziowski mogą wchodzić: osoby doświadczone w zakresie sztuki, nauczycieli plastyki, osoba należąca do dyrekcji – celem wyselekcjonowania plakatów do ostatecznej oceny, ○ udostępnić najlepsze plakaty na stronach dyrekcji, gdzie osoby z zewnątrz mogą głosować na najlepsze prace; plakaty, które uzyskają najwięcej głosów, przed określonym terminem, powinny zostać wydrukowane i rozpowszechnione we wskazanych wyżej ośrodkach. <i>Adaptacja materiałów edukacyjnych do lokalnego użytku, w zależności od potrzeb</i> • W celu zapewnienia maksymalnych zasięgów i zgodności z populacją docelową i materiałów edukacyjnych, każdy samorząd może samodzielnie modyfikować określone materiały edukacyjne dostępne do użytku publicznego. W tym zakresie organizacja zaleca: ○ tłumaczenie materiałów edukacyjnych na język urzędowy, obowiązujący na danym terytorium, ○ załączenie do materiałów nazwy kraju, informacje nt. lokalnej sytuacji epidemiologicznej chorób odkleszczowych oraz regionów określanych jako endemiczne (o ile jest to zasadne), ○ w celu udostępnienia materiałów edukacyjnych lokalnej społeczności, niektóre szablonowe materiały powinny uwzględnić miejsce do wstawienia specyficznych dla danego kraju informacji graficznych, statystycznych lub map prezentujących informacje w sposób przystępny i wizualnie atrakcyjny. Takie informacje powinny odnosić się do poszczególnych chorób odkleszczowych występujących na danym terytorium, ○ dostosowanie materiałów graficznych i plakatów nacełowanych na populację ogólną, aby pokrywały jedynie te choroby, które endemicznie występują w danym kraju, ○ uwzględnienie dodatkowych informacji charakterystycznych dla danego kraju lub populacji, ○ uwzględnienie na wszystkich materiałach danych kontaktowych do ośrodków koordynujących działania edukacyjne i do lekarzy specjalistów w przypadku dalszych pytań, ○ zaadaptowanie pisemnych materiałów edukacyjnych do lokalnego poziomu świadomości nt. chorób odkleszczowych, zachowań oraz postrzegania problemu zdrowotnego w krajowej populacji ogólnej, ○ przetestowanie skuteczności materiałów edukacyjnych na reprezentatywnej próbie pochodzącej z krajowej populacji ogólnej, aby dokładnie określić czy dane informacje zaprezentowane w materiałach są odpowiednie i docierają do wszystkich odbiorców.
Central European Vaccination Awareness Group – CEVAG 2013⁸²	Metodologia: Konsensus ekspertów. Rekomendacje: • Organizacja wskazuje, że ryzyko zakażenia KZM można zmniejszyć, stosując środki ochrony osobistej w endemicznych obszarach choroby tj.: noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej i codzienną kontrolę pod kątem ukąszeń kleszczy. Organizacja zwraca jednak uwagę, że środki te nie są wystarczająco niezawodne, a szczepienia są najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zakażeniu KZM. • Organizacja podkreśla, że częstość występowania i nasilenie KZM są najwyższe u osób >50 r. ż., przy czym wzrost zaczyna się od 40 r.ż. Niewielka liczba przypadków KZM występuje u dzieci i młodzieży, u których dominują objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. U dzieci w wieku <7 lat

⁸² Central European Vaccination Awareness Group (2013). Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859759/pdf/hvi-9-362.pdf>, dostęp z 27.04.2022

	KZM ma zwykle łagodniejszy przebieg, a trwałe następstwa są rzadkie. Jednakże organizacja zwraca uwagę, że istnieje niewiele wysokiej jakości badań KZM u dzieci. • Jako czynniki narażenia na KZM organizacja wskazuje: ○ zamieszkiwanie na obszarach wiejskich lub na wysokościach poniżej 1 400 m n.p.m. w porównaniu z zamieszkaniem na obszarach miejskich; ○ wykonywanie zawodów leśnych (personel wojskowy, rolnicy i pracownicy leśni) i/lub zainteresowanie rekreacyjnymi zajęciami na świeżym powietrzu, co zwiększa narażenie na ukąszenia kleszczy; ○ brak szczepienia na obszarach, gdzie choroba ma charakter endemiczny – organizacja zwraca uwagę na to, że wraz ze zmianami klimatu i wzrostem aktywności rekreacyjnej pojawiają się nowe obszary endemiczne. W rezultacie kleszczowe zapalenie mózgu jest coraz większym problemem dla nieszczepionych podróżnych na obszarach, gdzie choroba ma charakter endemiczny. • Organizacja rekomenduje wykonywanie szczepień przeciwko KZM: ○ od 12. miesiąca życia – w krajach wysokiego ryzyka endemicznego, ○ dzieciom w wieku powyżej 10 lat – w krajach o niskim ryzyku endemicznym, ○ niezależnie od wieku – osobom podróżującym z obszarów nieendemicznych do obszarów endemicznych. • Organizacja wskazuje, że kraje CEVAG powinny mieć swobodę podejmowania własnych decyzji w oparciu o dane epidemiologiczne i kalendarze szczepień, jednakże powinny sformułować zalecenia dotyczące obszarów endemicznych z zajęciami na świeżym powietrzu oraz osób podróżujących do i z obszarów endemicznych.
--	--

5. Opinie ekspertów klinicznych

<Przedstawić opinie ekspertów, jeśli takie otrzymano>

W toku prac analitycznych nad niniejszym raportem zwrócono się do jedenastu ekspertów z prośbą o opinię w sprawie zasadności prowadzenia programów polityki zdrowotnej z zakresu kleszczowego zapalenia mózgu. Prośby o opinie skierowano do Konsultantów Krajowych w dziedzinie chorób zakaźnych oraz Konsultantów Krajowych w dziedzinie epidemiologii. Zwrócono się także do Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie chorób zakaźnych oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie epidemiologii. Ponadto zwrócono się do ekspertów z dziedzin odpowiadających przedmiotowemu zakresowi: Przewodniczącego Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Wakcynologii; Prezesa Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych; Dyrektora Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH- Państwowy Instytut Badawczy. Na dzień zakończenia prac nad raportem 08.06.2022, uzyskano 3 opinie. Wszystkie otrzymane stanowiska eksperckie zostały dopuszczone decyzją Prezesa Agencji do prac analitycznych i uwzględnione w niniejszym opracowaniu [Załącznik 1-3].

Poniżej przedstawiono zestawienie opinii ekspertów w odniesieniu do 12 pytań zadanych w formularzu.

Pytanie 1. Czy w Pana/Pani opinii istnieje zasadność dla prowadzenia programów polityki zdrowotnej przez JST w zakresie profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu?

W przypadku stwierdzenia zasadności realizacji programów tego rodzaju przez JST, proszę o wskazanie uzasadnienia.

Pytanie 2. Czy realizacja PPZ z zakresu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu powinna być zależna od wskaźników epidemiologicznych występujących na danym terenie?

Pytanie 3. Do jakiej populacji docelowej należy skierować program profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu (np. dolna i górna granica wieku, obecność dodatkowych czynników ryzyka)?

Pytanie 4. Czy w Pana/Pani opinii zasadnym jest uwzględnienie w programach polityki zdrowotnej szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu?

W przypadku stwierdzenia zasadności prowadzenia szczepień, proszę o wskazanie populacji docelowej tego działania?

Pytanie 5. Jakie dodatkowe interwencje, oprócz szczepienia, powinny być uwzględnione w programie z zakresu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu?

W przypadku określenia dodatkowych interwencji, proszę o wskazanie uzasadnienia

Pytanie 6. Czy należy prowadzić edukację uczestników programu? Jeśli tak, to jak długo, w jakiej formie oraz jaki zakres powinna ona obejmować (profilaktyka preekspozycyjna/poekspozycyjna, zalecenia dla podróżujących)?

Pytanie 7. Jakie kompetencje powinien posiadać personel medyczny przy realizacji zaplanowanych w programie działań?

Pytanie 8. Jakie warunki lokalowe i sprzętowe powinien spełniać ośrodek, w którym będzie prowadzony program?

Pytanie 9. Proszę wskazać mierzalne cele oraz odpowiadające im mierniki, możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu?

Pytanie 10. Jakie wskaźniki powinny zostać wzięte pod uwagę w celu monitorowania i ewaluacji programu?

Pytanie 11. Czy znane są Panu/Pani dowody naukowe dotyczące skuteczności profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu (proszę wskazać np. przeglądy systematyczne, wyniki badań, wytyczne towarzystw naukowych)?

Pytanie 12. Czy w innych krajach prowadzone są programy populacyjne z zakresu profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu? Jeśli tak, proszę wskazać w których (proszę wskazać źródło informacji).

Tabela 12. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych dla woj. pomorskiego [Zal 1]	dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych dla woj. mazowieckiego [Zal 2]	prof. dr hab. n. med. Joanna Zajkowska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii dla woj. podlaskiego [Zal 3]
Pytanie 1 Zasadność realizacji PPZ w zakresie profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu	Tak. Zapalenie mózgu, w tym kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) uszkadza istotę człowieczeństwa – tkankę mózgową. W Polsce występuje KZM – z dość niewielką zapadalnością (w 2019 – 0,69/100 000, w 2020 – 0,41/100 000). Przy czym najwyższa zapadalność dotyczy województwa podlaskiego i warmińsko-mazurskiego (odpowiednio 6,63 i 2,11 na 100 000 mieszkańców – i to w roku restrykcji pandemicznych). Wydaje się, że programy profilaktyczne powinny być skierowane do mieszkańców tych dwóch województw, w pozostałych województwach zachorowania mają charakter sporadyczny i część z nich wynika z np. urlopowego pobytu w Białowieży, sytuacja epidemiologiczna jest tam więc stabilnie pod kontrolą. KZM uszkadza głównie struktury mózgowia w tylnej jamie czaszki, w tym również może uszkodzić pień mózgu i rdzeń przedłużony – te lokalizacje są kluczowe dla podstawowych czynności życiowych człowieka. Nie dysponujemy leczeniem przyczynowym KZM. Istnieje czynna profilaktyka swoista w postaci szczepień, zalecanych w polskim Programie Szczepień Ochronnych.	Tak. Profilaktyka kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu poprzez szczepienia, jest zalecaną (nieobowiązkową) formą profilaktyki chorób zakaźnych, zapisaną w aktualizowanym co roku Kalendarzu Szczepień. „Szczepienie zalecane” oznacza, że chociaż jest rekomendowane do stosowania, to nie jest refundowane ze środków publicznych, tak jak szczepienia obowiązkowe. W polskim Kalendarzu Szczepień od wielu lat umieszcza się szczepionkę przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu (KZM) jako zalecaną, zwłaszcza w określonych populacjach. Z tego względu profilaktyka KZM powinna się znaleźć w programach zdrowotnych realizowanych przez samorządy w ramach lokalnej polityki zdrowotnej. Zasadność szczepień profilaktycznych przeciwko KZM w Polsce jest determinowana przez stale utrzymującą się endemię tej choroby od ponad 20 lat i przede wszystkim przez bardzo ciężki przebieg infekcji, w wysokim stopniu obciążony zgonem. Zachorowania na KZM występują w całej Polsce, dlatego cały jej obszar powinien być traktowany jako zagrożony występowaniem tej choroby. CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU: Czynnikiem przyczynowym jest wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV – Tick-born Encephalitis Virus), który ma kilka wariantów – europejski, syberyjski i dalekowschodni. W Europie dominuje wariant europejski, więc profil szczepionki powinien być dostosowany do tej właśnie odmiany [źródło: Suss J.: Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. Vaccine 2003; 21 Suppl. 1: S19-	Rocznie w Polsce jest raportowanych od 200 do około 350 przypadków KZM, z czego 100-150 przypadków rejestrowanych jest w woj. Podlaskim (zapadalność między 6-13/100 000), kwalifikując Podlasie jako region o wysokiej endemiczności. Czyni to KZM najczęstszą neuroinfekcją wirusową w Polsce (ok. 20% przypadków w 2019 r.). Wyniki badań prowadzonych ostatnio badań wskazują, że cały kraj objęty jest ryzykiem Kleszczowego zapalenia mózgu. Wiele przesłanek naukowych wskazuje, że liczba zareportowanych przypadków KZM w Polsce prawdopodobnie nie odzwierciedla rzeczywistej skali problemu. Jedną ze znanych przyczyn jest utrudniony dostęp do diagnostyki serologicznej. KZM stanowi jedną z chorób, na przykładzie której w trakcie pandemii szczególnie uwidoczniła się nieskuteczność naszego systemu nadzoru. W 2020 r. w Niemczech, Czechach i Słowacji odnotowano największą od lat liczbę przypadków tej choroby, podobnie w 2021 r. obserwuje się narastająca liczbę przypadków. Pomimo iż KZM stanowi jednak istotny problem kliniczny, u 46-58% pacjentów powikłania choroby utrzymują się po upływie 3-5 lat po zachorowaniu. W dłuższej, 10-letniej obserwacji, 12,5% pacjentów zgłaszało ciężkie powikłania, mające wyraźny wpływ na ich codzienne funkcjonowanie, kolejne 15,2% – umiarkowane powikłania, negatywnie wpływające na jakość życia. Większość pacjentów zgłaszała także utrzymujące się uczucie zmęczenia, labilność emocjonalną, problemy z koncentracją i pamięcią. Często obserwowane są powikłania związane ze sferą psychiczną, takie jak zaburzenia uwagi, pamięci oraz nastroju. Powikłania neurologiczne, dominujące u osób

		35]. Wirus znajduje się w ślinie kleszcza. Przenosicielem wirusa są kleszcze szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Siedliskiem kleszczy jest ściółka w lasach, parkach, skwerach, ogrodach oraz niskie krzewy. Ze względu na lekkie odmiany zimy w ostatnich latach, populacja kleszczy w obrębie dzikiej przyrody bardzo się wzmocniła. Do transmisji wirusa z kleszcza dochodzi w ciągu kilku minut po ukłuciu; wirus drogą krwionośną dostaje się do mózgu pokonując barierę opon mózgowo-rdzeniowych. Wirus KZM ma skłonność do zajmowania ważnych struktur w mózgu, jak okolica pnia mózgu, wzgórze, rdzeń kręgowy, jądra postawy mózgu i mózdzek. Są to okolice odpowiedzialne za ważne funkcje życiowe organizmu. Z tego powodu choroba jest obciążona dużą śmiertelnością (2-10%), koniecznością interwencji w oddziałach intensywnej terapii, i/lub znacznymi ubytkami neurologicznymi i powikłaniami po wyzdrowieniu (25-45%), z trwałym kalectwem włącznie [źródło: Paradowska-Stankiewicz J.; Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce i na świecie. Warszawa 2021; PZH Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego].	dorosłych, mogą nie ustępować pomimo rehabilitacji. Przekłada się to na obniżenie jakości życia oraz możliwości pracy. Z kolei u dzieci, u których choroba najczęściej przebiega w najłagodniejszej postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, dominują zaburzenia sfery poznawczej oraz psychicznej, w postaci zaburzeń zachowania, oraz charakteropatii. Jednocześnie w tej grupie wiekowej nie ma korelacji pomiędzy ciężkością przebiegu choroby a powikłaniami. Natomiast powikłania dotyczące sfery kognitywnej KZM u dzieci mogą rzutować na całe ich dalsze życie, negatywnie wpływając na ich osiągnięcia w szkole, codzienne funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia. Wiedza o zagrożeniu umożliwia zastosowanie profilaktyki, która może zapobiec zachorowaniu jak i konsekwencjom zachorowania w postaci uszczerbku na zdrowiu. Kuchar E., Zajkowska J., Flisiak R., Mastalerz-Migas A., Rosińska M., Szenborn L., Wdówik P., Walusiak-Skorupa J. Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich – stanowisko polskiej grupy ekspertów. Medycyna Pracy 2021;72(2)(http://medpr.imp.lodz.pl/Epidemiologia-diagnostyka-i-profilaktyka-kleszczowego-zapalenia-mozgu-w-Polsce-i-132383,0,1.html) Zajkowska J i wsp. Ocena potencjalnego wpływu wdrożenia badań serologicznych w kierunku kleszczowego zapalenia mózgu na wykrywalność tej choroby na obszarach uważanych za nieendemiczne w Polsce - doniesienie wstępne Przegląd epidemiologiczny 2021,4: 4 515-523 DOI:10.32394/pe.75.48
Pytanie 2 Zasadność realizacji PPZ uzależniona od	Tak. Szczegóły przedstawiono w punkcie 1. Subiektywnie sugeruję, aby profilaktyka dotyczyła województw o zapadalności powyżej 1/100 000 mieszkańców.	Epidemiologia KZM w Polsce jest mocno niedoszacowana. Powodem tego jest brak poprawnej diagnostyki serologicznej i molekularnej surowicy oraz płynu mózgowo-rdzeniowego od	Powinna być uzależniona od ryzyka, które stanowi: mieszkanie na terenie endemicznym (wskaźnik zapadalności >5/100 000),

wskaźników epidemiologicznych		chorych z objawami zapalenia mózgu, jak również brak precyzyjnego wywiadu nt. ukąszenia kleszcza. Wiele przypadków neuroinfekcji o nieustalonej etiologii, może być etiologicznie wywołanych przez wirus TBEV, lecz przypadki te nie zostały poprawnie zdiagnozowane. Wg danych z Zakładu Epidemiologii PZH z 2019 roku w Polsce potwierdzono 265 przypadków KZM (potwierdzenie czynnika przyczynowego) tj. 0,69/100 000 mieszkańców, ale w aż 2056 przypadkach zapalenia opon i mózgu, etiologii nie ustalono. Zachorowania na KZM występują w całej Polsce, dlatego cały jej obszar powinien być traktowany jako zagrożony występowaniem tej infekcji. Stopień endemiczności (niski, średni, wysoki) może się różnić w poszczególnych regionach kraju i w poszczególnych latach oraz sezonach związanych ze zwiększoną aktywnością kleszczy. Zgodnie z rekomendacjami WHO osoby zamieszkujące na terenach endemicznych KZM (≥ 5 przypadków na 100 000 osób/rok) należy objąć szczepieniami populacyjnymi. Mieszkańcom terenów o niskiej i umiarkowanej endemiczności (wg. WHO: 1-5 przypadków/100 000 osób/rok), rekomenduje się szczepienia przeciwko KZM wśród osób obciążonych największym ryzykiem zachorowania, tj. dzieciom oraz osobom w starszym wieku. Osobom z klinicznie uwarunkowanym zwiększonym ryzykiem zachorowania na KZM, również należy zalecać szczepienia profilaktyczne. [źródło: World Health Organization (Internet), Geneva 2011 (cytowany 6.04.2020). Vaccines against tick-born encephalitis: WHO position paper. Adres: https://www.wgo.int/wer/2011/wer8624.pdf?ua+1].	• stanu zdrowia który wiąże się z ryzykiem ciężkiego przebiegu (osoby w immunosupresji, po transplantacjach, seniorzy), • aktywność narażająca na kontakt z kleszczami (działkowicze, sportowcy). Prawdopodobieństwo zachorowania jest większe tam, gdzie wskaźniki epidemiologiczne są wyższe, jednak ukłucie kleszcza jest zdarzeniem losowym i na terenach o niższej zapadalności jest możliwe wśród osób ekspozowanych, mimo zróżnicowanego poziomu endemiczności. Za grupy ryzyka KZM 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.
Pytanie 3 Populacja docelowa	a. Osoby dorosłe, niezależnie od wieku. b. Osoby z przyczyn pozazawodowych często przebywają w lesie na terenach endemicznych (województwo podlaskie i warmińsko-mazurskie) –	Ze względu na ciężki przebieg choroby u osób w podeszłym wieku oraz istotny wpływ infekcji mózgowej na rozwój neurologiczny u dzieci, obie te grupy powinny w pierwszej kolejności zostać objęte	Należy przyjąć 2 kryteria: ryzyko zakażenia i ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. Programy powinny być skierowane do osób narażonych na zachorowanie.

	również osoby przybywające do tych województw na dłuższy (ponad 7 dni? - do dyskusji) okres pobytu w lesie. c. W szczególności program powinien być kierowany do osób w immunosupresji – opisana w Polsce niewielka epidemia KZM po przeszczepach narządowych od zakażonego dawcy (<i>The Journal of Infectious Diseases</i> 2017;215:896–901, DOI: 10.1093/infdis/jix040) zakończyła się zgonem 3/3 pacjentów, przy ogólnej śmiertelności nie przekraczającej 3%. Dlatego wydaje się, że taka profilaktyka powinna być skierowana do osób po przeszczepach narządowych i szpiku, w trakcie chemioterapii i terapii biologicznych z użyciem przeciwciał monoklonalnych i osób w schyłkowych stadiach zakażenia HIV. Jakkolwiek irracjonalnie mogłoby to brzmieć – jednak tacy pacjenci często mają głęboką potrzebę ciszy i kontaktu z przyrodą. d. Osobną grupą poddawaną programowi powinni być lekarze rodzinni województwa podlaskiego i warmińsko-mazurskiego, na co dzień opiekujący się pacjentami w immunosupresji. W tym przypadku wystarczy część edukacyjna, nawet w formie zdalnej, bez oferowania tej grupie dostępu do szczepień. (Ticks Tick Borne Dis 2021 Sep;12(5):101774. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101774.)	profilaktyką szczepienną. Szczepionką przeciw KZM mogą się szczepić wszyscy dorośli (bez określenia górnej granicy wieku) oraz dzieci, które ukończyły 1 rok życia. Populacja kandydatów do szczepień zalecanych dotyczy w szczególności: - osoby zatrudnione przy eksploatacji lasów, - wojsko stacjonujące na terenach leśno-przyleśnych, - funkcjonariusze straży pożarnej, - rolnicy, - działkowcy, - dzieci/młodzież przebywająca na obozach, koloniach, praktykach na terenach leśnych. Ponadto szczepienia przeciwko KZM zaleca się osobom często podejmującym aktywność fizyczną w przestrzeni przyrodniczej, np. - biegacze, - grzybiarze, - właściciele psów, - myśliwi, - opiekunowie małych dzieci (parki miejskie).	Do osób ekspozowanych zawodowo (gospodarka leśna), rolnictwo, prowadzące gospodarstwa agroturystyczne, ale także rekreacyjnie osoby spędzające czas z ekspozycją na pokłucia kleszczy: - właścicieli zwierząt domowych, również mieszkających w miastach, - osób zajmujących się rekreacyjnie łowiectwem, wędkowaniem, zbieraniem grzybów i innych plonów lasu, - uprawiających wycieczki rowerowe i piesze, - spożywających niepasteryzowane mleko i produkty mleczne, - podróżujących na tereny endemiczne. Osoby narażone na ciężki przebieg choroby to seniorzy >65 r.ż., osoby immunoniekompetentne, ale także dzieci, ze względu na rozwijający się układ nerwowy. Osoby te szczególnie powinny mieć dostęp do profilaktyki. Profilaktyka w postaci szczepień dotyczy dzieci po ukończonym 1 r.ż, bez górnej granicy wieku, jednak dzieci najbardziej są ekspozowane od ok. 6 r.ż.
Pytanie 4 Zasadność uwzględniania w PPZ szczepień p/KZM	Tak, jako jednego z elementów profilaktyki – są to szczepienia zalecane (odpłatne dla pacjenta) w polskim programie szczepień ochronnych i powinny być oferowane odpłatnie populacji wskazanej w punkcie 3.	Jest zasadne uwzględnienie szczepień przeciwko KZM w ramach programów polityki zdrowotnej JST, w odniesieniu do populacji wymienionej w pkt. 3.	W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) ogłoszonym przez Głównego Inspektora Sanitarnego na rok 2021, rozszerzono dotychczasowe rekomendacje na osoby przebywające na terenach o nasilonym występowaniu KZM, często podejmujące aktywność fizyczną poza pomieszczeniami (np. biegacze, spacerowicze, grzybiarze, właściciele psów, myśliwi, rodziny z małymi dziećmi) i inne osoby podejmujące aktywność na świeżym powietrzu. Jednak PSO nie precyzuje definicji obszaru o „nasilonym występowaniu choroby”. Zgodnie z wytycznymi WHO, na terenach

			o wysokiej endemiczności (>5/100 000 przypadków rocznie) zalecane jest wprowadzenie szczepień obejmujących całą populację, w tym również dzieci oraz osoby w wieku powyżej 50-60 lat, u których KZM przebiega ciężiej. Według danych publikowanych przez PZH, tę definicję spełnia jedynie województwo podlaskie, ale nie graniczące z nim woj. warmińsko-mazurskie oraz woj., lubelskie. Ze względu na niedostateczną świadomość choroby oraz znaczną rozbieżność między polskimi danymi epidemiologicznymi a danymi z krajów ościennych, ocena które inne obszary w Polsce mogą być uznane za „obszary o znacznym nasileniu choroby” jest utrudniona. Zatem w mojej ocenie grupą najbardziej narażoną są osoby przebywające na terenach wysokendemicznych, z narażeniem na pokłucia kleszczy: osoby pracujące zawodowo w rolnictwie, w samodzielnych gospodarstwach rolnych, ogrodniczych, którzy nie mają wiedzy o ryzyku zachorowania, jak również pracodawcy odpowiadającego za ryzyko zawodowe pracownika. Ta grupa najczęściej jest grupą pacjentów hospitalizowanych. Druga grupa, najczęściej hospitalizowana to są seniorzy, emeryci, posiadający działki, ogrody, zbieracze grzybów. Rekomendacje zostały opracowane: Kuchar E., Zajkowska J., Flisiak R., Mastalerz-Migas A., Rosińska M., Szenborn L., Wdówik P., Walusiak-Skorupa J. Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich – stanowisko polskiej grupy ekspertów. Medycyna Pracy 2021;72(2)(http://medpr.imp.lodz.pl/Epidemiologia-diagnostyka-i-profilaktyka-kleszczowego-zapalenia-mozgu-w-Polsce-i-132383,0,1.html)
Pytanie 5	Edukacja – konieczna w zakresie profilaktyki nieswoistej KZM (ubiór, repelenty, unikanie miejsc typowych dla żerowania kleszczy, usuwanie	Nie ma swojego leczenia kleszczowego zapalenia mózgu, ale można mu zapobiegać poprzez czynną immunizację (szczepionka).	Jedynym skutecznym sposobem profilaktyki jest szczepienie.

Interwencje dodatkowe	kleszcza, informacje na temat zasad prowadzenia szczepień, ich skuteczności i bezpieczeństwa etc.). Należy pamiętać, że standardowy cykl szczepień trwa aż 9 miesięcy, a u osób w immunosupresji być może będzie wymagał dodatkowych konsultacji i modyfikacji szczepienia.	Leczenie wymaga warunków szpitalnych, często intensywnej terapii.	
Pytanie 6 Zasadność prowadzenia edukacji	Tak – zgodnie z informacjami zawartymi w punkcie 5. Szkolenie powinno trwać 2-4 godzin lekcyjnych w formie wykładu z prezentacją multimedialną i dyskusją, ewentualnie z wykładem dostępnym online i możliwością dyskusji po obejrzeniu wykładu. Szkolenie powinno pozwolić uczestnikom na podjęcie świadomej decyzji o poddaniu się (lub nie) szczepieniom przeciwko KZM i wskazać palcówki prowadzące takie szczepienia. Takie szkolenie może również zawierać treści z zakresu medycyny opartej na dowodach dotyczące borelioz.	Dodatkową, uzupełniającą częścią programu zdrowotnego powinien być moduł edukacyjny, dostarczający informacji o kleszczach, o drogach zakażenia i uwarunkowaniach regionalno-przyrodniczych, o konsekwencjach zdrowotnych ukąszeń kleszczy, o chorobie KZM i jej powikłaniach, o sposobie zapobiegania poprzez szczepienie. Nie istnieje profilaktyka po-ekspozycyjna. Profilaktyką pre-ekspozycyjną jest szczepienie.	Edukacja jest najważniejszym elementem uświadomienia ryzyka zakażenia, jego możliwych konsekwencji, jak i stwarza możliwość świadomej decyzji o szczepieniu. Może być prowadzona w postaci wykładów, ulotek, plakatów informacyjnych. Powinna zawierać rzetelne informacje o sposobie szczepienia, dawkach, ryzyku zachorowania. W przypadku KZM nie ma profilaktyki poekspozycyjnej. Edukacja powinna zawierać informacje o objawach choroby i ewentualnych skutkach oraz rekomendacje dotyczące szczepienia.
Pytanie 7 Kompetencje personelu medycznego	Wiedzę i doświadczenie w zakresie: • profilaktyki, diagnozowania i leczenia chorób przenoszonych przez kleszcze, • prowadzenia szczepień ochronnych, • kompetencje dydaktyczne.	Tak jak w przypadku wszystkich szczepień, program powinien uwzględniać wizytę lekarską kwalifikującą do zaszczepienia (przeciwwskazania są znikome: głównie jest to aktualnie toczący się aktywny, ostry proces zapalny). Kwalifikacji do szczepień może dokonać każdy lekarz. Wykonać szczepienie może pielęgniarka z certyfikatem przeszkolenia w wakcynologii.	Przygotowanie merytoryczne – wykształcenie medyczne (lekarz), pielęgniarka wykonująca szczepienie.
Pytanie 8 Warunki lokalowe i sprzętowe	a. Sala seminaryjna umożliwiająca przeprowadzenie wykładu i dyskusję, alternatywnie zaplecze logistyczne pozwalające na realizację nagrania wykładu do publikacji online i przeprowadzenia dyskusji zdalnej w czasie rzeczywistym, b. punkt prowadzący szczepienia ochronne wśród osób dorosłych.	Szczepienia można realizować w pomieszczeniach spełniających warunki gabinetu zabiegowego. Do szczepień przeciwko KZM nie są wymagane żadne inne warunki specyficzne.	Sala, sprzęt multimedialny – celem prowadzenia działań edukacyjnych; gabinet lekarski, gdzie możliwa byłaby kwalifikacja do szczepień gabinet szczepień celem realizacji programu profilaktycznego w postaci szczepień.

Pytanie 9 Cele i mierniki PPZ	a. Spadek zapadalności na KZM o co najmniej 25% (w stosunku do średniej z ostatnich 5 lat w województwach, w których będzie realizowany program) po min. 3 latach trwania programu. b. Brak zgonów z powodu KZM w Polsce po min. 3 latach trwania programu – w latach 2015-2019 odnotowano łącznie 5 zgonów (https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/KleszczoweZapalenieMozgu-raport-PZH_2021.pdf).	Mierzalnym celem będzie spadek zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w kraju i w poszczególnych regionach, gdzie będą realizowane programy zdrowotne JST. Miernikiem może być wskaźnik zachorowań/1000 mieszkańców w okresach porównywalnych przed i po zastosowaniu programu szczepień. Miernikiem może być także opisowa/statystyczna ocena redukcji powikłań po przechorowaniu KZM (np. neurologicznych, psychiatrycznych)	Wskaźnik wyszczepienia danej populacji w porównaniu z innymi krajami o podobnym stopniu zagrożenia. Spadek zachorowań. Dostęp do diagnostyki-odsetek wyników dodatnich.
Pytanie 10 Wskaźniki	a. Liczba uczestników programu. b. Liczba rozpoczętych i zakończonych szczepień przeciwko KZM. c. Liczba udzielonych konsultacji specjalistycznych w zakresie realizacji szczepień u osób w immunosupresji.	- Wskaźnik zachorowań na KZM na danym terenie (województwo, powiat, gmina) przed i po wprowadzeniu szczepień - Spadek liczby zapaleń mózgu wywołanych przez infekcję KZM w stosunku do wszystkich zgłoszonych przypadków neuroinfekcji wirusowych – w kraju i poszczególnych regionach	Dane ankietowe dotyczące wiedzy i świadomości o KZM. Zwiększenie odsetka osób szczepionych. Odsetek dodatnich wyników serologicznych.
Pytanie 11 Dowody w zakresie skuteczności działań KZM	Niestety nie potrafię wskazać prac dokumentujących skuteczność edukacji w zakresie zapobiegania KZM. Dostępne badania dokumentują skuteczność i bezpieczeństwo szczepień – choć również tylko na poziomie laboratoryjnym (poziomy przeciwciał we krwi osób szczepionych) a nie epidemiologicznym (zbyt niska zapadalność i liczba zgonów). Poniżej przedstawiam kilka publikacji podsumowujących: a. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis, https://doi.org/10.1111/ene.13356 b. Lancet 2008;371(9627):1861-71. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4. c. Cochrane Database Syst Rev 2009; Jan 21;2009(1):CD000977. doi: 10.1002/14651858.CD000977.pub2.	Dwie szczepionki dostępne w Polsce cechują się wysokim bezpieczeństwem i wysoką skutecznością. Nie ma w Polsce randomizowanych, ocenianych w porównaniu do grupy kontrolnej, badań wskazujących na skuteczność szczepionek przeciwko KZM mierzoną za pomocą badania poziomu przeciwciał naturalizujących po szczepieniu.	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 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TBE-2019.pdf https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf

	d. Travel Med Infect Dis Sep-Oct 2020;37:101876. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101876. Vaccine 2019 Jul 26;37(32):4623-4629. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.081.		
Pytanie 12 Profilaktyka KZM w innych krajach	Niestety nie mam szczegółowej wiedzy w tym zakresie.	Badania terenowe w Austrii (zapadalność na KZM w Austrii – 1,9/100 tys. W 2018 r.), gdzie około 85% populacji otrzymało co najmniej 1 dawkę szczepionki przeciw KZM, wykazały skuteczność 95-99%. Jednak z wiekiem i w związku ze współistniejącymi chorobami o podłożu immunosupresyjnym, wykazano gorszą odpowiedź na szczepionkę, mierzoną poziomem przeciwciał lub testów neutralizacji. Niepowodzenia szczepień opisano w 1-6% wszystkich przypadków kleszczowego zapalenia mózgu [źródło: S.Pugh, Moisi JC, Kundi M et al. Effectiveness of two doses of tick-borne encephalitis (TBE) vaccine. Journal of Travel Medicine, Vol. 29. Issue 2, March 2022]. W Austrii szczepienia przeciw KZM są powszechne i od wielu lat utrzymują się na poziomie 80% populacji. Zapadalność na KZM zmniejszyła się do 1-2 przypadków/100 000 osób/rok, podczas gdy u osób nieszczepionych częstość zachorowań jest taka, jak przed wprowadzeniem szczepień, tj. 5,3/100 000 osób/rok [źródło: Andersson CR, Vene S. Schmitt H, et al.: Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. Vaccine 2010; 28(16):2827-31]. Na podstawie doświadczeń Austrii zauważono, że po podaniu 2 dawek szczepionki, uodpornionych zostało >90% osób, a po podaniu 3 dawek >97%. Wśród zaszczepionych zachorowania na KZM były rzadkie i głównie występowały u osób po 50+ z chorobami współistniejącymi. Kierując się w/w wnioskami, w Szwecji wprowadzono dodatkową dawkę podstawową u osób w wieku 60+, a następnie dawki przypominające co 3-5 lat [źródło: Hansson K, Rosdahl A, Insulander M, et al: Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for	Modelowym krajem prowadzenia profilaktyki jest Austria, w ostatnich latach bardzo skutecznie obniżono liczbę zachorowań w Łotwie i Estonii. Doświadczenia austriackie opisane są w wielu publikacjach w tym raportach ECDC przytoczonych wyżej. Opracowanie wielośrodkowe w druku: Recommendations to improve TBE surveillance and vaccine uptake in Europe. Michael Kunze 1; Pavle Banovic 2,3; Petra Bogovič 4, Violeta Briciu 5, Rok Čiviljak 6,7; Gerhard Dobler 8; Adriana Hristea 9; Jana Kerlik 10; Sui Kuivanen 11; Jan Kynčl 12,13; Anne-Mette Lebech 14; Lars Lindquist 15; Iwona Paradowska-Stankiewicz 16; Srdan Roglic 6,7; Dita Smíšková 17; Franc Strle 4; Olli Vapalahti 18–20; Nenad Vranješ 2,3; Nataliya Vynograd21; Joanna Maria Zajkowska 22; Andreas Pilz 23; Andreas Palmborg 24; Wilhelm Erber 23.*(obecnie w druku www.mdpi.com/journal/microorganisms) Erber, W.; Schmitt, H.J. Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. Ticks Tick Borne Dis 2018, 9, 768-777, doi:10.1016/j.ttbdis.2018.02.007. Loew-Baselli, A.; Poellabauer, E.M.; Pavlova, B.G.; Fritsch, S.; Firth, C.; Petermann, R.; Barrett, P.N.; Ehrlich, H.J. Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme. Vaccine 2011, 29, 7307-7319, doi:10.1016/j.vaccine.2011.07.089. Erber, W.; Khan, F.; Zavadzka, D.; Freimane, Z.; Dobler, G.; Bohmer, M.M.; Jodar, L.; Schmitt, H.J. Effectiveness of TBE vaccination in southern

		Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years; Clinical Infectious Disease. 2020;70 15 January 2020: 245-251].	Germany and Latvia. Vaccine 2022, 40, 819-825, doi:10.1016/j.vaccine.2021.12.028.
--	--	---	---

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych:

- Zasadność realizacji PPZ w zakresie profilaktyki:
 - Eksperci są zgodni co do zasadności prowadzenia przez JST programów profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu [Zal 1-3].
 - Jeden z ekspertów wskazał na zasadność realizacji PPZ na terenie dwóch województw (podlaskiego oraz warmińsko-mazurskiego) z uwagi na największą zapadalność [Zal 1].
 - Dwie z uzyskanych opinii wskazują na zasadność prowadzenia PPZ na terenie całego kraju, w związku z obserwowaną zachorowalnością na terenie całego obszaru [Zal 2, Zal 3].
 - KW w dz. epidemiologii wskazuje, że prawdopodobieństwo zachorowania jest większe w rejonach, gdzie wskaźniki epidemiologiczne są wyższe, jednak ukłucie przez kleszcza jest możliwe również na terenach o niższej zapadalności [Zal 3].
 - Eksperci podkreślają, że docelowo JST powinny skupić się na realizacji działań z zakresu profilaktyki pierwotnej - szczepienia przeciwko KZM oraz edukacji [Zal 1-3].
- Informacje uwzględniane w ramach działań edukacyjnych:
 - Drogi zakażenia i uwarunkowania regionalno-przyrodnicze, konsekwencje zdrowotne ukąszeń kleszczy, choroba KZM i jej powikłaniach, sposób zapobiegania poprzez szczepienie [Zal 2].
 - Przekazywane informacje powinny przełożyć się na podjęcie świadomej decyzji o poddaniu się lub nie szczepieniom p/KZM [Zal 1].
 - Objawy i skutki choroby oraz rekomendacje dotyczące szczepienia (sposób szczepienia, dawki, ryzyko zachorowania) [Zal 3].
- Czas i forma prowadzenia edukacji:
 - Szkolenie powinno pozwolić uczestnikom na podjęcie świadomej decyzji o poddaniu się (lub nie) szczepieniom przeciwko KZM i wskazać palcówki prowadzące takie szczepienie [Zal 1].
 - Wykłady, ulotki, plakaty informacyjne [Zal 3].
- Interwencje dodatkowe w ramach PPZ:
 - edukacja [Zal 1-3].
- Populacja docelowa PPZ:
 - osoby dorosłe, niezależnie od wieku [Zal 1, Zal 2],
 - osoby przebywające w lesie na terenach endemicznych oraz osoby przybywające na te tereny na dłuższy okres [Zal 1, Zal 3],
 - osoby po przeszczepach narządowych i szpiku, w trakcie chemioterapii i terapii biologicznych z użyciem przeciwciał monoklonalnych i osób w schyłkowych stadiach zakażenia HIV [Zal 1],
 - lekarze rodzinni z terenów endemicznych, opiekujący się pacjentami w immunosupresji [Zal 1],
 - osoby, które z przyczyn zawodowych przebywają na terenach leśnych/przyleśnych, rolnych [Zal 2, Zal 3],
 - osoby w wieku podeszłym oraz dzieci po ukończeniu 1 r.ż. [Zal 2, Zal 3],
 - dzieci/młodzież przebywająca na obozach, koloniach, praktykach na terenach leśnych [Zal 2],
 - osoby często podejmujące aktywność fizyczną/rekreację na przestrzeni przyrodniczej [Zal 2, Zal 3],
 - właściciele zwierząt domowych [Zal 3],
 - osoby spożywające niepasteryzowane mleko i produkty mleczne [Zal 3].
- Cele i mierniki PPZ [Zal 1-2]:
 - spadek zapadalności na KZM o co najmniej 25% (w stosunku do średniej z ostatnich 5 lat w województwach, w których będzie realizowany program) po min. 3 latach trwania programu,
 - brak zgonów z powodu KZM w Polsce po min. 3 latach trwania programu,

-
- spadek zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w kraju i w poszczególnych regionach JST,
 - wskaźnik zachorowań/1000 mieszkańców w okresach porównywalnych przed i po zastosowaniu programu szczepień,
 - opisowa/statystyczna ocena redukcji powikłań po przechorowaniu KZM,
 - wskaźnik wyszczepienia danej populacji w porównaniu z innymi krajami o podobnym stopniu zagrożenia,
 - spadek zachorowań,
 - dostęp do diagnostyki-odsetek wyników dodatnich.

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych

<Przedstawić, w jakim zakresie dane zagadnienie może być ocenione za pomocą metod HTA, jeśli istnieje możliwość oceny HTA – wykonać wyszukiwanie rekomendacji i badań, przedstawiając zasady wyszukiwania i wymieniając przeszukiwane źródła. W tym miejscu powinny zostać opisane kroki prowadzące do selekcji rekomendacji i dowodów naukowych włączonych do opracowania, jak: przeszukane źródła, kryteria włączenia/wykluczenia wg. PICOS, wyniki wyszukiwania oraz selekcji. Strategie wyszukiwania, schemat graficzny etapów wyszukiwania i selekcji w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM, tabele włączonych i wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia) – powinny być umieszczone w rozdziale „Załączniki” na końcu dokumentu – wówczas odpowiednie odesłanie powinno znaleźć się w tekście>

W opracowaniu uwzględniono dowody naukowe opublikowane w latach 2012-2022. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline via PubMed, Embase (via OVID) oraz Cochrane Library, a także przeprowadzono wyszukiwanie w następujących źródłach: Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych – PTEiLChZ; Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych – KIDL; Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów – SPGE; Centers for Disease Control and Prevention – CDC; Public Health Scotland – PHS; National Travel Health Network and Centre – NaTHNaC; National Health Service – NHS; Norwegian Institute of Public Health – NIPH; Canadian Pediatric Society – CPS; International Association for Medical Assistance to Travellers – IAMAT; National Institute for Health and Care Excellence – NICE; French Scientific Societies – FSS; Prince Edward Island Canada Health and Wellness – PEICHW; European Academy of neurology – EAN; German Dermatology Society – GDS; Australian Government Department of Health – AGDoH; Government of Canada – CoG; European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC; Central European Vaccination Awareness Group – CEVAG.

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego raportu:

Populacja (P)	Ogólna
Interwencja (I)	Edukacja; profilaktyka; usuwanie kleszczy; stosowanie repelentów; ocena ryzyka; szczepienia ochronne
Komparator (C)	Nie ograniczono
Efekty zdrowotne (O)	Nie ograniczono
Rodzaj badań (S)	Przeglądy systematyczne; metaanalizy; rekomendacje; randomizowane badania kliniczne; badania kliniczno-kontrolne; badania obserwacyjne
Ograniczenia	Publikacje z lat 2012-2022

Do analizy włączono łącznie 43 publikacji oraz 3 opinie ekspertów klinicznych:

- 2 przeglądy systematyczne/metaanalizy (Fischhoff 2019, Richardson 2019);
- 2 badania RCT (Mitchell 2020, Roßbach 2014);
- 9 badań ekperymentalnych (Gir 2020, Beran 2018, Konior 2017, Pöllabauer 2017, Aerssens 2016, Nelson 2016, Wittermann 2015, Beran 2014, Schosser 2014);
- 8 badań obserwacyjnych (Erber 2022, Nygren 2022, Schielein 2022, Zens 2022, Albinsson 2020, Jones 2018, Mead 2018, Askling 2015);
- 3 analizy ekonomiczne (Mihajlović 2019, Shedrawy 2018, Smit 2012);
- 19 rekomendacji (PHS 2022, CDC 2022, SPGE 2021, NaTHNaC 2021, NHS 2021, NIPH 2021, CPS 2020, IAMAT 2020, NICE 2019, FSS 2019, PEICHW 2019, EAN 2017, GDS 2017, AGDoH 2015, PTEiLChZ 2015, CoG 2015, ECDC 2015, KIDL 2014, CEVAG 2013).

6.2. Ocena jakości włączonych badań wtórnych

Jakość włączonych do analizy badań wtórnych została oceniona poprzez weryfikację kluczowych domen narzędzia do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2. Zastosowane narzędzie pozwala wyselekcjonować publikacje o najwyższej jakości. Aby uzyskać najwyższą ocenę, publikacja musi uzyskać pozytywne odpowiedzi na wszystkie pytania. Już jedno uchybienie w domenie krytycznej skutkuje obniżeniem oceny przeglądu systematycznego do wartości „niska”, dwa i więcej uchybień obniża ocenę do wartości „krytycznie niska”.

Przeglądy systematyczne włączone do raportu otrzymały następujące oceny:

- niska – Richardson 2019;
- krytycznie niska – Fischhoff 2019.

Szczegółowe wyniki odpowiedzi na pytania domeny krytycznej narzędzia AMSTAR2 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13. Ocena przeglądów systematycznych narzędziem AMSTAR2

Publikacja	Pytanie 2	Pytanie 4	Pytanie 7	Pytanie 9	Pytanie 11	Pytanie 13	Pytanie 15	Ocena
Meta. Fischhoff 2019	Tak	Częściowo tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Krytycznie niska
Przeg. Syst. Richardson 2019	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	–	Nie	–	Niska

Domeny krytyczne: pytanie 2 – przygotowanie protokołu przed wykonaniem przeglądu systematycznego; pytanie 4 – wszechstronna strategia wyszukiwania; pytanie 7 – lista publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu; pytanie 9 – zastosowanie odpowiedniej metody oceny błędu systematycznego; pytanie 11 – dobór właściwej metody dla przeprowadzenia metaanalizy; pytanie 13 – uwzględnienie indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań; pytanie 15 – uwzględnienie obecności błędu systematycznego publikacji i omówienie jego wpływ na wyniki.

6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

<Należy opisać odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa działań wykorzystywanych w danym zagadnieniu>

Zgodnie z metodologią przedstawioną w rozdziale 6.1. do analizy włączono 21 doniesień naukowych (doniesienia włączone ze strategii wyszukiwania n=21).

6.3.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy skuteczności

Badania wtórne:

- 1 metaanaliza (Fischhoff 2019) (w tym 20 badań obserwacyjnych), odnosząca się do związku między czynnikami ryzyka związanymi ze środowiskiem zewnętrznym a chorobami odkleszczowymi przenoszonymi przez kleszcze we wschodniej części Ameryki Północnej;
- 1 przegląd systematyczny (w tym 16 RCT i badań obserwacyjnych), w którym dokonano zestawienia interwencji stosowanych w profilaktyce chorób odkleszczowych.

Badania pierwotne:

- 1 badanie ekologiczne (Erber 2022), w którym oceniano skuteczność szczepień p/KZM w krajach wysoce endemicznych (Niemcy i Łotwa);
- 1 retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne (Zens 2022), odnoszące się do efektywności szczepień przeciwko KZM i ich trwałości na przestrzeni kolejnych 10 lat;
- 1 badanie porejestracyjne (IV fazy) (Wittermann 2015), w którym dokonano oceny długoterminowej odpowiedzi immunologicznej u dzieci i młodzieży po 3, 4 i 5 latach od ukończenia podstawowego schematu szczepień p/KZM;
- 2 badania jednoramienne IV fazy (Beran 2018 i Beran 2014), w których oceniano długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał p/KZM po szczepieniu dawką przypominającą;
- 2 badania jednoramienne (Pöllabauer 2017, Konior 2017), odnoszące się do dawek przypominających szczepionki przeciwko KZM, podawanych osobom pierwotnie zaszczepionych przy użyciu zalecanego schematu podstawowego (3 dawki), w zakresie uzyskiwanej seropozytywności i wartości średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT) w perspektywie 10 kolejnych lat;
- 1 badanie jednoramienne (Aerssens 2016), odnoszące się do średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT), w sytuacji podania dawki przypominającej poza zalecanym schematem (>3 lat), u osób pierwotnie zaszczepionych trzema podstawowymi dawkami szczepionki przeciwko KZM;
- 1 badanie porejestracyjne (IV fazy) (Schosser 2014), które miało na celu utworzenie wiarygodnej bazy danych potrzebnej do uzyskania praktycznych zaleceń dotyczących kontynuowania szczepień FSME-IMMUN, u osób z nieregularną historią szczepień p/KZM;
- 1 badanie obserwacyjne (Askling 2015), w którym oszacowano zasięg szczepień przeciwko KZM;
- 1 retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne (Nygren 2022), w którym oceniano związek między określonymi zachowaniami, typami aktywności, warunkami zamieszkania oraz czynnikami ryzyka a wystąpieniem KZM;
- 1 badanie kohortowe (Jones 2018), w którym zbadano związek między posiadaniem zwierząt domowych a narażeniem na kontakt z kleszczami;
- 1 badanie obserwacyjne (Schielein 2022), w którym oceniono częstość występowania ugryzień przez kleszcze w różnych zawodach i regionach Bawarii;

- 1 badanie obserwacyjne (Mead 2018), w którym oceniono związek między znalezieniem kleszcza, cechami gospodarstwa domowego a czasem spędzonym w różnych lokalizacjach;
- 1 badanie RCT (Mitchell 2020), w którym oceniono skuteczność mundurów pokrytych permetryną (LLPI) w ograniczaniu ugryzień przez kleszcze wśród osób pracujących na świeżym powietrzu w stanie Rhode Island i południowym Massachusetts;
- 1 obserwacyjne badanie laboratoryjne (Nelson 2016), odnoszące się do różnych temperatur i czasu suszenia odzieży w suszarce elektrycznej, jako efektywnej interwencji eliminującej kleszcze bytujące na powierzchni ubrań;
- 1 badanie RCT (Roßbach 2014), w którym oceniono potencjalne korzyści z noszenia spodni roboczych pokrytych permetryną w zapobieganiu inwazji kleszczy podczas prac leśnych;
- 1 badanie obserwacyjne (Albinsson 2020), w którym oceniono precyzję diagnostyczną testu ReaScan TBE IgM w zakresie szybkiej diagnostyki KZM;
- 1 badanie jednoramienne (GirI 2020), w którym przedstawiono dane dotyczące precyzji diagnostycznej testu ELISA anty-TBEV NS1 IgG w zakresie wykrywania KZM.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę oraz wyniki odnalezionych badań.

Tabela 14. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy w zakresie profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
Badania wtórne			
Fischhoff 2019⁸³ <u>Źródło finansowania:</u> Steven and Alexandra Cohen Foundation	Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą. Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne. Liczba uwzględnionych badań: 20 (USA/Kanada). Cel badania: analiza związku między czynnikami ryzyka związanymi ze środowiskiem zewnętrznym a chorobami odkleszczowymi przenoszonymi przez kleszcze we wschodniej części Ameryki Północnej. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 07.2017 r.	Populacja: • populacja ogólna zamieszkująca wschodnią część Ameryki Północnej. Liczebność populacji: 18 581 Interwencja: • ekspozycja na określone środowiska zewnętrzne związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze: ○ podwórko (posesja mieszkalna), ○ bliskie sąsiedztwo (tereny w promieniu 500 m od podwórka),	Ekspozycja na określone środowiska zewnętrzne ogółem <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,49 [95%CI: (1,37; 1,62)] (18 badań obserwacyjnych; N=nie określono) <u>Ugryzienie przez kleszcze</u> OR=1,45 [95%CI: (1,15; 1,83)] (18 badań obserwacyjnych; N=1 447 (I); 3 575 (C)) Spędzanie czasu na podwórzu <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u>

⁸³ Fischhoff I. R., Bowden S. E., Keesing F. (2019). Systematic review and meta-analysis of tick-borne disease risk factors in residential yards, neighborhoods, and beyond. BMC Infect. Dis. 19(1): 861

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
		- o oddalone sąsiedztwa (tereny znajdujące się w promieniu większym niż 500 m od podwórka). Komparator: - osoby, które nie zostały ugryzione przez kleszcze. Punkty końcowe: - wystąpienie chorób odkleszczowych. - ugryzienie przez kleszcze.	OR=2,60 [95%CI: (1,96; 3,46)] (13 badań obserwacyjnych; N=2 647 (I); 8 822 (C)) Spędzanie czasu w obrębie bliskiego sąsiedztwa <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=4,08 [95%CI: (2,49; 6,68)] (4 badania obserwacyjne; N=747 (I); 4 124 (C)) Spędzanie czasu w obrębie dalszego sąsiedztwa <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=2,03 [95%CI: (1,59; 2,59)] (9 badań obserwacyjnych; N=583 (I); 6 741 (C))
Richardson 2019⁸⁴ <u>Źródło finansowania:</u> NIHR Policy Research Programme in the Department of Health and Social Care	Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny. Klasyfikacja AOTMiT: IB Rodzaj włączonych badań: RCT, badania obserwacyjne. Liczba uwzględnionych badań: 16 (USA – 10; Europa – 6) Cel badania: przegląd interwencji stosowanych w profilaktyce chorób odkleszczowych. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od 2002 r.	Populacja: - osoby dorosłe i dzieci. Interwencja: - ochrona osobista (stosowanie środków odstraszających kleszcze, noszenie odzieży ochronnej), - strategie domowe (modyfikacja krajobrazu i chemiczne zwalczanie szkodników). Komparator: - brak interwencji lub brak ekspozycji na dane środowisko.	Stosowanie środków odstraszających kleszcze na skórze lub odzieży <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> aOR=0,8 [95%CI: (0,6; 0,9)] (1 badanie obserwacyjne⁸⁵; n/N=138/467 (I); 427/724 (C)) OR=0,71 [95%CI: (0,49; 1,02)] (1 badanie obserwacyjne⁸⁶; N=617) Noszenie odzieży ochronnej <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u>

⁸⁴ Richardson M., Khouja C., Sutcliffe K. (2019). Interventions to prevent Lyme disease in humans: A systematic review. Prev Med. Rep. 13: 16-22

⁸⁵ Vazquez M., Muehlenbein C., Cartter M. et al. (2008). Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg. Infect. Dis. 14: 210-216

⁸⁶ Connally N. P., Durante A. J., Yousey-Hindes K. M. et al. (2009). Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based casecontrol study. Am. J. Prev. Med. 37: 201-206

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
		Punkty końcowe: wystąpienie choroby odkleszczowej.	aOR=0,6 [95%CI: (0,5; 0,7)] (1 badanie obserwacyjne⁸⁷; n/N=215/467 (I); 427/724 (C)) Oględziny ciała <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=0,64 [95%CI: (0,43; 0,94)] (1 badanie obserwacyjne⁸⁸; N=617) OR=1,1 [95%CI: (0,8; 1,4)] (1 badanie obserwacyjne⁸⁹; n/N=360/467 (I); 560/724 (C)) Kąpiel w ciągu 2h od przebywania na podwórzu <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=0,60 [95%CI: (0,38; 0,96)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁰; N=592) Rozpylanie akarycydów na posesji <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=0,6 [95%CI: (0,3; 1,4)] (1 badanie obserwacyjne⁹¹; n/N=16/237 (I); 52/467 (C)) Posiadanie ogrodu

⁸⁷ Vazquez M., Muehlenbein C., Cartter M. et al. (2008). Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg. Infect. Dis. 14: 210-216

⁸⁸ Connally N. P., Durante A. J., Yousey-Hindes K. M. et al. (2009). Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based casecontrol study. Am. J. Prev. Med. 37: 201-206

⁸⁹ Vazquez M., Muehlenbein C., Cartter M. et al. (2008). Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg. Infect. Dis. 14: 210-216

⁹⁰ Connally N. P., Durante A. J., Yousey-Hindes K. M. et al. (2009). Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based casecontrol study. Am. J. Prev. Med. 37: 201-206

⁹¹ Vazquez M., Muehlenbein C., Cartter M. et al. (2008). Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg. Infect. Dis. 14: 210-216

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=0,79 [95%CI: (0,58; 1,08)] (1 badanie obserwacyjne⁹²; N=697) Koszenie trawnika trzy razy lub więcej w ciągu miesiąca <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,43 [95%CI: (0,97; 2,11)] (1 badanie obserwacyjne⁹³; N=686) Posiadanie ogrodu warzywnego <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,36 [95%CI: (0,97; 1,91)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁴; n=697) Posiadanie karmnika dla ptaków (kwiecień-październik) <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,29 [95%CI: (0,92; 1,98)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁵; N=695) Posiadanie lasu w pobliżu nieruchomości <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u>

⁹² Connally N. P., Durante A. J., Yousey-Hindes K. M. et al. (2009). Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based casecontrol study. Am. J. Prev. Med. 37: 201-206

⁹³ Ibidem.

⁹⁴ Ibidem.

⁹⁵ Ibidem.

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			OR=1,32 [95%CI: (0,89; 1,98)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁶; N=693) Ekspozycja na kleszcze związana z wykonywanym zawodem <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,4 [95%CI: (0,9; 2,0)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁷; n/N=68/462 (I); 80/699 (C)) Częste zajęcia rekreacyjne na świeżym powietrzu <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,2 [95%CI: (0,9; 1,7)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁸; n/N=400/467 (I); 598/724 (C)) Posiadanie zwierząt w domu <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u> OR=1,2 [95%CI: (0,9; 1,7)] (1 badanie obserwacyjne⁹⁹; n/N=283/386 (I); 488/681 (C)) Mieszkanie w pobliżu trawiastego lub leśnego terenu <u>Wystąpienie choroby odkleszczowej</u>

⁹⁶ Ibidem.⁹⁷ Vazquez M., Muehlenbein C., Cartter M. et al. (2008). Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. Emerg. Infect. Dis. 14: 210-216⁹⁸ Ibidem.⁹⁹ Ibidem.

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			OR=1,4 [95%CI: (0,8; 2,3)] (1 badanie obserwacyjne ¹⁰⁰ ; n/N=444/467 (I); 676/724 (C))
Badania pierwotne			
Erber 2022¹⁰¹ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Pfizer</i>	Rodzaj publikacji: badanie obserwacyjne. Klasyfikacja AOTMiT: IIIIE Randomizacja: nie Zaslepienie: nie Cel badania: ocena skuteczności szczepień p/KZM w krajach wysoce endemicznych (Niemcy i Łotwa), w których odsetek osób zaszczepionych jest niższy niż w Austrii. Opis badania: dane użyte do analizy skuteczności szczepionki obejmowały: - roczną liczbę zgłoszonych przypadków KZM, potwierdzonych diagnostyką laboratoryjną oraz historię szczepień w tych przypadkach, - szacunkowe dane dotyczące przyjmowania i przestrzegania harmonogramu szczepień przeciwko KZM, - szacunkowe dane populacyjne. Przypadki KZM zdefiniowano jako każde potwierdzone serologicznie zakażenie KZM zgodnie z definicją ECDC oraz niemieckimi i łotewskimi kryteriami diagnostycznymi, niezależnie od obrazu klinicznego. Okres obserwacji: od 2007 r. do 2018 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy i Łotwa	Populacja: - obywatele Niemiec (mieszkańcy Bawarii i Badenii-Wirtembergii na południu Niemiec) oraz Łotwy. <u>Liczebność populacji:</u> 26 000 000 Interwencja: - szczepienie przeciwko KZM (Encepur lub FSME-IMMUN). Komparator: - brak interwencji – obserwacja osób niezaszczepionych lub osób zaszczepionych niepełnym schematem szczepień. Punkty końcowe: - skuteczność szczepionki mierzona jako odsetek osób, u których nie rozwinęło się KZM (VE, ang. <i>vaccine effectiveness</i>), - skuteczność szczepionki mierzona w przypadku osób, u których zakażenie KZM zostało zdiagnozowane w przedziale czasu poprzedzającym zalecaną następną dawkę (ang. <i>within schedule</i>), - skuteczność szczepionki mierzona w przypadku osób, u których zakażenie KZM zostało zdiagnozowane po przekroczeniu	Szczepienie p/KZM u osób, które przyjęły ≥2 dawki szczepień, niezależnie od grupy wiekowej lub czasu od ostatniej dawki <i>Niemcy</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,9% [95%CI: (0,929; 0,947)] (n/N=267/14 400 000 (I); 3 010/9 700 000 (C)) <i>Łotwa</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 98,6% [95%CI: (0,982; 0,990)] (n/N=54/1 100 000 (I); 3 044 /800 000 (C)) Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji osób mieszkających w południowej części Niemiec Podanie 2 podstawowych dawek szczepień p/KZM (przed następną trzecią dawką) <i>Wszystkie grupy wiekowe</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,3% [95%CI: (0,914; 0,947)] (n/N=65/3 123 015 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <u>Skuteczność szczepionki <i>within schedule</i></u>

¹⁰⁰ Ibidem.¹⁰¹ Erber W., Khan F., Zavadzka D. et al. (2022). Effectiveness of TBE vaccination in southern Germany and Latvia. *Vaccine*. 40(5): 819-825

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
		zalecanego czasu na kolejną zaplanowaną dawkę (ang. <i>outside schedule</i>).	97,2% [95%CI: (0,949; 0,984)] (n/N=11/1 259 861 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <u>Skuteczność szczepionki <i>outside schedule</i></u> 90,6% [95%CI: (0,877; 0,928)] (n/N=54/1 863 154 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <i>Osoby w wiek ≤17 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,3% [95%CI: (0,849; 0,960)] (n/N=9/560 227 (I); 294/1 422 456 (C)) <u>Skuteczność szczepionki <i>within schedule</i></u> 93,9% [95%CI: (0,836; 0,977)] (n/N=4/317 262 (I); 294/1 422 456 (C)) <u>Skuteczność szczepionki <i>outside schedule</i></u> 90,0% [95%CI: (0,759; 0,959)] (n/N=5/242 965 (I); 294/1 422 456 (C)) <i>Osoby w wieku 18-59 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,1% [95%CI: (0,907; 0,949)] (n/N=44/1 924 410 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <u>Skuteczność szczepionki <i>within schedule</i></u> 97,4% [95%CI: (0,942; 0,988)] (n/N=6/697 843 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <u>Skuteczność szczepionki <i>outside schedule</i></u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			90,7% [95%CI: (0,871; 0,932)] (n/N=38/1 226 567 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <i>Osoby w wieku ≥60 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,8% [95%CI: (0,891; 0,965)] (n/N=12/693 935 (I); 859/3 064 222 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 98,8% [95%CI: (0,916; 0,998)] (n/N=1/302 703 (I); 859/3 064 222 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 90,0% [95%CI: (0,818; 0,945)] (n/N=11/391 232 (I); 859/3 064 222 (C)) Ukończenie podstawowego schematu szczepień p/KZM (3 dawki) <i>Wszystkie grupy wiekowe</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 92,8% [95%CI: (0,909; 0,943)] (n/N=75/3 366 349 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 95,0% [95%CI: (0,928; 0,965)] (n/N=29/1 886 192 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 89,9% [95%CI: (0,865; 0,925)] (n/N=46/1 480 157 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <i>Osoby w wieku ≤17 lat</i>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>Skuteczność szczepionki</u> 94,5% [95%CI: (0,884; 0,974)] (n/N=7/619 308 (I); 294/1 422 456 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 93,8% [95%CI: (0,832; 0,977)] (n/N=4/309 654 (I); 294/1 422 456 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 95,3% [95%CI: (0,854; 0,985)] (n/N=3/309 654 (I); 294/1 422 456 (C)) <i>Osoby w wieku 18-59 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,6% [95%CI: (0,913; 0,953)] (n/N=41/1 932 003 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 97,2% [95%CI: (0,949; 0,984)] (n/N=11/1 165 851 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 88,2% [95%CI: (0,831; 0,918)] (n/N=30/765 208 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <i>Osoby w wieku ≥60 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 86,2% [95%CI: (0,797; 0,906)] (n/N=27/696 673 (I); 859/3 064 222 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			88,1% [95%CI: (0,799; 0,930)] (n/N=14/420 437 (I); 859/3 064 222 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 83,2% [95%CI: (0,709; 0,903)] (n/N=13/275 931 (I); 859/3 064 222 (C)) Przyjęcie dowolnej dawki przypominającej (4. dawka) <i>Wszystkie grupy wiekowe</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 95,4% [95%CI: (0,939; 0,965)] (n/N=50/3 530 490 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 95,4% [95%CI: (0,936; 0,966)] (n/N=38/2 650 748 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 95,6% [95%CI: (0,922; 0,975)] (n/N=12/878 303 (I); 3 010 /9 747 843 (C)) <i>Osoby w wieku ≤17 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 94,5% [95%CI: (0,889; 0,973)] (n/N=8/702 487 (I); 294/1 422 456 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 95,4% [95%CI: (0,889; 0,981)] (n/N=5/525 246 (I); 294/1 422 456 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			91,8% [95%CI: (0,745; 0,974)] (n/N=3/177 241 (I); 294/1 422 456 (C)) <i>Osoby w wieku 18-59 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 97,3% [95%CI: (0,960; 0,982)] (n/N=24/2 717 459 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 97,1% [95%CI: (0,954; 0,982)] (n/N=18/1 878 008 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 97,8% [95%CI: (0,952; 0,990)] (n/N=6/839 451 (I); 1 857/5 589 398 (C)) <i>Osoby w wieku ≥60 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 93,4% [95%CI: (0,895; 0,959)] (n/N=18/979 905 (I); 859/3 064 222 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 92,1% [95%CI: (0,868; 0,953)] (n/N=15/677 202 (I); 859/3 064 222 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 96,5% [95%CI: (0,890; 0,989)] (n/N=3/302 703 (I); 859/3 064 222 (C)) Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji osób mieszkających na Łotwie

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			Podanie 2 podstawowych dawek szczepień p/KZM (przed następną trzecią dawką) <i>Wszystkie grupy wiekowe</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 97,7% [95%CI: (0,962; 0,986)] (n/N=16/179 156 (I); 3 044 /800 481 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 98,1% [95%CI: (0,954; 0,992)] (n/N=5/69 054 (I); 3 044 /800 481 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 97,4% [95%CI: (0,953; 0,992)] (n/N=11/110 101 (I); 3 044 /800 481 (C)) <i>Osoby w wieku ≤17 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 88,5% [95%CI: (0,739; 0,949)] (n/N=6/49 108 (I); 163/153 895 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 91,8% [95%CI: (0,743; 0,974)] (n/N=3/34 575 (I); 163/153 895 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 80,5% [95%CI: (0,389; 0,938)] (n/N=3/14 533 (I); 163/153 895 (C)) <i>Osoby w wieku 18-59 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			97,8% [95%CI: (0,974; 0,997)] (n/N=10/97 930 (I); 2 002/424 119 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 98,2% [95%CI: (0,970; 0,994)] (n/N=2/23 201 (I); 2 002/424 119 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 97,7% [95%CI: (0,984; 0,995)] (n/N=8/74 728 (I); 2 002/424 119 (C)) <i>Osoby w wieku ≥60 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 100% (n/N=0/17 930 (I); 879/222 467 (C)) Ukończenie podstawowego schematu szczepień p/KZM (3 dawki) <i>Wszystkie grupy wiekowe</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 98,9% [95%CI: (0,981; 0,994)] (n/N=13/308 420 (I); 3 044 /800 481 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 99,4% [95%CI: (0,983; 0,998)] (n/N=4/163 621 (I); 3 044 /800 481 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 98,4% [95%CI: (0,969; 0,992)] (n/N=9/144 799 (I); 3 044 /800 481 (C)) <i>Osoby w wieku ≤17 lat</i>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>Skuteczność szczepionki</u> 97,0% [95%CI: (0,878; 0,993)] (n/N=2/62 656 (I); 163/153 895 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 98,2% [95%CI: (0,872; 0,997)] (n/N=1/52 587 (I); 163/153 895 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 90,6% [95%CI: (0,329; 0,987)] (n/N=1/10 050 (I); 163/153 895 (C)) <i>Osoby w wieku 18-59 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 98,9% [95%CI: (0,979; 0,994)] (n/N=9/171 273 (I); 2 002/424 119 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 99,2% [95%CI: (0,974; 0,997)] (n/N=3/75 837 (I); 2 002/424 119 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 98,7% [95%CI: (0,970; 0,994)] (n/N=6/95 506 (I); 2 002/424 119 (C)) <i>Osoby w wieku ≥60 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 99,3% [95%CI: (0,972; 0,998)] (n/N=2/282 915 (I); 879/ 222 467 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			100% (n/N=0/205 832 (I); 879/ 222 467 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 99,0% [95%CI: (0,960; 0,998)] (n/N=2/77 083 (I); 879/ 222 467 (C)) Przyjęcie dowolnej dawki przypominającej (4. dawka) <i>Wszystkie grupy wiekowe</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 98,8% [95%CI: (0,982; 0,993)] (n/N=18/407 183 (I); 3 044 /800 481 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 98,8% [95%CI: (0,979; 0,993)] (n/N=14/298 215 (I); 3 044 /800 481 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 99,0% [95%CI: (0,974; 0,996)] (n/N=4/108 968 (I); 3 044 /800 481 (C)) <i>Osoby w wieku ≤17 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 94,7% [95%CI: (0,785; 0,987)] (n/N=2/35 483 (I); 163/153 895 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 97,2% [95%CI: (0,802; 0,996)] (n/N=1/34 053 (I); 163/153 895 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			34,0% [95%CI: (-3,712; -0,908)] (n/N=1/1 430 (I); 163/153 895 (C)) <i>Osoby w wieku 18-59 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 99,1% [95%CI: (0,984; 0,995)] (n/N=12/282 915 (I); 2 002/424 119 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 99,1% [95%CI: (0,982; 0,995)] (n/N=9/205 832 (I); 2 002/424 119 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 99,1% [95%CI: (0,974; 0,997)] (n/N=3/77 083 (I); 2 002/424 119 (C)) <i>Osoby w wieku ≥60 lat</i> <u>Skuteczność szczepionki</u> 99,1% [95%CI: (0,975; 0,996)] (n/N=4/107 312 (I); 879/ 222 467 (C)) <u>Skuteczność szczepionki within schedule</u> 98,5% [95%CI: (0,959; 0,994)] (n/N=4/65 489 (I); 879/ 222 467 (C)) <u>Skuteczność szczepionki outside schedule</u> 100% (n/N=0/41 823 (I); 879/ 222 467 (C))

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
Nygren 2022¹⁰² <u>Źródło finansowania:</u> German Federal Ministry of Education and Research Robert Koch-Institute	Rodzaj publikacji: retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne. Klasyfikacja AOTMiT: IIIE Randomizacja: nie Zaslepienie: nie Cel badania: określenie docelowej populacji wysokiego ryzyka oraz kluczowych negatywnych zachowań zdrowotnych, jako podstawy do wytworzenia efektywnej i właściwej dla problemu ulepszonej strategii profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu. Opis badania: proces analizy został rozpoczęty od telefonicznego kontaktu badacza z osobą, która na przestrzeni 01.01.2018 i 31.12.2020, została zakażona KZM (30 minutowy wywiad). Wywiad obejmował kwestie związane z warunkami mieszkalnymi, stopniem wyedukowania, historią szczepień przeciwko KZM oraz osobistym ryzykiem wystąpienia tej jednostki chorobowej. Natężenie oraz częstość wykonywania określonych czynności wysokiego ryzyka zostało określone retrospektywnie przy użyciu skali Likerta. Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej w celu dokładnego określenia związku określonych aktywności i ryzykownych zachowań z wystąpieniem KZM w populacji. Okres obserwacji: od 01.01.2018 r. do 31.12.2020 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy	Populacja: - osoby w przeszłości zakażone KZM, zamieszkujące okręg Niemiec (Bawarię lub Badenię-Wirtembergię), których przypadki pokrywają się z niemiecką definicją kleszczowego zapalenia mózgu. <u>Liczebność populacji:</u> 1 538 Interwencja: - ekspozycja na określone czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia kleszczowego zapalenia mózgu: - posiadanie zwierząt domowych, - miejsce zamieszkania, - realizacja aktywności na świeżym powietrzu, - odległość posesji od terenów leśnych; - stosowanie strategii ograniczających ryzyko pokąsania przez kleszcze (głównie stosowanie repelentów). Komparator: - brak interwencji lub podejmowanie aktywności o najniższym natężeniu. Punkty końcowe: - wystąpienie kleszczowego zapalenia mózgu.	Zamieszkanie na terenach wiejskich <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,32 [95%CI: (1,04; 1,67)] (N=1 268) Dostęp do ogrodu <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,87 [95%CI: (0,64; 1,18)] (N=1 268) Posiadanie psa jako zwierzęcia domowego <u>Wystąpienie KZM</u> OR=2,45 [95%CI: (1,85; 3,24)] (N=1 268) Posiadanie kota jako zwierzęcia domowego <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,30 [95%CI: (0,98; 1,73)] (N=1 268) Zbaczenie z wytyczonych ścieżek turystycznych <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,82 [95%CI: (1,26; 2,63)] (N=1 268) Spożycie niepasteryzowanego mleka <u>Wystąpienie KZM</u>

¹⁰² Nygren T. M., Pilic A., Bohmer M. M. et al. (2022). Tick-Borne Encephalitis Risk Increases with Dog Ownership, Frequent Walks, and Gardening: A Case-Control Study in Germany 2018-2020. Microorganisms. 10(4): 690

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			OR=0,49 [95%CI: (0,37; 0,64)] (N=1 538) Spacery 1-3 razy w tygodniu <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,44 [95%CI: (1,03; 2,01)] (N=1 268) ≥4 razy w tygodniu <u>Wystąpienie KZM</u> OR=2,11 [95%CI: (1,42; 3,12)] (N=1 268) Prace w ogrodzie 1-3 razy w tygodniu <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,28 [95%CI: (0,77; 2,13)] (N=1 268) ≥4 razy w tygodniu <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,83 [95%CI: (1,11; 3,02)] (N=1 268) Inne aktywności na świeżym powietrzu (m.in. jazda na rowerze, obserwacja ptaków, wędkarstwo, polowanie, pszczelarstwo) 1-3 razy w tygodniu <u>Wystąpienie KZM</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			OR=1,66 [95%CI: (1,18; 2,33)] (N=1 268) ≥4 razy w tygodniu <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,64 [95%CI: (1,10; 2,43)] (N=1 268) Stosowanie strategii ochrony przed kleszczami (m in. regularna aplikacja repelentów) 2-4 razy podczas aktywności na zewnątrz <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,52 [95%CI: (0,40; 0,68)] (N=1 268) 5-7 razy podczas aktywności na zewnątrz <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,34 [95%CI: (0,23; 0,51)] (N=1 268) Kontakt skóry z roślinnością <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,64 [95%CI: (1,06; 2,52)] (N=1 047) Obserwacja dzikich zwierząt <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,81 [95%CI: (0,60; 1,11)] (N=1 047)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			Zachowanie niskiej trawy poprzez regularne jej koszenie <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,63 [95%CI: (0,43; 0,91)] (N=1 047) Usuwanie opadłych liści <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,91 [95%CI: (0,70; 1,18)] (N=1 047) Sprawowanie kontroli nad populacją kleszczy <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,04 [95%CI: (0,44; 2,44)] (N=1 047) Odległość ogrodu od terenów leśnych 751-1000 m <u>Wystąpienie KZM</u> OR=1,14 [95%CI: (0,72; 1,80)] (N=1 047) 501-750 m <u>Wystąpienie KZM</u> OR=0,74 [95%CI: (0,42; 1,32)] (N=1 047) 250-500 m <u>Wystąpienie KZM</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			OR=1,60 [95%CI: (1,13; 2,24)] (N=1 047) <250 m Wystąpienie KZM OR=2,54 [95%CI: (1,82; 3,56)] (N=1 047)
Schielein 2022¹⁰³ <u>Źródło finansowania:</u> Beiersdorf Dermo Medical GmbH Novartis Pharma GmbH	Rodzaj publikacji: badanie obserwacyjne. Klasyfikacja AOTMiT: IIID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena częstości występowania ukąszeń przez kleszcze w różnych zawodach i regionach Bawarii. Opis badania: analiza zbiorczych danych obejmowała dane z trzech badań przekrojowych. Pierwsze i największe badanie przeprowadzono na „Bawarskim Centralnym Festiwalu Rolniczym” (Bayerisches Zentral-Landwirtschaftsfest [ZLF]), który odbył się w dniach 17-25 września 2016 r. Odwiedzającym zaoferowano na miejscu bezpłatne badanie stanu zdrowia. Drugie badanie przeprowadzono w I kwartale 2017 r. na terenach wiejskich Lasu Bawarskiego (obszary Cham, Freyung-Grafenau, Passau i Regen). Uczestnicy zostali zrekrutowani z 19 prywatnych praktyk, które specjalizują się w medycynie ogólnej (n=10), internistce (n=2), ortopedii (n=6) lub chirurgii (n=1). W celu zmniejszenia błędu selekcji, do badania włączono zarówno pacjentów, jak i osoby im towarzyszące. Trzecie badanie przeprowadzono	Populacja: - osoby, które miały ukończone 18 lat i przed wzięciem udziału w badaniu wyraziły pisemną świadomą zgodę. <u>Liczebność populacji:</u> 3 503 Interwencja: - ekspozycja na określone czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze względem: - wykonywanego zawodu (rolnik, pracownik leśny, ogrodnik, inny typ pracownika zewnętrznego, pracownik wewnętrzny), - godzin spędzonych na zewnątrz (<1 godz., 1-3 godz., >3-6 godz., >6 godz.), - obszaru zamieszkania (okolice Bawarii, obszar miejski, obszar wiejski). Komparator: - brak. Punkty końcowe:	Narażenie zawodowe <u>Zgłoszenie co najmniej jednego ugryzienia przez kleszcza</u> Ogół uczestników 70,4% (n/N=2 466/3 503) Pracownicy leśnictwa 85,7% (n/N=42/49) Rolnicy 73,6% (n/N=1 068/1 452) Ogrodnicy 60% (n/N=96/160) Pracownicy zewnętrzni 66,3% (n/N=53/80) Pracownicy wewnętrzni

¹⁰³ Schielein L., Tizek L., Biedermann T. et al. (2022). Tick bites in different professions and regions: pooled cross-sectional study in the focus area Bavaria, Germany. BMC public health, 22(1), 234.

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	na dorocznym zimowym spotkaniu trzech związków łowieckich w Bawarii (Wolfratshausen, Landsberg am Lech i Freising) w grudniu 2016 r. oraz na międzynarodowej wystawie myślistwa i rybołówstwa w styczniu 2017 r. We wszystkich trzech badaniach uczestnicy zostali poproszeni o wypełnienie drukowanego kwestionariusza, zawierającego pytania dotyczące informacji demograficznych (płeć, wiek, miejsce zamieszkania i zawód), średniego czasu spędzanego na świeżym powietrzu latem i zimą oraz liczby wcześniejszych ukąszeń kleszczy. Zgodnie z ankietą uczestnicy byli klasyfikowani jako rolnicy, leśnicy, ogrodnicy, inni pracownicy plenerowi lub pracujący w pomieszczeniach. Jeżeli uczestnik wskazał, że ma kilka zawodów, uczestnicy byli klasyfikowani według pierwszego wskazanego zawodu. Okres obserwacji: od 2016 r. do 2017 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy	ugryzienie przez kleszcza.	66,0% (n/N=96/160) Narażenie zależne od płci <u>Zgłoszenie co najmniej jednego ugryzienia przez kleszcza</u> <i>Kobiety</i> 70,5% (n/N=1 334/1 892) <i>Mężczyźni</i> 70,3% (n/N=1 125/1601) Mieszkanie w okolicach Bawarii <u>Ugryzienie przez kleszcza</u> OR=1,98 [95%CI: (1,54; 2,55)] (N=3 503) Mieszkanie na terenie wiejskim <u>Ugryzienie przez kleszcza</u> OR=1,97 [95%CI: (1,49; 2,59)] (N=3 503) Rolnicy w porównaniu do pracowników wewnątrz budynku <u>Ugryzienie przez kleszcza</u> OR=1,22 [95%CI: (1,01; 1,46)] (N=3 503) Pracownicy leśni w porównaniu do pracowników wewnątrz budynku <u>Ugryzienie przez kleszcza</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			OR=2,50 [95%CI: (1,10; 5,68)] (N=3 503) Spędzanie na zewnątrz od 1 do 3 godz. w porównaniu z osobami spędzającymi mniej niż 1 godz. <u>Ugryzienie przez kleszcza</u> OR=1,93 [95%CI: (1,43; 2,60)] (N=3 503)
Zens 2022¹⁰⁴ <u>Źródło finansowania:</u> Swiss Federal Office of Public University of Zurich Forschungskredit	Rodzaj publikacji: retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne. Klasyfikacja AOTMiT: IIIE Randomizacja: dane pacjentów dobrano losowo z dostępnych regionalnych rejestrów pacjentów. Zaślepienie: nie Cel badania: ocena efektywności szczepień p/KZM wśród osób, które poddały się szczepieniom ochronnym w przeszłości (perspektywa <5, 5-10 i >10 lat temu). Opis badania: proces zbierania danych do badania obejmował skorzystanie z regionalnych rejestrów pacjentów funkcjonujących w siedmiu geograficznych regionach Szwajcarii. Wyselekcjonowani pacjenci zostali zawezwani, przy pomocy wiadomości email, do przesłania kopii historii szczepień. Po klasyfikacji pacjentów w oparciu o historię szczepień, zastosowano warunkowy model regresji logistycznej w celu oceny efektywności szczepień dla każdej z wyszczególnionych kategorii pacjentów.	Populacja: - osoby między 18 a 79 r.ż. zamieszkujące terytorium Szwajcarii w latach 2006-2020, z lub bez KZM, podzielone ze względu na obecność szczepień przeciwko KZM: - niezaszczepione, - z niekompletnym schematem szczepień (1-2 dawki), - zaszczepione (3 lub więcej dawek): <5 lat temu, 5-10 lat temu, >10 lat temu. <u>Liczebność populacji:</u> 4 625 Interwencja: - szczepienia p/KZM. Komparator: - brak szczepień ochronnych.	Nieukończony schemat szczepień p/KZM (1-2 dawki) <u>Efektywność szczepień</u> 76,8% [95%CI: (0,690; 0,826)] (n/N=75/354) Ukończony schemat szczepień p/KZM (3 lub więcej dawek) <i>Ogółem</i> <u>Efektywność szczepień</u> 95% [95%CI: (0,935; 0,961)] (n/N=76/1453) <i><5 lat temu</i> <u>Efektywność szczepień</u> 91,6% [95%CI: (0,884; 0,940)] (n/N=48/570) <i>5-10 lat temu</i>

¹⁰⁴ Zens K. D., Haile S. R., Schmidt A. J. et al. (2022). Retrospective, matched case-control analysis of tickborne encephalitis vaccine effectiveness by booster interval, Switzerland 2006-2020. BMJ Open. 12: e061228

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	Okres obserwacji: od 2006 r. do 2020 r. Kraj pochodzenia badania: Szwajcaria	Punkty końcowe: efektywność szczepień (określona przy pomocy warunkowego modelu regresji logistycznej obliczonej na podstawie wzoru $VE=[1-OR]\times 100$).	<u>Efektywność szczepień</u> 95,2% [95%CI: (0,924; 0,970)] (n/N=20/417) >10 lat temu <u>Efektywność szczepień</u> 98,5% [95%CI: (0,968; 0,992)] (n/N=8/466)
Albinsson 2020¹⁰⁵ <u>Źródło finansowania:</u> Steven and Alexandra Cohen Foundation	Rodzaj publikacji: badanie obserwacyjne. Klasyfikacja AOTMiT: IIID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena precyzji diagnostycznej testu <i>ReaScan TBE IgM Rapid Test</i> (firmy Reagent Oy Ltd, Toivala, Finlandia) w diagnozie ostrego KZM poprzez wykrycie przeciwciał IgM swoistych dla TBEV. Opis badania: próbki przechowywano w temp. -20°C przed analizą z wykorzystaniem testu <i>ReaScan TBE IgM</i>. Wykorzystywane próbki odpowiadały potwierdzonym przypadkom zgodnie z kryteriami definicji przypadku Unii Europejskiej. Szybki test <i>ReaScan TBE IgM</i> jest jakościowym immunochromatograficznym testem do diagnozowania ostrego zakażenia TBEV. HUSLAB, Helsinki, Finlandia – próbki surowicy pacjentów, u których uzyskano wynik dodatni i ujemny w kierunku IgM KZM metodą HUSLAB EIA,	Populacja: - pacjenci, u których stwierdzono ujemny lub dodatni wynik badania w kierunku kleszczowego zapalenia mózgu metodami serologicznymi i/lub molekularnymi w laboratoriach diagnostycznych w pięciu krajach europejskich, endemicznych dla KZM (Estonia, Finlandia, Słowenia, Holandia i Szwecja). <u>Liczebność populacji:</u> 172 próbki surowicy od pacjentów z ostrym kleszczowym zapaleniem mózgu, 306 próbek negatywnych pod względem IgM dla kleszczowego zapalenia mózgu. Interwencja: - szybki test <i>ReaScan TBE IgM</i>. Komparator: - konwencjonalne metody wykrywania KZM, stosowane w każdym z laboratoriów. Punkty końcowe:	Szybki test ReaScan TBE IgM <u>Czułość</u> 99,4% [95%CI: (96,8; 100)] (N=172 próbki surowicy od wcześniej zdiagnozowanych pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu) <u>Swoistość</u> 97,9% [95%CI: (93,9; 99,6)] (N=141 próbek surowicy na których przeprowadzono badanie TBEV IgM ujemne stosując rutynową metodę dla każdego laboratorium)

¹⁰⁵ Albinsson B., Jääskeläinen A. E., Värvi K. et al. (2020). Multi-laboratory evaluation of ReaScan TBE IgM rapid test, 2016 to 2017. Euro. Surveill. 25(12): 1900427

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	- Narodowy Instytut Rozwoju Zdrowia, Tallin, Estonia – próbki surowicy od pacjentów z dodatnim wynikiem IgM KZM, wykonano badanie metodą IMMUNOZYM FSME IgM, - Instytut Mikrobiologii i Immunologii, Lublana, Słowenia – próbki surowicy od pacjentów testowanych pod kątem KZM IgM dodatni (n=8) oraz ujemny, - Laboratorium Mikrobiologii Klinicznej, Uppsala, Szwecja – próbki surowicy pacjentów z wynikiem pozytywnym, badaie wykonano metodą ELISA IgM, IgG KZM oraz negatywnym, - Laboratorium Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam, Holandia – próbki surowicy od pacjentów z potwierdzonym KZM na podstawie objawów klinicznych, SERION ELISA classic FSME Virus/TBE Virus IgM i testu neutralizacji wirusa oraz niepotwierdzonym TBR. Okres obserwacji: nie określono Kraj pochodzenia badania: Szwecja, Finlandia, Estonia, Holandia, Słowenia	- czułość, - swoistość.	
Gir1 2020¹⁰⁶ <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Rodzaj publikacji: badanie jednoramienne. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: przedstawienie danych dotyczących nowego testu ELISA anty-TBEV NS1 IgG, który został opracowany i zatwierdzony zgodnie z europejskimi diagnostycznymi	Populacja: - pacjenci z KZM oraz pacjenci z innymi potwierdzonymi chorobami (w tym zakażeniami flawiowirusami). <u>Liczebność populacji:</u> 188 Interwencja: - test ELISA anty-TBEV NS1 IgG.	Test ELISA anty-TBEV NS1 IgG <u>Czułość</u> 94,37% (N=187) <u>Swoistość</u> 97,06% (N=187) <u>Dodatnia wartość predykcyjna</u>

¹⁰⁶ Gir1 P., Bestehorn-Willmann M., Zange S. et al. (2020). Tick-Borne Encephalitis Virus Nonstructural Protein 1 IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Differentiating Infection versus Vaccination Antibody Responses. J. Clin. Microbiol. 58(4): e01783-19

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	standardami jakości (Europejska Norma Laboratoryjna DIN EN ISO 15189). Opis badania: surowice przechowywano w temperaturze -80°C do czasu wykonania badania. Próbkę surowicy podzielono na sześć różnych grup: - grupa 1 obejmowała surowice od pacjentów z ostrą lub niedawno przebytą infekcją TBEV; diagnozę postawiono przy użyciu komercyjnego testu pośredniej immunofluorescencji (IIFA; Flavi-Mosaik 1 Euroimmun AG, Luebeck, Niemcy) opartego na całym antygenie wirusa dla przeciwciał IgG i IgM; - grupa 2 obejmowała surowice od pacjentów, u których test IIFA był ujemny pod względem zakażenia wirusem TBEV i flawiwirusem; - grupa 3 obejmowała surowice od pacjentów zaszczepionych p/KZM (FSME Immun, Pfizer; Encepur, GSK), którzy według anamnestycznych informacji nigdy nie chorowali na kleszczowe zapalenie mózgu. Wszyscy pacjenci przeszli kompletną podstawową immunizację, a ostatnia szczepionka miała miejsce ponad trzy miesiące przed pobraniem krwi; - grupa 4 obejmowała surowice od pacjentów cierpiących na ostre zakażenie DENV (pierwotne lub wtórne) lub zakażenie WNV (przypadek ID 164), u których stwierdzono dodatni wynik testu na przeciwciała IgM i IgG swoiste dla DENV/WNV w badaniu IIFA (Flavi-Mosaik 1 Euroimmun AG, Lubeka, Niemcy); - grupa 5 obejmowała trzy surowice od osób zaszczepionych tylko przeciwko żółtej febrze (YF) i 16 surowic od osób zaszczepionych przeciwko YF i KZM (Stamaril, Sanofi, Paris	Komparator: - brak. Punkty końcowe: - czułość, - swoistość, - dodatnia wartość predykcyjna (PPV), - ujemna wartość predykcyjna (NPV), - współczynnik wyników fałszywie pozytywnych (FPR), - współczynnik wyników fałszywie negatywnych (FNR).	PPV=90,54% (N=187) <u>Ujemna wartość predykcyjna</u> NPV=96,36% (N=187) <u>Współczynnik wyników fałszywie pozytywnych</u> FPR=6,19% (N=187) <u>Współczynnik wyników fałszywie negatywnych</u> FNR=5,63% (N=187)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	France; FSME Immun, Pfizer; i/lub Encepur, GSK); wykorzystano jedną próbkę od pacjenta zaszczepionego przeciwko JE (Ixario, Valneva Austria GmbH, Wiedeń, Austria). Wszyscy pacjenci przeszli kompletną podstawową immunizację, a ostatnia szczepionka miała miejsce ponad trzy miesiące przed pobraniem krwi; grupa 6 obejmowała cztery surowice od pacjentów z historią KZM 5, 10, 23 i 28 lat temu. Czułość obliczono na podstawie odsetka pacjentów z ostrym stanem KZM (grupa 1), którzy zostali prawidłowo zidentyfikowani jako dodatni w teście. Swoistość obliczono na podstawie odsetka próbek od pacjentów bez aktualnego lub wcześniejszego zakażenia KZM, które dały w teście wynik negatywny w teście. Okres obserwacji: od 2017 r. do 2019 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy		
Mitchell 2020¹⁰⁷ <u>Źródło finansowania:</u> <i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> <i>Insect Shield LLC</i>	Rodzaj publikacji: RCT. Klasyfikacja AOTMiT: IIA Randomizacja: tak (1:1 przy pomocy generatora liczb losowych) Zaślepienie: nie Cel badania: ocena skuteczności mundurów pokrytych permetryną (LLPI) w ograniczaniu ugryzień przez kleszcze wśród pracowników pracujących na świeżym powietrzu w stanie Rhode Island i południowym Massachusetts. Opis badania: przed rozpoczęciem badania wszystkie numery identyfikacyjne badania	Populacja: uprawnieni pracownicy <i>National Park Service</i> w <i>Rhode Island</i>, <i>Rhode Island Division of Environmental Management</i>, <i>Massachusetts Department of Conservation and Recreation</i>, <i>University of Rhode Island</i>, <i>US Department of Agriculture — Animal and Plant Health Inspection Service</i> oraz innych lokalnych pracowników zewnętrznych, którzy prowadzili działalność na własny rachunek lub byli zatrudnieni przez firmę prywatną w badanym regionie. <u>Kryteria włączenia:</u>	Pokrycie odzieży permetryną (LLPI) <u>Ugryzienie przez kleszcza w I roku badania</u> 65% [95%CI: (0,45; 0,78)] (n/N=24/40 (I); 78/42 (C)) <u>Wskaźnik częstości ugryzienia</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 0,13/100 godz. pracy na zewnątrz <i>Grupa kontrolna</i> 0,37/100 godz. pracy na zewnątrz

¹⁰⁷ Mitchell C., Dyer M., Lin F. C. et al. (2020). Protective Effectiveness of Long-Lasting Permethrin Impregnated Clothing Against Tick Bites in an Endemic Lyme Disease Setting: A Randomized Control Trial Among Outdoor Workers. J. Med. Entomol. 57(5): 1532-1538

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	zostały losowo przydzielone do grupy leczonej lub kontrolnej w stosunku 1:1. Randomizacja została przeprowadzona przez statystyka badania przy użyciu generatora liczb losowych. Zawodowe narażenie na kleszcze oceniano za pomocą tygodniowych dzienników kleszczy podawanych uczestnikom od marca do grudnia przez dwa kolejne lata, poczynając od roku rejestracji. Tygodniowe dzienniki były administrowane przez internetową platformę ankietową (SurveyMonkey), a przypomnienia o wypełnieniu ankiety były wysyłane do wszystkich uczestników co tydzień przez jednego z koordynatorów badania. Ankiety badawcze zostały zaprojektowane w celu oceny narażenia na kleszcze w związku z wykonywaną pracą i ugryzieniem przez kleszcze. Aby zrealizować ten cel, uczestnicy badania zapisywali w każdym tygodniu dane dotyczące liczby godzin przepracowanych w danym tygodniu, czasu pracy spędzonego na zewnątrz, liczby kleszczy napotkanych podczas pracy, liczby kleszczy znalezionych przyklepionych/gryzących podczas pracy oraz stosowania środków odstraszających owady na odzieży i skórze. Oprócz tygodniowych dzienników kleszczy, każdy uczestnik został poproszony o wypełnienie trzech kwestionariuszy: jeden na początku badania w celu ustalenia narażenia zawodowego, danych demograficznych i historii chorób odkleszczowych; drugi na zakończenie pierwszego roku badania w celu ponownej oceny profilu narażenia w pracy, ustalenia częstotliwości używania określonych artykułów odzieżowych (np. skarpetek, koszuli, spodni, czapki), środków zapobiegających ukąszeniom kleszczy stosowanych podczas pracy (noszenie długich spodni, czapki, koszuli z długimi rękawami, spodni wpuszczonych w buty/skarpety, kontrola kleszczy w ciągu oraz pod koniec dnia, stosowanie środka odstraszającego owady na	- wiek ≥ 18 lat; średnio ≥ 10 godz./tydzień pracy na zewnątrz w szczycie sezonu występowania kleszczy; pisemna świadoma zgoda. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - ciąża lub planowana ciąża w okresie objętym badaniem; nieznajomość języka angielskiego; alergia lub wrażliwość na środki owadobójcze. <u>Liczebność populacji:</u> 132 Interwencja: - pokrycie odzieży permetryną. Komparator: - odzież prana w pralce komercyjnej. Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowe:</u> - ugryzienie przez kleszcza, definiowane jako przyklepienie aparatu gębowego do skóry. <u>Drugorzędowe:</u> - napotkanie kleszcza, definiowane jako pełzanie kleszcza po skórze lub ubraniu osoby badanej.	<u>Ugryzienie przez kleszcza w II roku badania</u> 50% [95%CI: (0,27; 0,66)] (n/N=36/24 (I); 88/27 (C)) <u>Wskaźnik częstości ugryzienia</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 0,25/100 godz. pracy na zewnątrz <i>Grupa kontrolna</i> 0,50/100 godz. pracy na zewnątrz <u>Ugryzienie przez kleszcza w trakcie całego badania (w I i II roku)</u> 58% [95%CI: (0,43; 0,69)] (n/N=60/40 (I); 166/42 (C)) <u>Wskaźnik częstości ugryzienia</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 0,18/100 godz. pracy na zewnątrz <i>Grupa kontrolna</i> 0,43/100 godz. pracy na zewnątrz <u>Napotkanie kleszcza w I roku badania</u> 36% [95%CI: (0,31; 0,42)] (n/N=796/40 (I); 1 409/42 (C)) <u>Wskaźnik częstości napotkania kleszczy</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 4,24/100 godz. pracy na zewnątrz <i>Grupa kontrolna</i> 6,67/100 godz. pracy na zewnątrz <u>Napotkanie kleszcza w II roku badania</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	skórę i/lub ubranie) oraz rozwój wszelkich chorób przenoszonych przez kleszcze od rozpoczęcia badań; oraz ostateczny kwestionariusz na zakończenie badania (koniec 2. roku), podobny do kwestionariusza na koniec pierwszego roku. Okres obserwacji: - pierwsza kohorta – od 2016 r. do 2017 r. - druga kohorta – od 2017 r. do 2018 r. Kraj pochodzenia badania: Stany Zjednoczone		46% [95%CI: (0,40; 0,51)] (n/N=547/24 (I); 1 223/27 (C)) <u>Wskaźnik częstości napotkania kleszczy</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 3,81/100 godz. pracy na zewnątrz <i>Grupa kontrolna</i> 7,04/100 godz. pracy na zewnątrz <u>Napotkanie kleszcza w trakcie całego badania (w I i II roku)</u> 41% [95%CI: (0,37; 0,44)] (n/N=1 343/40 (I); 2 631/42 (C)) <u>Wskaźnik częstości napotkania kleszczy</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 4,05/100 godz. pracy na zewnątrz <i>Grupa kontrolna</i> 6,83/100 godz. pracy na zewnątrz
Beran 2018¹⁰⁸ <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Vaccines Division GlaxoSmithKline Biologicals SA	Rodzaj publikacji: jednoramienne badanie IV fazy. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena utrzymywania się odpowiedzi przeciwciał p/KZM przez 6-10 lat od szczepienia podstawowego w różnych	Populacja: osoby rasy kaukaskiej w wieku od 15 lat, zakwalifikowane wcześniej do badania porównującego różne schematy szczepień pierwotnych szczepionką Encepur, oceniającego utrzymywanie się przeciwciał przeciwko KZM do 5 lat po przyjęciu dawki przypominającej. <u>Liczebność populacji:</u> 201 Interwencja:	Szczepienie dawką przypominającą 12-18 mies. lub 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie szybkim <u>Seroprotekcja (NT≥10) 6 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 96% [95%CI: (0,86; 0,99)] (N=48) <u>Seroprotekcja (NT≥10) 10 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u>

¹⁰⁸ Beran J., Lattanzi M., Xie F. et al. (2018). Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. Vaccine. 37: 4623-9

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	schematach podania oraz pierwszej dawki przypominającej. Opis badania: próbki krwi do analizy immunogenności pobierano raz w roku od 6 do 10 lat od przyjęcia dawki przypominającej. Odpowiedzi przeciwciał przeciwko wirusowi KZM mierzono za pomocą zwalidowanego wewnętrznego testu neutralizacji (NT). W opisywanym badaniu najniższymi granicami wykrywalności przeciwciał były miana NT ≥ 2 (serokonwersja), podczas gdy miana NT ≥ 10 uznano za ochronne (seroprotekcję). Okres obserwacji: od 03.2012 r. do 09.2016 r. Kraj pochodzenia badania: Czechy	- szczepienie p/KZM dawką przypominającą 12-18 mies. lub 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie szybkim – dawki w dniach 0, 7 i 21, - szczepienie p/KZM dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie: - konwencjonalnym – dawki w dniach 0, 28 i 300, - konwencjonalnym przyspieszonym – dawki w dniach 0, 14 i 300. Komparator: - brak. Punkty końcowe: - seroprotekcja (NT≥ 10): w okresie 6-10 lat od zaszczepienia dawką przypominającą.	90% [95%CI: (0,77; 0,97)] (N=48) Szczepienie dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie konwencjonalnym <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 6 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (N=51) <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 10 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 94% [95%CI: (0,84; 0,99)] (N=51) Szczepienie dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w przyspieszonym schemacie konwencjonalnym <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 6 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 97% [95%CI: (0,92; 0,99)] (N=106) <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 10 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 93% [95%CI: (0,87; 0,97)] (N=106)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
Jones 2018¹⁰⁹ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	Rodzaj publikacji: zagnieżdżone badanie kohortowe w ramach RCT. Klasyfikacja AOTMiT: IIIB Randomizacja: tak Zaślepienie: tak Cel badania: zbadanie związku między posiadaniem psa i/lub kota a narażeniem na kleszcze i choroby odkleszczowe wśród mieszkańców terenów stanów określanych jako endemiczne dla boreliozy. Opis badania: przeprowadzono telefoniczną ankietę wstępną, zawierającą pytania dotyczące: demografii, właściwości i cech krajobrazu miejsca zamieszkania, obecności w gospodarstwie domowym zwierząt, które wychodzą na zewnątrz oraz prowadzenie kontroli kleszczy na zwierzętach domowych. Następnie prowadzono cztery comiesięczneankiety internetowe, zawierające pytania dotyczące: liczby kleszczy znalezionych na zwierzętach domowych w ciągu poprzedniego miesiąca, liczby odnalezionych kleszczy chodzących po członkach gospodarstwa domowego w ciągu poprzedniego miesiąca (bez ugryzienia) oraz liczby ugryzień kleszczy wśród członków gospodarstwa domowego w ciągu poprzedniego miesiąca. Ostatnim etapem było przeprowadzenie końcowejankiety telefonicznej, 5-6 miesięcy po badaniu, w celu wykrycia zachorowań na choroby odkleszczowe u członków gospodarstwa domowego. W ramach badania oceniono różnice w wynikach liczby spotkań z kleszczami u ludzi między gospodarstwami domowymi ze zwierzętami domowymi i bez zwierząt – u wszystkich uczestników, którzy odpowiedzieli na co najmniej jedną miesięczną ankietę. Oceniono	Populacja: - członkowie gospodarstwa domowego z terenów o wysokiej częstotliwości występowania boreliozy w stanach Connecticut, Maryland oraz Nowy Jork. <u>Liczebność populacji:</u> 2 727 gospodarstw domowych. Interwencja: - ekspozycja na określone czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze: - obecność w gospodarstwie domowym: - psa i/lub kota, - tylko psa, - kota, - psa i kota. Komparator: - gospodarstwa bez zwierząt domowych. Punkty końcowe: - odnalezienie kleszcza chodzącego po członkach gospodarstwa domowego (bez ugryzienia), - ugryzienie kleszcza wśród członków gospodarstwa domowego, - zachorowanie na choroby odkleszczowe u członka gospodarstwa domowego.	Obecność psa i/lub kota w gospodarstwie domowym w porównaniu do braku zwierząt domowych w gospodarstwie <u>Odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia)</u> OR=1,83 [95%CI: (1,53; 2,20)] (n/N=459/1 464 (I); 221/1 126 (C)) <u>Ugryzienie człowieka przez kleszcza</u> OR=1,49 [95%CI: (1,20; 1,84)] (n/N=281/1 464 (I); 153/1 126 (C)) <u>Zachorowanie człowieka na chorobę odkleszczową</u> OR=0,72 [95%CI: (0,38; 1,36)] (n/N=19/1 438 (I); 20/1 103 (C)) Obecność tylko psa w gospodarstwie domowym w porównaniu do braku zwierząt domowych w gospodarstwie <u>Odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia)</u> OR=1,82 [95%CI: (1,49; 2,22)] (N=1 010 (I); 1 181 (C)) <u>Ugryzienie człowieka przez kleszcza</u> OR=1,37 [95%CI: (1,08; 1,73)] (N=1 010 (I); 1 181 (C)) <u>Zachorowanie człowieka na chorobę odkleszczową</u>

¹⁰⁹ Jones E. H., Hinckley A. F., Hook S. A. et al. (2018). Pet ownership increases human risk of encountering ticks. Zoonoses. Public Health. 65(1): 74-79

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	również liczbę chorób odkleszczowych u ludzi – u wszystkich uczestników, którzy wypełnił ostateczną ankietę. Powiązania między posiadaniem zwierząt domowych a wynikami oceniono przy użyciu jedno- i wielowymiarowych modeli regresji logistycznej. Okres obserwacji: od 2011 r. do 2012 r. Kraj pochodzenia badania: USA		OR=0,59 [95%CI: (0,27; 1,26)] (N=1 010 (I); 1 181 (C)) Obecność tylko kota w gospodarstwie domowym w porównaniu do braku zwierząt domowych w gospodarstwie <u>Odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia)</u> OR=1,65 [95%CI: (1,19; 2,28)] (N=231 (I); 1 181 (C)) <u>Ugryzienie człowieka przez kleszcza</u> OR=1,83 [95%CI: (1,28; 2,62)] (N=231 (I); 1 181 (C)) <u>Zachorowanie człowieka na chorobę odkleszczową</u> OR=1,30 [95%CI: (0,48; 3,49)] (N=231 (I); 1 181 (C)) Obecność psa i kota w gospodarstwie domowym w porównaniu do braku zwierząt domowych w gospodarstwie <u>Odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia)</u> OR=2,08 [95%CI: (1,58; 2,76)] (N=305 (I); 1 181 (C)) <u>Ugryzienie człowieka przez kleszcza</u> OR=1,71 [95%CI: (1,24; 2,38)] (N=305 (I); 1 181 (C))

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>Zachorowanie człowieka na chorobę odkleszczową</u> OR=0,57 [95%CI: (0,17; 1,95)] (N=305 (I); 1 181 (C))
Mead 2018¹¹⁰ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	Rodzaj publikacji: badanie obserwacyjne. Klasyfikacja AOTMiT: IIID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena związku między znalezieniem kleszcza, cechami gospodarstwa domowego (np. rozmiar podwórka) i czasem spędzonym w różnych lokalizacjach. Opis badania: w ramach badania, dotyczącego zapobiegania chorobom odkleszczowym, zrekrutowano łącznie 500 gospodarstw domowych spośród kwalifikujących się mieszkańców hrabstw Fairfield i Litchfield w stanie Connecticut. Rekrutacja gospodarstw domowych odbywała się za pośrednictwem ukierunkowanej listy mailingowej. W kwalifikujących się gospodarstwach domowych mieszkało 3 lub więcej mieszkańców w domach wolnostojących na zalesionych lub częściowo zalesionych posesjach o powierzchni od ½ do 5 arów. Uczestnicy zostali wykluczeni, jeśli nie mówili po angielsku, mieli nienaruszone ogrodzenie dla jeleni (o wysokości ≥5 stóp) na całym obwodzie swojego podwórka lub zgłosili użycie produktów akarycydowych na swoim podwórku z jakiegokolwiek powodu w poprzednim roku, w tym do zwalczania komarów. W każdym gospodarstwie domowym do udziału w badaniu wybrano dwie osoby: osobę dorosłą w wieku powyżej 18 lat uprawnioną do	Populacja: - mieszkańcy domów wolnostojących na terenach zalesionych lub częściowo zalesionych. <u>Liczebność populacji:</u> 934 Interwencja: - ekspozycja na określone czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze na poziomie: - gospodarstwa domowego: - posiadanie karmnika dla ptaków na podwórku, - obecność zwierząt domowych z dostępem do pomieszczeń wewnętrznych i zewnętrznych, - posiadanie jadalni na świeżym powietrzu; - indywidualnym: - czas spędzony na własnym podwórku, - czas spędzony na podwórku sąsiada, - kąpiel lub prysznic. Komparator:	Posiadanie karmnika dla ptaków na podwórku <u>Znalezienie kleszcza przez uczestnika badania</u> OR=1,9 [95%CI: (1,2; 3,2)] (N=934) Obecność zwierząt domowych z dostępem do pomieszczeń wewnętrznych i zewnętrznych <u>Znalezienie kleszcza przez uczestnika badania</u> OR=1,7 [95%CI: (1,1; 2,9)] (N=934) Posiadanie jadalni na świeżym powietrzu <u>Znalezienie kleszcza przez uczestnika badania</u> OR=2,2 [95%CI: (1,1; 4,3)] (N=934) Czas spędzony na własnym podwórku (średnio 170 min/dzień) <u>Znalezienie kleszcza przez uczestnika badania</u> OR= 1,2 [95%CI: (1,1; 1,3)] (N=934) Czas spędzony na podwórku sąsiada (średnio 30 min/dzień)

¹¹⁰ Mead P., Hook S., Niesobecki S. et al. (2018). Risk factors for tick exposure in suburban settings in the Northeastern United States. Ticks. Tick. Borne. Dis. 9(2): 319-324

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	podejmowania decyzji dotyczących nieruchomości („głowa gospodarstwa domowego”) oraz drugiego członka gospodarstwa domowego, którego urodziny przypadały najbliżej 1 czerwca i który miał co najmniej 2 lata. Uczestnicy badania zostali poproszeni o wypełnienie każdego wieczoru dziennika z wyszczególnieniem miejsca ich pobytu w godzinach od 4 rano do północy w odstępach 15-minutowych. Uczestnicy mogli opóźnić rozpoczęcie rejestracji do 4 tygodni, aby dostosować się do wakacji i podróży poza domem. Lokalizacje były rejestrowane jako jedną z czterech opcji: w pomieszczeniach, na własnym podwórku, na terenie prywatnym innej osoby, lub miejsce publiczne. Jeśli druga osoba z gospodarstwa domowego była dzieckiem lub z innych powodów nie była w stanie wypełnić dziennika, „głowa gospodarstwa domowego” wypełniała za nią dziennik zgodnie z jej aktywnością. Wraz z lokalizacją, uczestnicy zapisywali czy kąpali się danego dnia oraz czy tego dnia znaleźli przyklepionego lub po nich pełzającego kleszcza. Okres obserwacji: 2013 r. Kraj pochodzenia badania: Stany Zjednoczone	• brak. Punkty końcowe: • znalezienie kleszcza przez uczestnika badania.	<u>Znalezienie kleszcza przez uczestnika badania</u> OR= 1,1 [95%CI: (1,0; 1,3)] (N=934) Kąpiel lub prysznic <u>Znalezienie kleszcza przez uczestnika badania</u> OR= 3,7 [95%CI: (1,3; 10,3)] (N=934)
Konior 2017¹¹¹ NCT00503529¹¹² NCT01582698¹¹³ <u>Źródło finansowania:</u>	Rodzaj publikacji: badania jednoramienne. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaslepienie: nie	Populacja: • osoby w wieku >18 r.ż. rozumiejące i wyrażające świadomą zgodę na udział w badaniu, zaszczepione przeciwko KZM.	Stan po podaniu dawki przypominającej FSME-IMMUN 0,5 ml – test neutralizacji <u>Seropozytywność po 21-35 dniach od zaszczepienia</u>

¹¹¹ Konior R., Brzostek J., Poellabauer E. M. et al. (2017). TBE Antibody Persistence and Booster Vaccination Study in Adults (Follow-up to Study 223). Vaccine. 35: 3607-3613

¹¹² Konior R. (2015). TBE Antibody Persistence and Booster Vaccination Study in Adults (Follow-up to Study 223). Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00503529?term=NCT00503529&draw=2&rank=1>, dostęp z 12.05.2022

¹¹³ Konior R. (2015). TBE Seropersistence up to 10 Years After First Booster in Adults. Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582698?term=NCT01582698&draw=2&rank=1>, dostęp z 12.05.2022

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
Pfizer	Cel badania: prezentacja wyników dwóch jednoramiennych badań pierwotnych odnoszących się do trwałości przeciwciał KZM, do 10 lat od przyjęcia pierwszej dawki przypominającej wśród osób dorosłych (FSME-Immun 0,5 ml). Opis badania: badanie obejmowało ocenę stężenia przeciwciał po przyjęciu dawki przypominającej u pacjentów, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni pełnym schematem szczepień p/KZM. Od każdego pacjenta pobrano krew w celu oceny trwałości przeciwciał przy wykorzystaniu testu ELISA lub testu neutralizacji. Okres obserwacji: - I badanie – od 06.2007 r. do 06.2010 r. - II badanie – od 04.2012 r. do 06.2015 r. Kraj pochodzenia badania: Polska	<u>Liczebność populacji:</u> 315 Interwencja: - dawka przypominająca z zastosowaniem szczepionki FSME-IMMUN 0,5 ml. Komparator: - brak. Punkty końcowe: - średnie geometryczne miano przeciwciał (GMT), - średni geometryczny wzrost zakrzywienia miana przeciwciał (GMFR), - seropozytywność – w przypadku uzyskania wyniku testu neutralizacji wynoszącego ≥ 10).	100% [95%CI: (0,985; 1)] (N=315) <u>Seropozytywność po 27 miesiącach od zaszczepienia</u> 99,7% [95%CI: (0,982; 1)] (N=314) <u>Seropozytywność po 34 miesiącach od zaszczepienia</u> 100% [95%CI: (0,988; 1)] (N=305) <u>Seropozytywność po 46 miesiącach od zaszczepienia</u> 96,1% [95%CI: (0,932; 0,980)] (N=305) <u>Seropozytywność po 58 miesiącach od zaszczepienia</u> 95,4% [95%CI: (0,924; 0,975)] (N=304) <u>Seropozytywność po 82 miesiącach od zaszczepienia</u> 89,8% [95%CI: (0,858; 0,930)] (N=304) <u>Seropozytywność po 94 miesiącach od zaszczepienia</u> 88,2% [95%CI: (0,840; 0,916)] (N=304)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>Seropozytywność po 106 miesiącach od zaszczepienia</u> 86,2% [95%CI: (0,818; 0,889)] (N=304) <u>Seropozytywność po 118 miesiącach od zaszczepienia</u> 84,9% [95%CI: (0,803; 0,887)] (N=304) <u>GMT po 21-35 dniach od zaszczepienia</u> 450,4 [95%CI: (421,72; 480,93)] (N=315) <u>GMT po 27 miesiącach od zaszczepienia</u> 108,7 [95%CI: (97,22; 121,47)] (N=314) <u>GMT po 34 miesiącach od zaszczepienia</u> 129,0 [95%CI: (115,79; 143,68)] (N=305) <u>GMT po 46 miesiącach od zaszczepienia</u> 119,0 [95%CI: (105,35; 134,51)] (N=305) <u>GMT po 58 miesiącach od zaszczepienia</u> 97,7 [95%CI: (85,07; 112,27)] (N=304) <u>GMT po 82 miesiącach od zaszczepienia</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			78,6 [95%CI: (65,27; 94,67)] (N=304) <u>GMT po 94 miesiącach od zaszczepienia</u> 93,6 [95%CI: (75,16; 116,60)] (N=304) <u>GMT po 106 miesiącach od zaszczepienia</u> 58,2 [95%CI: (46,20; 73,34)] (N=304) <u>GMT po 118 miesiącach od zaszczepienia</u> 37,0 [95%CI: (29,12; 47,05)] (N=304) Stan przed podaniem drugiej dawki przypominającej FSME-IMMUN 0,5 ml – test neutralizacji <u>GMT ogółem</u> 16,3 [95%CI: (14,48; 18,43)] (N=45) <u>GMT u osób między 18 a 49 r.ż.</u> 16,2 [95%CI: (14,06; 18,55)] (N=29) <u>GMT u osób między 50 a 60 r.ż.</u> 18,0 [95%CI: (13,39; 24,28)] (N=13) <u>GMT u osób między >60 r.ż.</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			11,9 [95%CI: (7,82; 18,06)] (N=3) Stan po podaniu drugiej dawki przypominającej FSME-IMMUN 0,5 ml – test neutralizacji <u>GMT ogółem</u> 190,5 [95%CI: (148,10; 244,92)] (N=47) <u>GMT u osób między 18 a 49 r.ż.</u> 178,2 [95%CI: (127,25; 249,50)] (N=31) <u>GMT u osób między 50 a 60 r.ż.</u> 232,5 [95%CI: (164,73; 327,91)] (N=13) <u>GMT u osób między >60 r.ż.</u> 160,0 [95%CI: (5,11; 5008,64)] (N=3) <u>GMFR ogółem</u> 12,4 [95%CI: (9,69; 25,85)] (N=45) <u>GMFR u osób między 18 a 49 r.ż.</u> 12,1 [95%CI: (8,71; 16,74)] (N=31) <u>GMFR u osób między 50 a 60 r.ż.</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			12,9 [95%CI: (8,62; 19,28)] (N=13) <u>GMFR u osób między >60 r.ż.</u> 13,5 [95%CI: (0,53; 342,45)] (N=3)
Pöllabauer 2017¹¹⁴ NCT00894686 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Rodzaj publikacji: badanie jednoramienne. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaslepienie: nie Cel badania: ocena serotrwałości przeciwciał wirusa KZM wśród dzieci, nastolatków oraz młodych dorosłych, które zostały zaszczepione pierwszą dawką przypominającą z wykorzystaniem FSME-Immun 0,25 ml Junior lub FSME-Immun 0,5 ml, w ramach badania nr 700401. Opis badania: protokół obejmował utworzenie grupy badanej składającej się z osób, u których stwierdza się niskie wartości przeciwciał KZM po pełnym schemacie szczepień wraz pierwszą dawką przypominającą w ramach badania NCT00161967. Osoby te zostały następnie zaszczepione dalszymi dawkami przypominającymi. Geometryczne miana i wartości seropozytywności, po każdej kolejnej dawce przypominającej, zostały oszacowane przy wykorzystaniu testu ELISA oraz testu neutralizacji (NT) na krwi pełnej pobranej od każdego pacjenta na przestrzeni 10 lat (analiza <i>per-protocol</i>).	Populacja: - osoby poniżej 16 r.ż., które zostały zaszczepione w ramach badania NCT00700401, kwalifikujące się do zaszczepienia kolejną dawką przypominającą (FSME-IMMUN 0,25 ml Junior), których opiekunowie prawni wyrazili świadomą zgodę na udział uczestnika w badaniu, - osoby powyżej 16 r.ż., które zostały zaszczepione w ramach badania NCT00700401, kwalifikujące się do zaszczepienia kolejną dawką przypominającą (FSME-IMMUN 0,5 ml), których opiekunowie prawni wyrazili świadomą zgodę na udział uczestnika w badaniu. <u>Liczebność populacji:</u> 179 Interwencja: - dawka przypominająca z zastosowaniem szczepionki FSME-IMMUN. Komparator: - brak. Punkty końcowe:	Dawki przypominające po zakończeniu podstawowego schematu szczepień (3 dawki + 1 dawka przypominająca) – test neutralizacji <i>Po pierwszej dawce przypominającej</i> <u>Seropozytywność po 21-35 dniach</u> 100% [95%CI: (0,979; 1)] (N=171) <u>Seropozytywność po 38 miesiącach</u> 100% [95%CI: (0,978; 1)] (N=167) <u>Seropozytywność po 46 miesiącach</u> 100% [95%CI: (0,975; 1)] (N=147) <u>Seropozytywność po 58 miesiącach</u> 99,4% [95%CI: (0,965; 1)] (N=156) <u>Seropozytywność po 70 miesiącach</u>

¹¹⁴ Pöllabauer E. M. (2017). Tick-Borne Encephalitis (TBE) Seropersistence After First Booster and Response to a Second Booster in Children, Adolescents and Young Adults (Follow-Up to Study 700401). Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00894686?term=NCT00894686&draw=2&rank=1>, dostęp z 11.05.2022

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	Okres obserwacji: od 26.04.2009 r. do 10.05.2017 r. Kraj pochodzenia badania: Austria, Niemcy, Polska (wieloośrodkowe)	- uzyskanie seropozytywności (wynik przedstawiony jako procent uczestników, u których doszło do wykształcenia się seropozytywności określanej jako uzyskanie w ramach testu neutralizacji wartości ≥ 10 lub wyniku testu ELISA >126 VIE U/ml), - średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMC), - średnie geometryczne miano przeciwciał (GMT).	98,1% [95%CI: (0,945; 0,996)] (N=157) <u>Seropozytywność po 82 miesiącach</u> 96,8% [95%CI: (0,927; 0,980)] (N=156) <u>Seropozytywność po 94 miesiącach</u> 95,5% [95%CI: (0,910; 0,982)] (N=156) <u>Seropozytywność po 106 miesiącach</u> 94,9% [95%CI: (0,901; 0,978)] (N=156) <u>Seropozytywność po 118 miesiącach</u> 90,3% [95%CI: (0,845; 0,945)] (N=156) <u>GMT po 21-35 dniach</u> 380,7 [95%CI: (336,73; 430,31)] (N=171) <u>GMT po 38 miesiącach</u> 162,1 [95%CI: (139,29; 188,58)] (N=167) <u>GMT po 46 miesiącach</u> 108,1 [95%CI: (92,41; 126,34)] (N=147) <u>GMT po 58 miesiącach</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			111,3 [95%CI: (96,10; 128,84)] (N=156) <u>GMT po 70 miesiącach</u> 123,4 [95%CI: (105,31; 144,59)] (N=157) <u>GMT po 82 miesiącach</u> 122,3 [95%CI: (102,33; 146,28)] (N=156) <u>GMT po 94 miesiącach</u> 82,8 [95%CI: (68,88; 99,57)] (N=156) <u>GMT po 106 miesiącach</u> 56,0 [95%CI: (46,42; 67,57)] (N=156) <u>GMT po 118 miesiącach</u> 53,9 [95%CI: (43,40; 66,87)] (N=155) <i>Po drugiej dawce przypominającej</i> <u>Seropozytywność po 21-35 dniach</u> 100% [95%CI: (0,868; 1)] (N=26) <u>GMT po 21-35 dniach</u> 126,8 [95%CI: (94,76; 169,64)] (N=29)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			Dawki przypominające po zakończeniu podstawowego schematu szczepień (3 dawki + 1 dawka przypominająca) – test ELISA <i>Po pierwszej dawce przypominającej</i> <u>Seropozytywność po 21-35 dniach</u> 98,8% [95%CI: (0,958; 0,999)] (N=171) <u>Seropozytywność po 38 miesiącach</u> 97,0% [95%CI: (0,931; 0,990)] (N=166) <u>Seropozytywność po 46 miesiącach</u> 100% [95%CI: (0,975; 1)] (N=146) <u>Seropozytywność po 58 miesiącach</u> 97,5% [95%CI: (0,936; 0,993)] (N=157) <u>Seropozytywność po 70 miesiącach</u> 96,8% [95%CI: (0,927; 0,990)] (N=156) <u>Seropozytywność po 82 miesiącach</u> 96,2% [95%CI: (0,918; 0,986)] (N=156) <u>Seropozytywność po 94 miesiącach</u> 96,2% [95%CI: (0,918; 0,986)] (N=156)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>Seropozytywność po 106 miesiącach</u> 91,7% [95%CI: (0,862; 0,955)] (N=156) <u>Seropozytywność po 118 miesiącach</u> 87,7% [95%CI: (0,815; 0,925)] (N=156) <u>GMC po 21-35 dniach</u> 4368,2 [95%CI: (3605,22; 5292,63)] (N=171) <u>GMC po 38 miesiącach</u> 1081,5 [95%CI: (933,04; 1253,51)] (N=166) <u>GMC po 46 miesiącach</u> 1212,1 [95%CI: (1055,77; 1391,65)] (N=146) <u>GMC po 58 miesiącach</u> 1005,1 [95%CI: (876,16; 1153,08)] (N=157) <u>GMC po 70 miesiącach</u> 883,4 [95%CI: (767,09; 1017,25)] (N=156) <u>GMC po 82 miesiącach</u> 728,6 [95%CI: (626,66; 847,12)] (N=156)

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			<u>GMC po 94 miesiącach</u> 636,8 [95%CI: (541,70; 748,55)] (N=156) <u>GMC po 106 miesiącach</u> 561,0 [95%CI: (469,95; 669,58)] (N=156) <u>GMC po 118 miesiącach</u> 506,4 [95%CI: (414,96; 618,10)] (N=156) <i>Po drugiej dawce przypominającej</i> <u>Seropozytywność po 21-35 dniach</u> 100% [95%CI: (0,868; 1)] (N=26) <u>GMC po 21-35 dniach</u> 1844,1 [95%CI: (1305,54; 2604,91)] (N=29)
Aerssens 2016¹¹⁵ <u>Źródło finansowania:</u> Robert Koch Institute	Rodzaj publikacji: badanie jednoramienne. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena odpowiedzi immunologicznej w sytuacji podania dawki przypominającej szczepionki p/KZM osobom podróżującym po terenach nieendemicznego występowania tej jednostki chorobowej, które	Populacja: wojskowi armii belgijskiej, którzy na przestrzeni co najmniej ostatnich 5 lat zostali zaszczepieni przeciwko KZM pełnym pierwotnym schematem (3 dawki), bez dawek przypominających. <u>Liczebność populacji:</u> 88 Interwencja:	Przyjęcie dawki przypominającej przez osoby, które zostały zaszczepione pierwotnym schematem ogółem <u>GMT przed dawka przypominająca</u> 66,39 [95%CI: (50,64; 84,73)] (N=45) <u>GMT po dawce przypominającej</u>

¹¹⁵ Aerssens A., Cochez C., Niedrig M. et al. (2016). Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination. J. Travel. Med. 23(2): 1-3

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	zrealizowały pełen schemat szczepień co najmniej 5 lat temu. Opis badania: każdy uczestnik został poddany ankiecie ewaluacyjnej odnoszącej się do podróży zagranicznych, obecnych alergii oraz przyjmowanych leków. Od każdego uczestnika pobrano próbkę krwi w celu badań serologicznych 21-28 dni po zaszczepieniu dawką przypominającą. Oceny odpowiedzi serologicznej i geometrycznego miana przeciwciał dokonano przy wykorzystaniu testu ELISA oraz testu neutralizacji. Okres obserwacji: nie określono Kraj pochodzenia badania: Belgia	- dawka przypominająca z zastosowaniem szczepionki FSME-IMMUN. Komparator: - brak. Punkty końcowe: - średnie geometryczne miano przeciwciał (GMT).	369,05 [95%CI: (333,11; 468,69)] (N=88) Przyjęcie dawki przypominającej przez osoby, które zostały zaszczepione pierwotnym schematem szczepienia od 5 do 8 lat temu <u>GMT przed dawka przypominająca</u> 64,58 [95%CI: (40,58; 133,95)] (N=19) <u>GMT po dawce przypominającej</u> 353,04 [95%CI: (232,92; 521,13)] (N=19) Przyjęcie dawki przypominającej przez osoby, które zostały zaszczepione pierwotnym schematem szczepienia ≥8 lat temu <u>GMT przed dawka przypominająca</u> 73,39 [95%CI: (47,03; 85,73)] (N=69) <u>GMT po dawce przypominającej</u> 408,79 [95%CI: (334,12; 500,03)] (N=69)
Nelson 2016¹¹⁶ <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	Rodzaj publikacji: laboratoryjne badanie obserwacyjne. Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją. Randomizacja: nie	Populacja: badanie zostało przeprowadzone na nimfach i dorosłych osobnikach kleszcza czarnonogiego (<i>Ixodes scapularis</i>).	Wstępne pranie oraz dalsze suszenie w niskiej temperaturze (44-76 °C) <u>Czas potrzebny do uśmiercenia wszystkich nimf kleszczy</u>

¹¹⁶ Nelson C. A., Hayes C. M., Markowitz M. A et al. (2016). The heat is on: Killing blacklegged ticks in residential washers and dryers to prevent tickborne diseases. Ticks. Tick. Borne. Dis. 7(5): 958-963

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	Zaślepienie: nie Cel badania: określenie optymalnego czasu prania i suszenia oraz warunków niezbędnych do efektywnej eliminacji kleszczy przebywających na odzieży. Opis badania: badanie zostało przeprowadzone w warunkach laboratoryjnych. Bawełniane ręczniki zostały wyposażone w specjalne pojemniki, w których to umieszczono kleszcze w stadium nimfy oraz dorosłym. Komplet ręczników wraz z przytwierdzonymi pojemnikami zostały następnie poddane suszeniu (z lub bez prania wstępnego) w różnych temperaturach. Każdy potencjalnie uśmiercony kleszcz został poddany 24-godzinnej obserwacji w celu potwierdzenia czy nie został jedynie ogłuszony. Okres obserwacji: nie określono Kraj pochodzenia badania: USA	<u>Liczebność populacji:</u> 650 osobników (355 nimf i 295 dorosłych) Interwencja: - wstępne pranie oraz suszenie bawełnianych ręczników, na powierzchni których znajdują się kleszcze, w różnych temperaturach (temperatura suszenia): - w niskiej temperaturze (44-76 °C), - w wysokiej temperaturze (54-85 °C); - suszenie bawełnianych ręczników, na powierzchni których znajdują się kleszcze, w różnych temperaturach: - w niskiej temperaturze (43-76 °C), - w wysokiej temperaturze (53-86 °C). Komparator: - brak. Punkty końcowe: - czas suszenia potrzebny do uśmiercenia wszystkich kleszczy, - temperatura prania potrzebna do uśmiercenia wszystkich kleszczy.	70 min. [95%CI: max 85 min.] (N=275) <u>Czas potrzebny do uśmiercenia wszystkich dorosłych kleszczy</u> 70 min. [95%CI: max 96 min.] (N=275) Wstępne pranie oraz dalsze suszenie w wysokiej temperaturze (54-85 °C) <u>Czas potrzebny do uśmiercenia wszystkich nimf kleszczy</u> 50 min. [95%CI: max 50 min.] (N=275) <u>Czas potrzebny do uśmiercenia wszystkich dorosłych kleszczy</u> 41 min. [95%CI: max 55 min.] (N=275) Pranie w pralce automatycznej <u>Temperatura prania potrzebna do uśmiercenia wszystkich kleszczy</u> ≥54 °C Suszenie w niskiej temperaturze (43-76 °C) <u>Czas suszenia potrzebny do uśmiercenia wszystkich nimf kleszczy</u> 6 min. [95%CI: max 10 min.] (N=275) <u>Czas suszenia potrzebny do uśmiercenia wszystkich dorosłych kleszczy</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			7 min. [95%CI: max 11 min.] (N=275) Suszenie w wysokiej temperaturze (53-86 °C) <u>Czas suszenia potrzebny do uśmiercenia wszystkich nimf kleszczy</u> 4 min. [95%CI: max 6 min.] (N=275) <u>Czas suszenia potrzebny do uśmiercenia wszystkich dorosłych kleszczy</u> 4 min. [95%CI: max 6 min.] (N=275)
Askling 2015¹¹⁷ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Department of Communicable Diseases Control and Prevention Stockholm</i>	Rodzaj publikacji: badanie obserwacyjne. Klasyfikacja AOTMiT: IIID Randomizacja: tak – określono dziesięć warstw: pięć na obszarach geograficznych wysokiego ryzyka KZM i pięć na obszarach niskiego ryzyka. Obszary zostały wybrane z regionalnych danych epidemiologicznych. Do warstw wybrano grupy wiekowe 1-5, 6-10, 11-17, 18-59 i 60+. Do każdej warstwy losowo wybierano 800 osób, korzystając z krajowych rejestrów populacji szwedzkiego Urzędu Statystycznego Zasłepienie: tak – autorzy nie mieli dostępu do kodów identyfikacyjnych, nazwisk ani adresów. Dystrybucją kwestionariuszy zajmował się Szwedzki Urząd Statystyczny. Cel badania: oszacowanie zasięgu szczepień p/KZM i analiza możliwych zmiennych związanych ze szczepieniami w okręgu	Populacja: - mieszkańcy regionu Sztokholmu z grup wiekowych 1-5, 6-10, 11-17, 18-59 i 60+ lat, wybrani z obszarów geograficznych wysokiego i niskiego ryzyka KZM. <u>Liczebność populacji: 8 000 wysłanych ankiet, 4 307 odpowiedzi włączonych do analizy.</u> Interwencja: - ekspozycja na określone czynniki wpływające na decyzję o zaszczepieniu się przeciwko KZM: ≥2 tygodniowa ekspozycja w obszarze ryzyka kleszczowego zapalenia mózgu, - wiek, - płeć,	≥2 tygodniowa ekspozycja w obszarze ryzyka KZM <u>Zaszczepienie przeciwko KZM</u> OR=4,5 [95%CI: (3,91; 5,20)] (n/N=1 899/2 993 (I); 356/1 312 (C)) Wiek 18-59 lat w porównaniu do grupy wiekowej ≥60 <u>Zaszczepienie przeciwko KZM</u> OR=0,80 [95%CI: (0,67; 0,95)] (n/N=453/927 (I); 640/1 178 (C)) Wysoki dochód netto gospodarstwa (≥300 000 SEK/rok) w porównaniu do niskiego dochodu netto gospodarstwa (≤150 000 SEK/rok) <u>Zaszczepienie przeciwko KZM</u>

¹¹⁷ Askling H. H., Insulander M., Hergens M. P. et al. (2015). Tick borne encephalitis (TBE)-vaccination coverage and analysis of variables associated with vaccination. Vaccine. 33(38): 4962-4968

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	sztokholmskim jako obszaru endemicznego KZM w Szwecji. Opis badania: proces zbierania danych do badania obejmował ankietę wysłaną do 8 000 uczestników. Ankieta składała się z dziesięciu pytań dotyczących wcześniejszych szczepień przeciw KZM i narażenia na ryzyko. Ankieta została rozesłana w wersji papierowej z możliwością odpowiedzi przez Internet. Obliczono szacunkową wagę dla każdej osoby, tak aby możliwe było przewidzenie wyników dla całej populacji w okręgu Sztokholm, a nie tylko wśród respondentów ankiety. Ważone szacunki oparto na danych demograficznych respondentów w porównaniu z danymi demograficznymi populacji. Okres obserwacji: od 06.2013 r. do 09.2013 r. Kraj pochodzenia badania: Szwecja	- wysoki dochód netto gospodarstwa domowego, - miejsce urodzenia. Komparator: - brak. Punkty końcowe: - wykonanie szczepienia przeciwko KZM.	OR=2,79 [95%CI: (2,21; 3,50)] (n/N=1 851/3 237 (I); 115/355 (C)) Urodzenie się w Europie (poza Szwecją) w porównaniu do urodzenia w Szwecji <u>Zaszczepienie przeciwko KZM</u> OR=0,58 [95%CI: (0,43; 0,80)] (n/N=68/166 (I); 2 099/3 864 (C)) Płeć żeńska w porównaniu płci męskiej <u>Zaszczepienie przeciwko KZM</u> OR=0,98 [95%CI: (0,87; 1,11)] (n/N=1 133/2 165 (I); 1 131/2 142 (C))
Wittermann 2015¹¹⁸ NT01106482 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	Rodzaj publikacji: kontynuacja prospektywnego, otwartego i wieloośrodkowego (n=10) badania porejstracyjnego (IV fazy). Klasyfikacja AOTMIT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena długoterminowej odpowiedzi immunologicznej u dzieci i młodzieży po 3, 4 i 5 latach od ukończenia podstawowego schematu szczepień p/KZM. Opis badania: dane użyte do analizy skuteczności szczepionki obejmowały analizę próbek krwi (5ml), pobranych 3, 4 oraz 5 lat po ostatniej dawce podanej w pierwotnym	Populacja: - zdrowe dzieci i młodzież w wieku 5-15 lat, wcześniej włączona do pierwotnego badania klinicznego porównującego różne schematy szczepień p/KZM. <u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, którzy ukończyli pełen schemat podstawowych szczepień p/KZM w ramach pierwotnego badania klinicznego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nieukończenie pełnego podstawowego schematu szczepień p/KZM w pierwotnym badaniu klinicznym, - uczestnictwo w innych badaniach,	Encepur® Children zgodnie ze schematem klasycznym (dzień 0, 28 i 300) Po 3 latach <u>Serokonwersja</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (N=50) <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (N=50) <u>GMT</u>

¹¹⁸ Wittermann C., Izu A., Petri E. et al. (2015). Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children. Vaccine. 33(15): 1824-1829

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	schemacie szczepień. Odpowiedź na szczepionkę p/KZM oceniano za pomocą: - testu neutralizacji (NT) zarówno szczepu K23 (Encepur® Children), jak i szczepu Neudörfl (FSME-IMMUN® Junior), - testu immunoenzymatycznego (ELISA; Enzygnost®, Dade Behring). Test neutralizacji (NT) dla szczepu K23 przeprowadzono w Niemczech (Novartis Vaccines, Clinical Laboratory Sciences Department), zaś NT dla szczepu Neudörfl – w Austrii (zewnętrzne laboratorium Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu). Serokonwersję dla szczepu K23 uznano w przypadku NT ≥ 2, zaś seroprotekcję – przy NT ≥ 10. Najniższe granice wykrywania przeciwciał wobec Neudörfl uznano NT ≥ 10. Wykorzystano metodę Cloppera-Pearsona do oszacowania odsetka osób z mianami NT-K23 ≥ 2, odsetka osób z mianami NT (K23 i Neudörfl) ≥ 10 wraz z 95% przedziałem ufności. GMT, GMC oraz ich przedziały ufności obliczono na podstawie analizy wariancji (ANOVA) z logarytmicznie przekształconymi wartościami miana. Do celów tej analizy miana/stężenia poniżej granicy wykrywalności/serokonwersji oznaczono jako wartość równą połowie odpowiedniej granicy. Poziomy odcięcia w teście ELISA określono zgodnie z zaleceniami producenta. Okres obserwacji: od 05.2009 r. do 05.2011 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy	- stan zdrowia pacjenta, który w opinii badacza mógłby zakłócić ocenę wyników. <u>Liczebność populacji: 267</u> Interwencja: - szczepienia p/KZM w pierwotnym badaniu klinicznym obejmującym 4 różne schematy szczepień w ramach 4 grup: - Encepur-28 – Encepur® Children zgodnie ze schematem klasycznym (dzień 0, 28 i 300), - Encepur-14 – Encepur® Children zgodnie z przyspieszonym schematem klasycznym (dzień 0, 14 i 300), - FSME-28 – dwie dawki FSME-IMMUN® Junior zgodnie z klasycznym schematem szczepienia (dzień 0 i 28) oraz trzecia dawka szczepionki Encepur® Children (dzień 300.), - FSME-14 – dwie dawki FSME-IMMUN® Junior zgodnie z przyspieszonym schematem klasycznym (dzień 0 i 14) oraz trzecia dawka szczepionki Encepur® Children (dzień 300). Komparator: - porównanie schematów w obrębie 4 grup. Punkty końcowe: - serokonwersja, definiowana jako odsetek osób z mianem NT ≥ 2 (w przypadku szczepu K23), - seroprotekcja, definiowana jako odsetek osób z mianem NT ≥ 10 (w przypadku szczepu K23 oraz Neudörfl),	497 [95%CI: (302; 819)] (N=50) <i>Po 4 latach</i> <u>Serokonwersja</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (N=50) <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (N=50) <u>GMT</u> 601 [95%CI: (424; 854)] (N=50) <i>Po 5 latach</i> <u>Serokonwersja</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (N=50) <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,89; 1)] (N=50) <u>GMT</u> 337 [95%CI: (228; 498)] (N=50) Encepur® Children zgodnie z przyspieszonym schematem klasycznym (dzień 0, 14 i 300) <i>Po 3 latach</i>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
		średnia geometryczna miana przeciwciał – GMT (ang. <i>geometric mean titre</i>).	<u>Serokonwersja</u> 100% [95%CI: (0,92; 1)] (N=44) <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,92; 1)] (N=44) <u>GMT</u> 319 [95%CI: (189; 539)] (N=44) <i>Po 4 latach</i> <u>Serokonwersja</u> 100% [95%CI: (0,92; 1)] (N=44) <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,92; 1)] (N=44) <u>GMT</u> 357 [95%CI: (247; 516)] (N=44) <i>Po 5 latach</i> <u>Serokonwersja</u> 100% [95%CI: (0,92; 1)] (N=44) <u>Seroprotekcja</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			94% [95%CI: (0,88; 1)] (N=44) <u>GMT</u> 184 [95%CI: (122; 277)] (N=44) FSME-IMMUN® zgodnie ze schematem klasycznym (dzień 0, 28) + Encepur® Children (dzień 300) <i>Po 3 latach</i> <u>Serokonwersja</u> 97% [95%CI: (0,88; 1)] (N=60) <u>Seroprotekcja</u> 70% [95%CI: (0,57; 0,81)] (N=60) <u>GMT</u> 26 [95%CI: (17; 40)] (N=60) FSME-IMMUN® zgodnie z przyspieszonym schematem klasycznym (dzień 0, 14) + Encepur® Children (dzień 300) <i>Po 3 latach</i> <u>Serokonwersja</u> 96% [95%CI: (0,87; 1)] (N=51) <u>Seroprotekcja</u>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			65% [95%CI: (0,50; 0,78)] (N=51) <u>GMT</u> 19 [95%CI: (12; 30)] (N=51)
Beran 2014¹¹⁹ <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Vaccines	Rodzaj publikacji: jednoramienne badanie IV fazy. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: ocena długotrwałego utrzymywania się przeciwciał przeciwko KZM u dorosłych i młodzieży po pierwszej dawce przypominającej szczepionki Encepur. Opis badania: próbki krwi do analizy immunogenności pobrano w dniu 0 przed szczepieniem, w dniu 21 i w latach 1-5. Odpowiedzi przeciwciał przeciwko wirusowi KZM mierzono za pomocą zwalidowanego wewnętrznego testu neutralizacji (NT). W opisywanym badaniu najniższymi granicami wykrywalności przeciwciał były miana NT ≥ 2 (serokonwersja), podczas gdy miana NT ≥ 10 uznano za ochronne (seroprotekcję). Okres obserwacji: od 09.2006 r. do 11.2011 r. Kraj pochodzenia badania: Czechy	Populacja: - osoby w wieku od 15 do 60 lat zakwalifikowane wcześniej do badania porównującego różne schematy szczepień pierwotnych szczepionką Encepur. <u>Liczebność populacji:</u> 323 Interwencja: - szczepienie p/KZM (Encepur) dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie: - szybkim – dawki w dniach 0, 7 i 21, - konwencjonalnym – dawki w dniach 0, 28 i 300, - zmodyfikowanym konwencjonalnym – dawki w dniach 0, 21 i 300, - konwencjonalnym przyspieszonym – dawki w dniach 0, 14 i 300; - szczepienie p/KZM (Encepur) dawką przypominającą 12-18 mies. po szczepieniu w podstawowym w schemacie szybkim (dawki w dniach 0, 7 i 21). Komparator:	Szczepienie dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie szybkim <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 100% [95%CI: (0,63; 1)] (n/N=8/8) Szczepienie dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie konwencjonalnym <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 100% [95%CI: (0,93; 1)] (n/N=48/48) Szczepienie dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie zmodyfikowanym konwencjonalnym <u>Seroprotekcja (NT≥ 10) 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 98% [95%CI: (0,93; 1)] (n/N=96/98)

¹¹⁹ Beran J., Xie F., Zent O. (2014). Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. Vaccine. 32: 4275-4280

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
		- brak. Punkty końcowe: - seroprotekcja po 5 latach od szczepienia dawką przypominającą.	Szczepienie dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w przyspieszonym schemacie konwencjonalnym <u>Seroprotekcja (NT≥10) 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 100% [95%CI: (0,96; 1)] (n/N=99/99) Szczepienie dawką przypominającą 12-18 mies. po szczepieniu podstawowym w schemacie szybkim <u>Seroprotekcja (NT≥10) 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej</u> 97% [95%CI: (0,85; 1)] (n/N=35/36)
Roßbach 2014¹²⁰ <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Rodzaj publikacji: RCT. Klasyfikacja AOTMiT: IIB Randomizacja: tak (1:1) Zaślepienie: nie (uczestnicy badania byli świadomi swojej przynależności do grupy, ponieważ spodnie pokryte permetryną były odpowiednio oznakowane). Cel badania: ocena potencjalnych korzyści spodni roboczych traktowanych permetryną w zapobieganiu inwazji kleszczy podczas prac leśnych. Opis badania: Spodnie fabrycznie impregnowane permetryną, z podszewką chroniącą przed przecięciem lub bez niej pochodziły od dwóch różnych producentów.	Populacja: - pracownicy leśni płci męskiej. <u>Liczebność populacji:</u> 164 Interwencja: - spodnie impregnowane permetryną w stężeniu 1 250-1 500 mg/m², z lub bez dodatkowej ochrony antyprecięciowej. Komparator: - spodnie nieimpregnowane permetryną, z lub bez dodatkowej ochrony antyprecięciowej. Punkty końcowe: - średnia liczba kleszczy na powierzchni ciała na dzień pracy (TN),	Spodnie impregnowane permetryną <u>Efektywność ochrony w zakresie ograniczania liczby kleszczy na powierzchni ciała na dzień pracy (TN)</u> 70,5% (n/N=127/82 (I); 520/82 (C)) <u>Efektywność ochrony w zakresie ograniczania odsetka osób z kleszczami (IR)</u> 42,2% (n/N=127/82 (I); 520/82 (C)) <u>Odsetek osób z kleszczami</u> <i>Grupa interwencyjna</i>

¹²⁰ Roßbach B., Kegel P., Zier U. et al. (2014). Protective efficacy of permethrin-treated trousers against tick infestation in forestry workers. Ann.Agric. Environ. Med. 21(4): 712-717

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	Zgodnie ze specyfikacjami dostawców, początkowa zawartość permetryny we wszystkich rodzajach spodni poddanych obróbce wynosiła od 1 250 do 1 500 mg/m². Skuteczność ochronną tkaniny określono na co najmniej 50 prań. Udział w badaniu był dobrowolny, podstawowe informacje o badaniu zostały rozpowszechnione za pomocą ulotek. Osoby zaproszone na badanie przeszły kontrolę lekarską i po wyrażeniu świadomej zgody otrzymali przydzieloną odzież badawczą oraz dalsze materiały badawcze (kwestionariusze oraz pisemne instrukcje). Zbieranie danych opierało się na samoopisie. Badani byli proszeni o wypełnienie kwestionariuszy w czterech kolejnych dniach roboczych podczas wcześniej ustalonych tygodni z 16-tygodniowego okresu badawczego. Użytkownikami spodni chroniących przed przecięciem byli głównie leśnicy (>90%), natomiast spodnie bez permetryny były używane głównie przez strażników leśnych i innych. Okres obserwacji: od 2010 r. do 2011 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy	odsetek osób z kleszczami (IR).	36,6% (n/N=127/82) <i>Grupa kontrolna</i> 63,4% (n/N=520/82) <u>Średnia liczba kleszczy na powierzchni ciała na dzień pracy</u> <i>Grupa interwencyjna</i> 0,13 kleszczy/dzień pracy (n/N=127/82) <i>Grupa kontrolna</i> 0,44 kleszczy/dzień pracy (n/N=520/82)
Schosser 2014¹²¹ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Baxter</i>	Rodzaj publikacji: prospektywne, otwarte i wieloośrodkowe badanie porejestracyjne (IV fazy). Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Cel badania: stworzenie wystarczająco wiarygodnej bazy danych w celu uzyskania praktycznych zaleceń dotyczących	Populacja: - zdrowi pacjenci w wieku ≥6 lat z nieregularną historią szczepień przeciwko KZM. <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥6 lat, - historia przynajmniej jednego szczepienia p/KZM,	Szczepienie wychwytyjące p/KZM u dzieci i młodzieży w wieku od ≥6 do <16 lat z nieregularną historią szczepień <i>Liczba poprzednich dawek: 1</i> <u>GMC (U/ml)</u> 11,2 vs 259,3 100% [95%CI: (0,735; 1)] (n/N=12/12) <i>Liczba poprzednich dawek: 2</i>

¹²¹ Schosser R., Reichert A., Mansmann U. et al. (2014). Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. *Vaccine*. 32(20): 2375-2381

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
	kontynuowania szczepień FSME-IMMUN u osób z nieregularną historią szczepień przeciw KZM. Opis badania: dane użyte do analizy skuteczności szczepionki obejmowały analizę próbek krwi, badanych pod kątem obecności przeciwciał IgG przeciwko KZM, przy wykorzystaniu testu immunoenzymatycznego Elisa (Enzygnost® Anti-FSME-Virus, Dade Behring, Niemcy): - progiem diagnostycznym wskazującym na przypuszczalną seroprotekcję przyjęto próg ≥ 25 U/ml, - dla stężenia przeciwciał przeciwko KZM poniżej 10 U/ml w analizie statystycznej przyjęto wartość 9,99. Dla przypuszczalnych wskaźników seroprotekcji zastosowano oszacowania punktowe i przedziałowe (95%CI), przy zastosowaniu średniej $\pm$ SD lub mediany $\pm$ kwantyle. Wygenerowano wykresy dla średnich geometrycznych stężeń (GMC) (95%CI) i odwróconego skumulowanego rozkładu normalnego (RCD, ang. <i>reverse cumulative distribution</i>). W ramach badania odbyły się wizyty, podczas których: - uzyskano pisemną świadomą zgodę, pobrano próbkę krwi do badania oraz podano szczepienie wychytujące – pierwsza wizyta, - po 3-12 tygodniach pobrano drugą próbkę krwi – druga wizyta. Okres obserwacji: od 01.05.2005 do 31.12.2006 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy	- w pełni udokumentowana na piśmie historia szczepień (np. karta szczepień, dokumentacja pacjenta itp.), - dalsze szczepienie p/KZM było medycznie wskazane (ryzyko narażenia jako podróżnik lub mieszkaniec obszaru endemicznego), - historia szczepień p/KZM była nieregularna, - uzyskanie pisemnej zgody badanego; w przypadku uczestników <18 r.ż. uzyskanie zgody opiekuna na udział w badaniu i elektroniczne przetwarzanie danych uczestnika. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - historia zakażenia KZM, - historia zakażenia lub szczepienia przeciwko innym flawiwirusom zdolnym do wywoływania przeciwciał o reakcji krzyżowej (gorączka zachodniego Nilu, gorączka denga, japońskie zapalenie mózgu, żółta gorączka, zapalenie mózgu St. Louis, zapalenie wątroby typu C i G), - ugryzienie przez kleszcza w ciągu ostatnich 4 tygodni, - podanie immunoglobulin w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - defekty immunologiczne lub niedobory odporności, - choroba nowotworowa, autoimmunologiczna lub przewlekła choroba zapalna. <u>Liczebność populacji:</u> 1 240 (1 115 dorosłych i 125 dzieci)	GMC (U/ml) 13,7 vs 195,1 <u>Seroprotekcja</u> 98,8% [95%CI: (0,932; 1)] (n/N=79/80) <i>Liczba poprzednich dawek: 3</i> GMC (U/ml) 29,7 vs 180,3 <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,824; 1)] (n/N=19/19) <i>Liczba poprzednich dawek: ≥ 4</i> GMC (U/ml) 36,1 vs 196,9 <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,768; 1)] (n/N=14/14) Szczepienie wychytujące p/KZM u dorosłych w wieku 16-50 lat z nieregularną historią szczepień <i>Liczba poprzednich dawek: 1</i> GMC (U/ml) 21,4 vs 171,8 <u>Seroprotekcja</u> 94,3% [95%CI: (0,871; 0,981)] (n/N=82/87) <i>Liczba poprzednich dawek: 2</i>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
		Interwencja: - szczepienie wychytujące (ang. <i>catch-up</i>) p/KZM u dzieci i młodzieży w wieku od ≥6 do <16 lat (FSME-IMMUN Junior 0,25 ml) oraz u osób w wieku >16 r.ż. (FSME-IMMUN 0,5 ml). Komparator: - ukończenie pełnego schematu szczepień p/KZM. Punkty końcowe: - średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał – GMC (ang. <i>geometric mean concentrations</i>), - przypuszczalna seroprotekcja, definiowana jako odsetek osób, które uzyskały przeciwciała przeciwko KZM ≥25 U/ml.	GMC (U/ml) 22,4 vs 295,4 <u>Seroprotekcja</u> 99,1% [95%CI: (0,969; 0,999)] (n/N=229/231) <i>Liczba poprzednich dawek: 3</i> GMC (U/ml) 61,8 vs 365,0 <u>Seroprotekcja</u> 100% [95%CI: (0,958; 1)] (n/N=86/86) <i>Liczba poprzednich dawek: ≥4</i> GMC (U/ml) 94,3 vs 392,2 <u>Seroprotekcja</u> 99,7% [95%CI: (0,982; 1)] (n/N=299/300) Szczepienie wychytujące p/KZM u osób starszych w wieku ≥50 lat z nieregularną historią szczepień <i>Liczba poprzednich dawek: 1</i> GMC (U/ml) 18,8 vs 135,8 <u>Seroprotekcja</u> 93,3% [95%CI: (0,817; 0,986)] (n/N=42/45) <i>Liczba poprzednich dawek: 2</i>

Badanie	Metodyka	PICO	Wyniki
			GMC (U/ml) 13,7 vs 195,1 <u>Seroprotekcja</u> 96,5% [95%CI: (0,913; 0,990)] (n/N=111/115) Liczba poprzednich dawek: 3 GMC (U/ml) 29,7 vs 180,3 <u>Seroprotekcja</u> 98,3% [95%CI: (0,909; 1)] (n/N=58/59) Liczba poprzednich dawek: ≥4 GMC (U/ml) 36,1 vs 196,9 <u>Seroprotekcja</u> 97,4% [95%CI: (0,940; 0,991)] (n/N=187/192)

Podsumowanie wyników odnalezionych badań wtórnych

- Ekspozycja na określone środowiska zewnętrzne związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze ogółem istotnie statystycznie zwiększa szansę zarówno ugryzienia przez kleszcze, jak i wystąpienia choroby odkleszczowej, odpowiednio – OR=1,45 [95%CI: (1,15; 1,83)] oraz OR=1,49 [95%CI: (1,37; 1,62)] (Fischhoff 2019).
- Wykazano, że spędzanie czasu na podwórzu na posesji mieszkalnej istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=2,60 [95%CI: (1,96; 3,46)] (Fischhoff 2019).
- Spędzanie czasu w obrębie bliskiego sąsiedztwa (tj. tereny w promieniu 500 m od podwórka) istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=4,08 [95%CI: (2,49; 6,68)] (Fischhoff 2019).
- Wykazano, że spędzanie czasu w obrębie dalszego sąsiedztwa (tj. tereny znajdujące się w promieniu większym niż 500 m od podwórka posesji), istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=2,03 [95%CI: (1,59; 2,59)] (Fischhoff 2019).

- Wykazano na podstawie jednego badania obserwacyjnego włączonego do przeglądu, że zastosowanie środków odstraszających kleszcze na skórze lub odzieży istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – aOR=0,8 [95%CI: (0,6; 0,9)]. W przypadku innego badania obserwacyjnego, nie wykazano tej istotnej statystycznie zależności – OR=0,71 [95%CI: (0,49; 1,02)] (Richardson 2019).
- Stwierdzono, że noszenie odzieży ochronnej (koszul z długim rękawem oraz długich spodni) istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – aOR=0,6 [95%CI: (0,5; 0,7)] (Richardson 2019).
- Na podstawie jednego badania obserwacyjnego włączonego do przeglądu stwierdzono, że oględziny ciała po powrocie z zajęć na świeżym powietrzu istotnie statystycznie zmniejszają szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=0,64 [95%CI: (0,43; 0,94)]. W przypadku innego badania obserwacyjnego, nie wykazano tej istotnej statystycznie zależności – OR=1,1 [95%CI: (0,8; 1,4)] (Richardson 2019).
- Kąpiel całego ciała w przeciągu 2h od przebywania na podwórzu istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=0,60 [95%CI: (0,38; 0,96)] (Richardson 2019).
- Rozpylanie akarycydów na posesji nie wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie szansy wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=0,6 [95%CI: (0,3; 1,4)] (Richardson 2019).
- Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na szansę wystąpienia choroby odkleszczowej w przypadku zastosowania strategii domowych, modyfikujących środowisko zewnętrzne w obrębie posesji, do których należą:
 - posiadanie ogrodu – OR=0,79 [95%CI: (0,58; 1,08)],
 - koszenie trawnika 3 lub więcej razy w ciągu miesiąca – OR=1,43 [95%CI: (0,97; 2,11)],
 - posiadanie ogrodu warzywnego – OR=1,36 [95%CI: (0,97; 1,91)],
 - posiadanie karmnika dla ptaków w okresie kwiecień–październik – OR=1,29 [95%CI: (0,92; 1,98)],
 - posiadanie obszarów leśnych w pobliżu nieruchomości – OR=1,32 [95%CI: (0,89; 1,98)] (Richardson 2019).
- Ekspozycja na kleszcze związana z wykonywanym zawodem nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększoną szansę wystąpienia choroby odkleszczowej – OR=1,4 [95%CI: (0,9; 2,0)] (Richardson 2019).
- Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na zwiększoną szansę wystąpienia choroby odkleszczowej w przypadku:
 - częstych zajęć rekreacyjnych na świeżym powietrzu – OR=1,2 [95%CI: (0,9; 1,7)],
 - posiadania zwierząt w domu – OR=1,2 [95%CI: (0,9; 1,7)],
 - mieszkania w pobliżu trawiastego lub leśnego terenu – OR=1,4 [95%CI: (0,8; 2,3)] (Richardson 2019).

Podsumowanie wyników odnalezionych badań pierwotnych

Szczepienia ochronne p/KZM

- W pierwotnym badaniu ekologicznym przeprowadzonym na terenie państw wysoce endemicznych (Niemiec i Łotwy), określono skuteczność szczepień p/KZM (Encepur lub FSME-IMMUN), w odniesieniu do 3 punktów końcowych:

- skuteczność szczepionki mierzona jako odsetek osób, u których nie rozwinęło się KZM – VE (ang. *vaccine effectiveness*);
- skuteczność szczepionki mierzona w przypadku osób, u których zakażenie KZM zostało zdiagnozowane w przedziale czasu poprzedzającym zalecaną kolejną dawkę szczepień – *within schedule*;
- skuteczność szczepionki mierzona w przypadku osób, u których zakażenie KZM zostało zdiagnozowane po przekroczeniu zalecanego czasu na kolejną zaplanowaną dawkę – *outside schedule*.

Poniżej przedstawiono wyniki w odniesieniu do ww. punktów końcowych (Erber 2022).

- Wykazano ogólną skuteczność szczepień p/KZM (Encepur lub FSME-IMMUN), definiowaną jako odsetek osób, u których nie rozwinęło się kleszczowe zapalenie mózgu (VE), w państwach wysoce endemicznych:
 - Niemcy (Bawaria oraz Badenia-Wirtembergia) – 93,9% [95%CI: (0,929; 0,947)], n/N=267/14 400 000 (I); 3 010/9 700 000 (C),
 - Łotwa – 98,6% [95%CI: (0,982; 0,990)], n/N=54/1 100 000 (I); 3 044 /800 000 (C) (Erber 2022).
- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM w przypadku podania 2 podstawowych dawek szczepień (przed kolejną trzecią dawką) wśród obywateli Niemiec:
 - we wszystkich grupach wiekowych:
 - VE – 93,3% [95%CI: (0,914; 0,947)],
 - *within schedule* – 97,2% [95%CI: (0,949; 0,984)],
 - *outside schedule* – 90,6% [95%CI: (0,877; 0,928)];
 - u osób w wieku ≤17 lat:
 - VE – 93,3% [95%CI: (0,849; 0,960)],
 - *within schedule* – 93,9% [95%CI: (0,836; 0,977)],
 - *outside schedule* – 90,0% [95%CI: (0,759; 0,959)];
 - u osób w wieku 18-59 lat:
 - VE – 93,1% [95%CI: (0,907; 0,949)],
 - *within schedule* – 97,4% [95%CI: (0,942; 0,988)],
 - *outside schedule* – 90,7% [95%CI: (0,871; 0,932)];
 - u osób w wieku ≥60 lat:
 - VE – 93,8% [95%CI: (0,891; 0,965)],
 - *within schedule* – 98,8% [95%CI: (0,916; 0,998)],
 - *outside schedule* – 90,0% [95%CI: (0,818; 0,945)] (Erber 2022).

- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM w przypadku ukończenia podstawowego schematu szczepień (3 dawek) wśród obywateli Niemiec:
 - we wszystkich grupach wiekowych:
 - VE – 92,8% [95%CI: (0,909; 0,943)],
 - *within schedule* – 95,0% [95%CI: (0,928; 0,965)],
 - *outside schedule* – 89,9% [95%CI: (0,865; 0,925)];
 - u osób w wieku ≤17 lat:
 - VE – 94,5% [95%CI: (0,884; 0,974)],
 - *within schedule* – 93,8% [95%CI: (0,832; 0,977)],
 - *outside schedule* – 95,3% [95%CI: (0,854; 0,985)];
 - u osób w wieku 18-59 lat:
 - VE – 93,6% [95%CI: (0,913; 0,953)],
 - *within schedule* – 97,2% [95%CI: (0,949; 0,984)],
 - *outside schedule* – 88,2% [95%CI: (0,831; 0,918)];
 - u osób w wieku ≥60 lat:
 - VE – 86,2% [95%CI: (0,797; 0,906)];
 - *within schedule* – 88,1% [95%CI: (0,799; 0,930)];
 - *outside schedule* – 83,2% [95%CI: (0,709; 0,903)] (Erber 2022).
- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM w przypadku podania 2 podstawowych dawek szczepień (przed kolejną trzecią dawką) wśród obywateli Łotwy:
 - we wszystkich grupach wiekowych:
 - VE – 97,7% [95%CI: (0,962; 0,986)],
 - *within schedule* – 98,1% [95%CI: (0,954; 0,992)],
 - *outside schedule* – 97,4% [95%CI: (0,953; 0,992)];
 - u osób w wieku ≤17 lat:
 - VE – 88,5% [95%CI: (0,739; 0,949)],
 - *within schedule* – 91,8% [95%CI: (0,743; 0,974)],
 - *outside schedule* – 80,5% [95%CI: (0,389; 0,938)];

- u osób w wieku 18-59 lat:
 - VE – 97,8% [95%CI: (0,974; 0,997)],
 - *within schedule* – 98,2% [95%CI: (0,970; 0,994)],
 - *outside schedule* – 97,7% [95%CI: (0,984; 0,995)];
 - u osób w wieku ≥ 60 lat: VE – 100%, n/N=0/17 930 (I); 879/222 467 (C) (Erber 2022).
- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM w przypadku ukończenia podstawowego schematu szczepień (3 dawek) wśród obywateli Łotwy:
 - we wszystkich grupach wiekowych:
 - VE – 98,9% [95%CI: (0,981; 0,994)],
 - *within schedule* – 99,4% [95%CI: (0,983; 0,998)],
 - *outside schedule* – 98,4% [95%CI: (0,969; 0,992)];
 - u osób w wieku ≤ 17 lat:
 - VE – 97,0% [95%CI: (0,878; 0,993)],
 - *within schedule* – 98,2% [95%CI: (0,872; 0,997)],
 - *outside schedule* – 90,6% [95%CI: (0,329; 0,987)];
 - u osób w wieku 18-59 lat:
 - VE – 98,9% [95%CI: (0,979; 0,994)],
 - *within schedule* – 99,2% [95%CI: (0,974; 0,997)],
 - *outside schedule* – 98,7% [95%CI: (0,970; 0,994)];
 - u osób w wieku ≥ 60 lat:
 - VE – 99,3% [95%CI: (0,972; 0,998)],
 - *within schedule* – 100%, n/N=0/205 832 (I); 879/ 222 467 (C),
 - *outside schedule* – 99,0% [95%CI: (0,960; 0,998)] (Erber 2022).
- Realizacja przez pacjenta niekompletnego schematu szczepień p/KZM (jednej lub dwóch dawek), determinuje jej efektywność na poziomie 76,8% [95%CI: (0,690; 0,826)], zaś w przypadku przyjęcia pełnego schematu szczepień (co najmniej 3 dawek) – skuteczność szczepionki wzrasta do poziomu 95% [95%CI: (0,935; 0,961)] (Zens 2022).

- Biorąc pod uwagę czas od ukończenia przez pacjenta pełnego schematu szczepień p/KZM (bez dawek przypominających), efektywność szczepionki osiąga poziom:
 - 91,6% [95%CI: (0,884; 0,940)] – do 5 lat po przyjęciu ostatniej dawki,
 - 95,2% [95%CI: (0,924; 0,970)] – od 5 do 10 lat po przyjęciu ostatniej dawki,
 - 98,2% [95%CI: (0,968; 0,992)] – powyżej 10 lat po przyjęciu ostatniej dawki (Zens 2022)
- Wykazano serokonwersję (NT ≥ 2), seroprotekcję (NT ≥ 10) oraz średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT) po 3, 4 i 5 latach od podania ostatniej dawki szczepionki w zależności od schematu szczepienia:
 - Encepur® Children zgodnie ze schematem klasycznym (dzień 0, 28 i 300), N=50:
 - po 3 latach: serokonwersja=100% [95%CI: (0,93; 1)]; seroprotekcja=100% [95%CI: (0,93; 1)]; GMT=497 [95%CI: (302; 819)];
 - po 4 latach: serokonwersja=100% [95%CI: (0,93; 1)]; seroprotekcja=100% [95%CI: (0,93; 1)]; GMT=601 [95%CI: (424; 854)];
 - po 5 latach: serokonwersja=100% [95%CI: (0,93; 1)]; seroprotekcja=100% [95%CI: (0,89; 1)]; GMT=337 [95%CI: (228; 498)];
 - Encepur® Children zgodnie z przyspieszonym schematem klasycznym (dzień 0, 14 i 300), N=44:
 - po 3 latach: serokonwersja=100% [95%CI: (0,92; 1)]; seroprotekcja=100% [95%CI: (0,92; 1)]; GMT=319 [95%CI: (189; 539)];
 - po 4 latach: serokonwersja=100% [95%CI: (0,92; 1)]; seroprotekcja=100% [95%CI: (0,92; 1)]; GMT=357 [95%CI: (247; 516)];
 - po 5 latach: serokonwersja=100% [95%CI: (0,92; 1)]; seroprotekcja=94% [95%CI: (0,88; 1)]; GMT=184 [95%CI: (122; 277)];
 - FSME-IMMUN® zgodnie ze schematem klasycznym (dzień 0, 28) + Encepur® Children (dzień 300) po 3 latach (N=60): serokonwersja=97% [95%CI: (0,88; 1)]; seroprotekcja=70% [95%CI: (0,57; 0,81)]; GMT=26 [95%CI: (17; 40)];
 - FSME-IMMUN® zgodnie z przyspieszonym schematem klasycznym (dzień 0, 14) + Encepur® Children (dzień 300) po 3 latach (N=51): serokonwersja=96% [95%CI: (0,87; 1)]; seroprotekcja=65% [95%CI: (0,50; 0,78)]; GMT=19 [95%CI: (12; 30)] (Wittermann 2015).

Dawki przypominające szczepień p/KZM

- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM w przypadku przyjęcia dowolnej dawki przypominającej (4. dawkę) wśród obywateli Niemiec:
 - we wszystkich grupach wiekowych:
 - VE – 95,4% [95%CI: (0,939; 0,965)],
 - *within schedule* – 95,4% [95%CI: (0,936; 0,966)],
 - *outside schedule* – 95,6% [95%CI: (0,922; 0,975)];
 - u osób w wieku ≤ 17 lat:
 - VE – 94,5% [95%CI: (0,889; 0,973)],

- *within schedule* – 95,4% [95%CI: (0,889; 0,981)],
 - *outside schedule* – 91,8% [95%CI: (0,745; 0,974)];
- u osób w wieku 18-59 lat:
 - VE – 97,3% [95%CI: (0,960; 0,982)],
 - *within schedule* – 97,1% [95%CI: (0,954; 0,982)],
 - *outside schedule* – 97,8% [95%CI: (0,952; 0,990)];
- u osób w wieku ≥60 lat:
 - VE – 93,4% [95%CI: (0,895; 0,959)],
 - *within schedule* – 92,1% [95%CI: (0,868; 0,953)],
 - *outside schedule* – 96,5% [95%CI: (0,890; 0,989)] (Erber 2022).
- Wykazano skuteczność szczepionki p/KZM w przypadku przyjęcia dowolnej dawki przypominającej (4. dawkę) wśród obywateli Łotwy:
 - we wszystkich grupach wiekowych:
 - VE – 98,8% [95%CI: (0,982; 0,993)],
 - *within schedule* – 98,8% [95%CI: (0,979; 0,993)],
 - *outside schedule* – 99,0% [95%CI: (0,974; 0,996)];
 - u osób w wieku ≤17 lat:
 - VE – 94,7% [95%CI: (0,785; 0,987)],
 - *within schedule* – 97,2% [95%CI: (0,802; 0,996)],
 - *outside schedule* – 34,0% [95%CI: (-3,712; -0,908)];
 - u osób w wieku 18-59 lat:
 - VE – 99,1% [95%CI: (0,984; 0,995)],
 - *within schedule* – 99,1% [95%CI: (0,982; 0,995)],
 - *outside schedule* – 99,1% [95%CI: (0,974; 0,997)];
 - u osób w wieku ≥60 lat:
 - VE – 99,1% [95%CI: (0,975; 0,996)],
 - *within schedule* – 98,5% [95%CI: (0,959; 0,994)],

- *outside schedule* – 100%, n/N=0/41 823 (I); 879/ 222 467 (C) (Erber 2022).
- Wykazano seroprotekcję 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej wśród osób zaszczepionych dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie:
 - szybkim (dawki w dniach 0, 7 i 21) – 100% [95%CI: (0,63; 1)] n/N= 8/8,
 - konwencjonalnym (dawki w dniach 0, 28 i 300) – 100% [95%CI: (0,93; 1)] n/N= 48/48,
 - zmodyfikowanym konwencjonalnym (dawki w dniach 0, 21 i 300) – 98% [95%CI: (0,93; 1)] n/N= 96/98,
 - konwencjonalnym przyspieszonym (dawki w dniach 0, 14 i 300) – 100% [95%CI: (0,96; 1)] n/N= 99/99 (Beran 2014)
- Wykazano seroprotekcję 5 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej wśród osób zaszczepionych dawką przypominającą 12-18 mies. po szczepieniu podstawowym w schemacie szybkim (dawki w dniach 0, 7 i 21) – 97% [95%CI: (0,85; 1)] n/N= 35/36 (Beran 2014).
- W ramach kontynuacji badania Beran przeprowadzonym w roku 2014, wykazano seroprotekcję 6 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej wśród osób zaszczepionych dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie:
 - konwencjonalnym (dawki w dniach 0, 28 i 300) – 100% [95%CI: (0,93; 1)] N= 51;
 - konwencjonalnym przyspieszonym (dawki w dniach 0, 14 i 300) – 97% [95%CI: (0,92; 0,99)] N=106 (Beran 2018).
- W ramach kontynuacji badania Beran przeprowadzonym w roku 2014, wykazano seroprotekcję 10 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej wśród osób zaszczepionych dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie:
 - konwencjonalnym (dawki w dniach 0, 28 i 300) – 94% [95%CI: (0,84; 0,99)], N=51;
 - konwencjonalnym przyspieszonym (dawki w dniach 0, 14 i 300) – 93% [95%CI: (0,87; 0,97)], N=106 (Beran 2018).
- W ramach kontynuacji badania Beran 2014, wykazano seroprotekcję wśród osób zaszczepionych dawką przypominającą 12-18 mies. po szczepieniu podstawowym w schemacie szybkim (dawki w dniach 0, 7 i 21):
 - 6 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej – 96% [95%CI: (0,86; 0,99)] N=48,
 - 10 lat po otrzymaniu pierwszej dawki przypominającej – 90% [95%CI: (0,77; 0,97)] N= 48 (Beran 2018).
- Określono odsetek pacjentów, u których dochodzi do wykształcenia się seropozytywności (test neutralizacji) oraz wartości średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT), w sytuacji podania dawki przypominającej szczepionki p/KZM (FSME-IMMUN 0,5 mL) w polskiej populacji osób zaszczepionych w przeszłości trzema dawkami podstawowymi i jedną dawką przypominającą na przestrzeni kolejnych 10 lat:
 - po 21-35 dniach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,979; 1)]; GMT=450,4 [95%CI: (421,72; 480,93)], N=315,
 - po 27 miesiącach – seropozytywność=99,7% [95%CI: (0,982; 1)]; GMT=108,7 [95%CI: (97,22; 121,47)], N=314,
 - po 34 miesiącach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,988; 1)]; GMT=129,0 [95%CI: (115,79; 143,68)], N=305,

- po 46 miesiącach – seropozytywność=96,1% [95%CI: (0,932; 0,980)]; GMT=119,0 [95%CI: (105,35; 134,51)], N=305,
- po 58 miesiącach – seropozytywność=95,4% [95%CI: (0,924; 0,975)]; GMT=97,7 [95%CI: (85,07; 112,27)], N=304,
- po 82 miesiącach – seropozytywność=89,8% [95%CI: (0,858; 0,930)]; GMT=78,6 [95%CI: (65,27; 94,67)], N=304,
- po 94 miesiącach – seropozytywność=88,2% [95%CI: (0,840; 0,916)]; GMT=93,6 [95%CI: (75,16; 116,60)], N=304,
- po 106 miesiącach – seropozytywność=86,2% [95%CI: (0,818; 0,889)]; GMT=58,2 [95%CI: (46,20; 73,34)], N=304,
- po 118 miesiącach – seropozytywność=84,9% [95%CI: (0,803; 0,887)]; GMT= 37,0 [95%CI: (29,12; 47,05)], N=304 (Konior 2017).
- Określono wartości średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT) oraz wartości średniego geometrycznego zakrzywienia miana przeciwciał (GMFR) oszacowane przy pomocy testu neutralizacji, przed i po podaniu drugiej z kolei dawki przypominającej szczepionki przeciwko KZM (FSME-IMMUN 0,5 mL), w poszczególnych grupach wiekowych:
 - ogółem:
 - przed – GMT=16,3 [95%CI: (14,48; 18,43)],
 - po – GMT=190,5 [95%CI: (148,10; 244,92)]; GMFR=12,4 [95%CI: 9,69; 25,85)];
 - 18-49 r.ż.:
 - przed – GMT=16,2 [95%CI: (14,06; 18,55)],
 - po – GMT=178,2 [95%CI: (127,25; 249,50)]; GMFR=12,1 [95%CI: (8,71; 16,74)];
 - 50-60 r.ż.:
 - przed – GMT=18,0 [95%CI: (13,39; 24,28)],
 - po – GMT=232,5 [95%CI: (164,73; 327,91)]; GMFR=12,9 [95%CI: (8,62; 19,28)];
 - >60 r.ż.:
 - przed – GMT=11,9 [95%CI: (7,82; 18,06)],
 - po – GMT=160,0 [95%CI: (5,11; 5008,64)]; GMR=13,5 [95%CI: (0,53; 342,45)] (Konior 2017).
- Określono odsetek pacjentów, u których dochodzi do wykształcenia się seropozytywności (test neutralizacji) oraz wartości średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT), w sytuacji podania dawki przypominającej szczepionki p/KZM (FSME-IMMUN) w populacji osób zaszczepionych w przeszłości trzema dawkami podstawowymi i 1 dawką przypominającą, na przestrzeni kolejnych 10 lat:
 - pierwsza dawka przypominająca:
 - po 21-35 dniach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,979; 1)]; GMT=380,7 [95%CI: (336,73; 430,31)],

- po 38 miesiącach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,978; 1)]; GMT=162,1 [95%CI: (139,29; 188,58)],
- po 46 miesiącach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,975; 1)]; GMT=108,1 [95%CI: (92,41; 126,34)],
- po 58 miesiącach – seropozytywność=99,4% [95%CI: (0,965; 1)]; GMT=111,3 [95%CI: (96,10; 128,84)],
- po 70 miesiącach – seropozytywność=98,1% [95%CI: (0,945; 0,996)]; GMT=123,4 [95%CI: (105,31; 144,59)],
- po 82 miesiącach – seropozytywność=96,8% [95%CI: (0,927; 0,980)]; GMT=122,3 [95%CI: (102,33; 146,28)],
- po 94 miesiącach – seropozytywność=95,5% [95%CI: (0,910; 0,982)]; GMT=82,8 [95%CI: (68,88; 99,57)],
- po 106 miesiącach – seropozytywność=94,9% [95%CI: (0,901; 0,978)]; GMT=56,0 [95%CI: (46,42; 67,57)],
- po 118 miesiącach – seropozytywność=90,3% [95%CI: (0,845; 0,945)]; GMT= 53,9 [95%CI: (43,40; 66,87)];
- druga dawka przypominająca:
 - po 21-35 dniach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,868; 1)]; GMT=126,8 [95%CI: (94,76; 169,64)] (Pöllabauer 2017).
- Określono odsetek pacjentów, u których dochodzi do wykształcenia się seropozytywności (test ELISA) oraz wartości średniego geometrycznego stężenia przeciwciał (GMC), w sytuacji podania dawki przypominającej szczepionki p/KZM (FSME-IMMUN) w populacji osób zaszczepionych w przeszłości trzema dawkami podstawowymi i 1 dawką przypominającą, na przestrzeni kolejnych 10 lat:
 - pierwsza dawka przypominająca:
 - po 21-35 dniach – seropozytywność=98,8% [95%CI: (0,958; 0,999)]; GMC=4 368,2 [95%CI: (3 605,22; 5 292,63)],
 - po 38 miesiącach – seropozytywność=97,0% [95%CI: (0,931; 0,990)]; GMC=1 081,5 [95%CI: (933,04; 1 253,51)],
 - po 46 miesiącach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,975; 1)]; GMC=1 212,1 [95%CI: (1 055,77; 1 391,65)],
 - po 58 miesiącach – seropozytywność=97,5% [95%CI: (0,936; 0,993)]; GMC=1 005,1 [95%CI: (876,16; 1 153,08)],
 - po 70 miesiącach – seropozytywność=96,8% [95%CI: (0,927; 0,990)]; GMC=883,4 [95%CI: (767,09; 1 017,25)],
 - po 82 miesiącach – seropozytywność=96,2% [95%CI: (0,918; 0,986)]; GMC=728,6 [95%CI: (626,66; 847,12)],
 - po 94 miesiącach – seropozytywność=96,2% [95%CI: (0,918; 0,986)]; GMC=636,8 [95%CI: (541,70; 748,55)],
 - po 106 miesiącach – seropozytywność=91,7% [95%CI: (0,862; 0,955)]; GMC=561,0 [95%CI: (469,95; 669,58)],
 - po 118 miesiącach – seropozytywność=87,7% [95%CI: (0,815; 0,925)]; GMC= 506,4 [95%CI: (414,96; 618,10)];
 - druga dawka przypominająca:
 - po 21-35 dniach – seropozytywność=100% [95%CI: (0,868; 1)]; GMC=1 844,1 [95%CI: (1 305,54; 2 604,91)] (Pöllabauer 2017).

- Określono wartości średniego geometrycznego miana przeciwciał, oszacowanego przy pomocy testu neutralizacji, przed i po aplikacji dawki przypominającej szczepionki p/KZM, wśród wojskowych, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni pełnym schematem:
 - osoby zaszczepione ogółem:
 - przed podaniem dawki przypominającej – GMT=66,39 [95%CI: (50,64; 84,73)],
 - po dawce przypominającej – GMT=369,05 [95%CI: (333,11; 468,69)];
 - osoby zaszczepione między 5 a 8 lat temu:
 - przed podaniem dawki przypominającej – GMT=64,58 [95%CI: (40,58; 133,95)],
 - po dawce przypominającej – GMT=353,04 [95%CI: (232,92; 521,13)];
 - osoby zaszczepione ≥8 lat temu:
 - przed podaniem dawki przypominającej – GMT=73,39 [95%CI: (47,03; 85,73)],
 - po dawce przypominającej – GMT=408,79 [95%CI: (334,12; 500,03)] (Aerssens 2016).

Szczepienia wychwytyjące (ang. catch-up) (Schosser 2014)

- Wykazano przypuszczalną seroprotekcję (definiowaną jako odsetek osób, które uzyskały przeciwciała przeciwko KZM na poziomie ≥25 U/ml) oraz średnią geometryczną stężeń swoistych przeciwciał (GMC, U/ml) dla szczepień wychwytyjących p/KZM u osób z nieregularną historią szczepień:
 - w wieku od ≥6 do <16, z liczbą poprzednich dawek:
 - 1 – 100% [95%CI: (0,735; 1)], GMC wzrosło z 11,2 na 259,3; n/N=12/12;
 - 2 – 98,8% [95%CI: (0,932; 1)], GMC wzrosło z 13,7 na 195,1; n/N=79/80;
 - 3 – 100% [95%CI: (0,824; 1)], GMC wzrosło z 29,7 na 180,3; n/N=19/19;
 - ≥4 – 100% [95%CI: (0,768; 1)], GMC wzrosło z 36,1 na 196,9; n/N=14/14;
 - w wieku 16-50 lat, z liczbą poprzednich dawek:
 - 1 – 94,3% [95%CI: (0,871; 0,981)], GMC wzrosło z 21,4 na 171,8 n/N=82/87;
 - 2 – 99,1% [95%CI: (0,969; 0,999)], GMC wzrosło z 22,4 na 295,4; n/N=229/231;
 - 3 – 100% [95%CI: (0,958; 1)], GMC wzrosło z 61,8 na 365,0; n/N=86/86;
 - ≥4 – 99,7% [95%CI: (0,982; 1)], GMC wzrosło z 94,3 na 392,2; n/N=299/300;
 - w wieku ≥50 lat z liczbą poprzednich dawek:
 - 1 – 93,3% [95%CI: (0,817; 0,986)], GMC wzrosło z 18,8 na 135,8; n/N=42/45;

- 2 – 96,5% [95%CI: (0,913; 0,990)], GMC wzrosło z 13,7 na 195,1; n/N=111/115;
- 3 – 98,3% [95%CI: (0,909; 1)], GMC wzrosło z 29,7 na 180,3; n/N=58/59;
- ≥ 4 – 97,4% [95%CI: (0,940; 0,991)], GMC wzrosło z 36,1 na 196,9; n/N=187/192 (Schosser 2014).

Czynniki sprzyjające zaszczepieniu p/KZM

- Szansa zaszczepienia osób przebywających ponad 2 tygodnie na obszarach wysokiego ryzyka KZM jest istotnie statystycznie 4,5 raza większa od szansy zaszczepienia osób nieprzebywających w tych obszarach – OR=4,5 [95%CI: (3,91; 5,20)] (Askling 2015).
- Szansa zaszczepienia osób w wieku 18-59 lat jest istotnie statystycznie 0,8 razy mniejsza od szansy zaszczepienia osób w wieku 60 lat i więcej – OR=0,80 [95%CI: (0,67; 0,95)] (Askling 2015).
- Szansa zaszczepienia osób, których dochód netto gospodarstwa wynosi $\geq 300\ 000$ SEK/rok jest istotnie statystycznie 2,79 razy większa od szansy zaszczepienia osób, których dochód netto gospodarstwa wynosi $\leq 150\ 000$ SEK/rok – OR=2,79 [95%CI: (2,21; 3,50)] (Askling 2015).
- Szansa zaszczepienia osób urodzonych w Europie (poza Szwecją) jest istotnie statystycznie 0,58 razy mniejsza od szansy zaszczepienia osób urodzonych w Szwecji – OR=0,58 [95%CI: (0,43; 0,80)] (Askling 2015).
- Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy szansą zaszczepienia przez kobiety a szansą zaszczepienia przez mężczyzn – OR=0,98 [95%CI: (0,87; 1,11)] (Askling 2015).

Ekspozycja na określone czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem ugryzień przez kleszcze

- Potwierdzono, że zamieszkanie przez pacjenta na terenach wiejskich, istotnie statystycznie zwiększa szansę zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu – OR=1,32 [95%CI: (1,04; 1,67)] (Nygren 2022).
- Stwierdzono, że dostęp do ogrodu i terenów zielonych nie determinuje istotnej statystycznie zmiany szansy zachorowania na KZM – OR=0,87 [95%CI: (0,64; 1,18)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że posiadanie przez uczestnika psa, jako zwierzęcia domowego, istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia KZM – OR=2,45 [95%CI: (1,85; 3,24)] (Nygren 2022).
- Nie stwierdzono, aby posiadanie kota, jako zwierzęcia domowego, determinowało istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia KZM – OR=1,30 [95%CI: (0,98; 1,73)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że zbaczanie z wytyczonych ścieżek turystycznych prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia KZM – OR=1,82 [95%CI: (1,26; 2,63)] (Nygren 2022).
- Stwierdzono, że spożycie przez pacjenta niepasteryzowanych produktów mlecznych determinuje istotne statystycznie obniżenie szansy zachorowania na KZM – OR=0,49 [95%CI: (0,37; 0,64)] (Nygren 2022).
- Spacer w liczbie zarówno 1-3 razy, jak i ≥ 4 razy w tygodniu, determinują istotne statystycznie zwiększenie szans zachorowania na KZM, w porównaniu do spacerów w liczbie < 1 w tygodniu, odpowiednio – OR=1,44 [95%CI: (1,03; 2,01)], OR=2,11 [95%CI: (1,42; 3,12)] (Nygren 2022).

- Prowadzenie przez uczestnika prac w ogrodzie, w liczbie 1-3 sesji w tygodniu, nie wykazuje istotnego statystycznie wpływu na zwiększoną szansę zachorowania na KZM – OR=1,28 [95%CI: (0,77; 2,13)] (Nygren 2022).
- Realizacja prac ogrodowych z częstotliwością ≥ 4 sesji tygodniowo determinuje istotne statystycznie zwiększenie szans wystąpienia KZM, w porównaniu do realizacji tego typu aktywności z częstotliwością < 1 sesji na tydzień tygodniu – OR=1,83 [95%CI: (1,11; 3,02)] (Nygren 2022).
- Prowadzenie innych aktywności na świeżym powietrzu (m.in. jazda na rowerze, obserwacja ptaków, wędkowanie, polowania, pszczelarstwo) z częstotliwością zarówno 1-3 razy, jak i ≥ 4 razy na tydzień, prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia KZM, w porównaniu do prowadzenia tego typu aktywności z częstością < 1 na tydzień, odpowiednio – OR=1,66 [95%CI: (1,18; 2,33)], OR=1,64 [95%CI: (1,10; 2,43)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że odnotowanie kontaktu roślinności z nieosłoniętą skórą, może determinować istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia KZM – OR=1,64 [95%CI: (1,06; 2,52)] (Nygren 2022).
- Nie wykazano istotnego statystycznie związku między obserwacją dzikich zwierząt a zwiększoną szansą wystąpienia KZM – OR=0,81 [95%CI: (0,60; 1,11)] (Nygren 2022).
- Potwierdzono, że utrzymanie trawy na niskim poziomie, poprzez regularne jej koszenie, determinuje istotne statystycznie obniżenie szans wystąpienia KZM – OR=0,63 [95%CI: (0,43; 0,91)] (Nygren 2022).
- Nie stwierdzono, aby usuwanie opadłych liści istotnie statystycznie wpływało na zwiększoną szansę wystąpienia KZM – OR=0,91 [95%CI: (0,70; 1,18)] (Nygren 2022).
- Sprawowanie nadzoru nad populacją kleszczy nie prowadzi do istotnego statystycznie zredukowania szans wystąpienia KZM w populacji – OR=1,04 [95%CI: (0,44; 2,44)] (Nygren 2022).
- Odległość ogrodu od terenów leśnych, zarówno w promieniu 501-750 m, jak i 751-1 000 m, nie wpływa istotnie statystycznie na zwiększoną szansę wystąpienia KZM, odpowiednio – OR=0,74 [95%CI: (0,42; 1,32)], OR=1,14 [95%CI: (0,72; 1,80)] (Nygren 2022).
- Potwierdzono, że obecność terenów leśnych w odległości zarówno < 250 m, jak i 250-500 m od ogrodu, determinuje istotne statystycznie zwiększenie szansy wystąpienia KZM, w porównaniu do występowania tego typu terenów w odległości > 1 kilometra od posesji odpowiednio – OR=2,54 [95%CI: (1,82; 3,56)], OR=1,60 [95%CI: (1,13; 2,24)] (Nygren 2022).
- Wykazano, że osoby mieszkające w okolicy Bawarii (OR=1,98 [95%CI: (1,54; 2,55)]) oraz osoby mieszkające na wsi (OR=1,97 [95%CI: (1,49; 2,59)]) miały istotnie statystycznie zwiększoną szansę ugryzienia przez kleszcza, w porównaniu do osób mieszkających na obszarach miejskich (Schielein 2022).
- Stwierdzono, że zarówno rolnicy, jak i pracownicy leśni, mają istotnie statystycznie zwiększoną szansę ugryzienia przez kleszcze, w porównaniu do pracowników wykonujących swoje obowiązki wewnątrz budynków, odpowiednio – OR=1,22 [95%CI: (1,01; 1,46)], OR= 2,50 [95%CI: (1,10; 5,68)] (Schielein 2022).
- Wykazano, że osoby spędzające od 1 do 3 godzin na zewnątrz mają zwiększoną 1,93 raza szansę ugryzienia przez kleszcze, w porównaniu do osób spędzających < 1 godz. na zewnątrz – OR = 1,93, [95%CI: (1,43; 2,60)] (Schielein 2022).
- Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy szansami zachorowania człowieka na chorobę odkleszczową a obecnością zwierząt domowych w gospodarstwie domowym – OR=0,72 [95%CI: (0,38; 1,36)] – pies i/lub kot; OR=0,59 [95%CI: (0,27; 1,26)] – pies; OR=1,30 [95%CI: (0,48; 3,49)] – kot; OR=0,57 [95%CI: (0,17; 1,95)] – pies i kot (Jones 2018).

- W przypadku obecności w gospodarstwie domowym:
 - psa i/lub kota w gospodarstwie domowym:
 - szansa na odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia) jest istotnie statystycznie 1,83 razy większa od ww. szansy w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,83 [95%CI: (1,53; 2,20)],
 - szansa ugryzienia człowieka przez kleszcza jest istotnie statystycznie 1,49 razy większa od szansy ugryzienia w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,49 [95%CI: (1,20; 1,84)];
 - jedynie psa w gospodarstwie domowym:
 - szansa na odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia) jest istotnie statystycznie 1,82 razy większa od ww. szansy w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,82 [95%CI: (1,49; 2,22)],
 - szansa ugryzienia człowieka przez kleszcza jest istotnie statystycznie 1,37 razy większa od szansy ugryzienia w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,37 [95%CI: (1,08; 1,73)];
 - jedynie kota w gospodarstwie domowym:
 - szansa na odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia) jest istotnie statystycznie 1,65 razy większa od ww. szansy w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,65 [95%CI: (1,19; 2,28)],
 - szansa ugryzienia człowieka przez kleszcza jest istotnie statystycznie 1,83 razy większa od szansy ugryzienia w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,49 [95%CI: (1,28; 2,62)];
 - psa i kota w gospodarstwie domowym:
 - szansa na odnalezienie kleszcza chodzącego po człowieku (bez ugryzienia) jest istotnie statystycznie 2,08 razy większa od ww. szansy w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=2,08 [95%CI: (1,58; 2,76)],
 - szansa ugryzienia człowieka przez kleszcza jest istotnie statystycznie 1,71 razy większa od szansy ugryzienia w przypadku braku obecności zwierząt domowych w gospodarstwie – OR=1,71 [95%CI: (1,24; 2,38)] (Jones 2018).
- W analizie na poziomie gospodarstwa domowego, wskazano trzy czynniki, które były związane z istotnym statystycznie zwiększeniem szansy znalezienia przez uczestnika przynajmniej jednego kleszcza w trakcie badania:
 - posiadanie karmnika dla ptaków na podwórku – OR=1,9 [95%CI: (1,2; 3,2)],
 - obecność zwierząt domowych z dostępem do pomieszczeń wewnętrznych i zewnętrznych – OR=1,7 [95%CI: (1,1; 2,9)],
 - posiadanie jadalni na świeżym powietrzu – OR=2,2 [95%CI: (1,1; 4,3)] (Mead 2018).
- Wskazano czynniki istotnie statystycznie zwiększające szansę znalezienia przez uczestnika przynajmniej jednego kleszcza w trakcie badania:
 - czas spędzony na własnym podwórku (średnio 170min/dzień) – OR= 1,2 [95%CI: (1,1; 1,3)],
 - czas spędzony na podwórku sąsiada (średnio 30min/dzień) – OR= 1,1 [95%CI: (1,0; 1,3)],

- o kąpiel lub prysznic po powrocie z zajęć na dworze – OR= 3,7 [95%CI: (1,3; 10,3)] (Mead 2018).

Eliminacja kleszczy znajdujących się na powierzchni odzieży oraz repelenty i środki owadobójcze (Mitchell 2020, Nelson 2016, Roßbach 2014)

- Stosowanie środków ochronnych podczas przebywania na świeżym powietrzu (regularne i czasowe nakładanie repelentów) z częstotliwością od 2 do 7 razy, prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia szansy zachorowania na KZM, w porównaniu do stosowania tego typu środków z częstotliwością 0-1 razy:
 - o 2-4 razy – OR=0,52 [95%CI: (0,40; 0,68)],
 - o 5-7 razy – OR=0,34 [95%CI: (0,23; 0,51)] (Nygren 2022).
- Pokrycie permetryną odzieży/mundurów u osób pracujących na świeżym powietrzu wskazuje na ochronę przed (w trakcie trwania całego badania):
 - o ugryzieniem przez kleszcza na poziomie 58% [95%CI: (0,43; 0,69)], n/N=60/40 (I); 166/42 (C),
 - o pełzaniem kleszcza po skórze lub ubraniu na poziomie 41% [95%CI: (0,37; 0,44)], n/N=1 343/40 (I); 2 631/42 (C) (Mitchell 2020).
- Pokrycie permetryną odzieży/mundurów u osób pracujących na świeżym powietrzu wskazuje na ochronę przed ugryzieniem przez kleszcza na poziomie:
 - o 65% w I roku badania [95%CI: (0,45; 0,78)], n/N=24/40 (I); 78/42 (C):
 - wskaźnik częstości ugryzienia wyniósł 0,13/100 godz. pracy na zewnątrz w grupie interwencyjnej, zaś w grupie kontrolnej – 0,37/100 godz. pracy na zewnątrz;
 - o 50% w II roku badania [95%CI: (0,27; 0,66)], n/N=36/24(I); 88/27(C):
 - wskaźnik częstości ugryzienia wyniósł 0,25/100 godz. pracy na zewnątrz w grupie interwencyjnej, zaś w grupie kontrolnej – 0,50/100 godz. pracy na zewnątrz (Mitchell 2020).
- Pokrycie permetryną odzieży/mundurów u osób pracujących na świeżym powietrzu wskazuje na ochronę przed napotkaniem kleszcza (pełzanie kleszcza po skórze lub ubraniu) na poziomie:
 - o 36% w I roku badania [95%CI: (0,31; 0,42)], n/N=796/40 (I); 1 409/42 (C):
 - wskaźnik częstości napotkania kleszcza wyniósł 4,24/100 godz. pracy na zewnątrz w grupie interwencyjnej, zaś w grupie kontrolnej – 6,67/100 godz. pracy na zewnątrz;
 - o 46% w II roku badania [95%CI: (0,40; 0,51)], n/N=547/24(I); 1 223/27(C):
 - wskaźnik częstości napotkania kleszcza wyniósł 3,81/100 godz. pracy na zewnątrz w grupie interwencyjnej, zaś w grupie kontrolnej – 7,04/100 godz. pracy na zewnątrz (Mitchell 2020).
- Wykazano efektywność ochronną spodni impregnowanych permetryną w zakresie ograniczania liczby kleszczy na powierzchni ciała na dzień pracy (TN) na poziomie 70,5%. W grupie interwencyjnej (noszenie spodni impregnowanych permetryną) średnia liczba kleszczy na powierzchni ciała na dzień pracy wyniosła 0,13 kleszczy/dzień pracy (n/N=127/82), zaś w grupie kontrolnej – 0,44/dzień pracy (n/N=520/82) (Roßbach 2014).

- Wykazano efektywność ochronną spodni impregnowanych permetryną w zakresie ograniczania odsetka osób z kleszczami (IR) na poziomie 42,2%. W grupie interwencyjnej (noszenie spodni impregnowanych permetryną) odsetek osób z kleszczami wyniósł 36,6% (n/N=127/82), zaś w grupie kontrolnej – 63,4% (n/N=520/82) (Roßbach 2014).
- Wykazano, że wstępne pranie oraz dalsze suszenie odzieży w niskiej temperaturze (44-76 °C), tak by możliwe było uśmiercenie wszystkich kleszczy, musi być prowadzone przez:
 - 70 minut [95%CI: max 85 min.] – w przypadku nimf kleszczy,
 - 70 minut [95%CI: max 96 min.] – w przypadku postaci dorosłych kleszczy (Nelson 2016).
- Wykazano, że wstępne pranie oraz dalsze suszenie odzieży w wysokiej temperaturze (54-85 °C), tak by możliwe było uśmiercenie wszystkich kleszczy, musi być prowadzone przez:
 - 50 minut [95%CI: max 50 min.] – w przypadku nimf kleszczy,
 - 41 minut [95%CI: max 55 min.] – w przypadku postaci dorosłych kleszczy (Nelson 2016).
- Potwierdzono, że optymalna temperaturą prania, w której wszystkie postacie kleszczy giną, wynosi $\geq 54^{\circ}\text{C}$ (Nelson 2016).
- Wykazano, że wstępne pranie oraz dalsze suszenie odzieży w niskiej temperaturze (44-76 °C), tak by możliwe było uśmiercenie wszystkich kleszczy, musi być prowadzone przez:
 - 70 minut [95%CI: max 85 min.] – w przypadku nimf kleszczy,
 - 70 minut [95%CI: max 96 min.] – w przypadku postaci dorosłych kleszczy (Nelson 2016).
- Stwierdzono, że wyłączne suszenie odzieży w niskiej temperaturze (43-76 °C), tak by możliwe było uśmiercenie wszystkich kleszczy, musi być prowadzone przez:
 - 6 minut [95%CI: max 10 min.] – w przypadku nimf kleszczy,
 - 7 minut [95%CI: max 11 min.] – w przypadku postaci dorosłych kleszczy (Nelson 2016).
- Stwierdzono, że wyłączne suszenie odzieży w wysokiej temperaturze (53-86 °C), tak by możliwe było uśmiercenie wszystkich kleszczy, musi być prowadzone przez:
 - 4 minut [95%CI: max 6 min.] – w przypadku nimf kleszczy,
 - 4 minut [95%CI: max 6 min.] – w przypadku postaci dorosłych kleszczy (Nelson 2016).

Badania diagnostyczne

- Określono ogólną precyzję diagnostyczną testu ReaScan TBE IgM Rapid Test do szybkiej diagnozy ostrego KZM – czułość wynosi 99,4% [95%CI: (96,8; 100)], swoistość wynosi 97,9% [95%CI: (93,9; 99,6)] (Albinsson 2020).
- Określono ogólną precyzję diagnostyczną szybkiego testu ELISA anty-TBEV NS1 Ig w wykrywaniu KZM:

- czułość wynosi 94,37%, swoistość wynosi 97,06%;
- wartość predykcyjna dodatnia oraz ujemna wynosi odpowiednio PPV=90,54 i NPV= 96,36%;
- współczynnik wyników fałszywie dodatnich oraz fałszywie ujemnych wynosi odpowiednio 6,19% oraz 5,63% (Giri 2020).

6.3.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa

Celem analizy bezpieczeństwa była ocena interwencji profilaktycznych nacełowanych na kleszczowe zapalenie mózgu w kontekście częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych oraz ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania szczepień ochronnych.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody pierwotne:

- 2 badania jednoramienne (Aerssens 2016, Beran 2014), odnoszące się do bezpieczeństwa podania dawki przypominającej szczepienia p/KZM;
- 1 badanie porejestracyjne IV fazy (Schosser 2014), podczas którego zbierano informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem uzupełniającej szczepionki p/KZM.

Dodatkowo, celem zidentyfikowania wszelkich innych niespodziewanych działań niepożądanych szczepień przeciwko KZM, przeszukano strony internetowe organizacji rządowych zajmujących się bezpieczeństwem produktów leczniczych. W ramach przeszukania stron *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), odnaleziono 2 komunikaty na stronie URPL dotyczące:

- wycieku szczepionki z ampułko-strzykawki z dołączoną na stałe igłą, związanego z pęknięciem lub rozerwaniem części z tworzywa sztucznego, która łączy kaniulę igły ze strzykawką, w szczepionkach FSME-IMMUN 0,5 ml oraz FSME-IMMUN 0,25 ml Junior¹²²,
- obecności naturalnego lateksu kauczukowego w osłonce igły dla ampułko-strzykawki z umocowaną na stałe igłą w szczepionkach Encepur K i Encepur Adults¹²³.

Wszelkie zdarzenia niepożądane występujące w ramach szczepień przeciwko ww. patogenom zostały uwzględnione w ramach charakterystyki produktu leczniczego.

Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań oraz stron organizacji rządowych.

Szczepienie dawką przypominającą p/KZM

W ramach publikacji Aerssens 2016 autorzy odnoszą się do zgłaszanych działań niepożądanych, występujących na skutek podania dawki przypominającej szczepionki p/KZM (FSME-IMMUN). Działania te zgłoszono jedynie w 8% przypadków (n/N=7/88). Działania niepożądane w sytuacji aplikacji dawki przypominającej obejmowały: opuchliznę w miejscu zaszczepienia (2 przypadki), gorączkę lub ogólne złe samopoczucie (2 przypadki), ból gardła (2 przypadki) oraz atypowe zmęczenie (1 przypadek).

Autorzy publikacji Beran 2014 monitorowali zdarzenia niepożądane po przyjęciu przez uczestników dawki przypominającej szczepionki p/KZM Encepur. W ciągu 3 dni od przyjęcia szczepienia 64% z 278 zaszczepionych dawką przypominającą uczestników badania zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi miejscowymi odczynami poszczepiennymi były: ból, rumień i obrzęk w okolicy wkłucia. Najczęściej zgłaszanymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi były: bóle mięśni, ból głowy, złe samopoczucie, bóle stawów, nudności oraz gorączka. Ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły <1% przypadków.

Szczepienie uzupełniające p/KZM

Podczas prowadzenia badania opisanego w publikacji Schosser 2014 rejestrowano działania niepożądane związane z podaniem szczepienia uzupełniającego p/KZM. W grupie 1 115 dorosłych uczestników odnotowano 5 działań niepożądanych w tym: 3 miejscowe odczyny poszczepienne, jeden przypadek reakcji ogólnoustrojowych opisanych jako wystąpienie objawów grypopodobnych w terminie

¹²² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (2016). FSME-IMMUN 0,5 ml i FSME-IMMUN 0,25 ml Junior; Wyciek szczepionki z ampułko-strzykawki z dołączoną na stałe igłą, związany z pęknięciem lub rozerwaniem części z tworzywa sztucznego, która łączy kaniulę igły ze strzykawką (23.05.2014). Pozyskano z: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSME_IMMUN_DHPC_FINAL_follow_up_26_05_14.pdf, dostęp z 19.05.2022

¹²³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (2018). Obecność naturalnego lateksu kauczukowego (NRL: natural rubber latex) w osłonce igły dla ampułko-strzykawki z umocowaną na stałe igłą w szczepionkach Encepur K i Encepur Adults. Pozyskano z: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCPL_Encepur.pdf, dostęp z 19.05.2022

2-3 dni po szczepieniu oraz jeden przypadek odczynu miejscowego w połączeniu z wystąpieniem objawów grypopodobnych w ciągu 12 godzin po szczepieniu. W populacji 125 dzieci badacze odnotowali jedno działanie niepożądane w postaci miejscowego odczynu poszczepiennego. Autorzy publikacji podkreślili, że wszystkie przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem szczepionki zostały sklasyfikowane jako niegroźne oraz zostały zgłoszone do producenta w celu uwzględnienia w ChPL.

ChPL produktów leczniczych dostępnych w Polsce

Encepur K/Encepur Adults

Poniżej przedstawiono zawarte w ChPL działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 15).

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Encepur K oraz Encepur Adults)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość ¹	Działania niepożądane	
		Encepur K	Encepur Adults
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy u dzieci w wieku 3. lat i starszych, senność u dzieci w wieku <3 lat	Ból głowy
Zaburzenia pracy żołądka i jelit	Często	Nudności	Nudności
	Niezbyt często	–	Wymioty
	Rzadko	Wymioty, biegunka	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	–	Ból mięśni
	Często	Ból mięśni, ból stawów	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka (>38°C) u dzieci w wieku 1-2 lat	Ból w miejscu wstrzyknięcia, ogólne osłabienie
	Często	Gorączka (>38°C) u dzieci w wieku 3-11 lat, choroba grypopochodna ² , zaczerwienienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, ogólne osłabienie, senność (apatia)	Gorączka (>38°C), zaczerwienienie w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, choroba grypopochodna

¹ Częstość występowania zgodnie z konwencją CIOMS III: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).

² Choroba grypopodobna (w tym nadmierne pocenie się, dreszcze i gorączka) może wystąpić często, szczególnie po pierwszym podaniu szczepionki. Zazwyczaj ustępuje ona w ciągu 72 godzin.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Encepur K oraz Encepur Adults

Ponadto producent wskazuje, że choroba grypopodobna (w tym nadmierne pocenie się, dreszcze i gorączka) może wystąpić często, szczególnie po pierwszym podaniu szczepionki. Zazwyczaj ustępuje ona w ciągu 72 godzin.

Poniżej przedstawiono zawarte w ChPL działania niepożądane zgłaszane podczas nadzoru po wprowadzeniu szczepionek do obrotu (Tabela 16).

Tabela 16. Działania niepożądane zgłaszane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu (Encepur K oraz Encepur Adults)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje (drętwienie, mrowienie), omdlenie Zawroty głowy, stan przedomdleniowy – Encepur Adults Drgawki gorączkowe – Encepur K
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka – Encepur Adults
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból stawów ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ziarniniak w miejscu podania ³ Uczucie zmęczenia, uczucie osłabienia (astenia) – Encepur Adults

¹ Reakcje alergiczne, takie jak: uogólniona pokrzywka, rumień wysiękowy wielopostaciowy, obrzęk błon śluzowych, świsł oddechowy, duszność, skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia krwi oraz przemijająca trombocytopenia mogą mieć ciężki przebieg w niektórych przypadkach. Nadwrażliwość może niekiedy przebiegać w postaci zaburzeń układu krążenia z możliwymi towarzyszącymi, przemijającymi, niespecyficznymi zaburzeniami widzenia.

² Bóle mięśni i stawów zlokalizowane w okolicy szyi, które mogą być objawem podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych (odczyn oponowy, ang. *meningism*). Objawy te występują bardzo rzadko i zanikają całkowicie w ciągu kilku dni.

³ Sporadycznie zgłaszano wystąpienie ziarniniaka w miejscu podania, niekiedy z nagromadzeniem płynu surowiczego.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Encepur K oraz Encepur Adults

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior/ FSME-IMMUN 0,5 ml

Producent wskazuje, że częstość występowania ogólnych działań niepożądanych, obserwowanych po podaniu drugiej i trzeciej dawki szczepionki FSME-IMMUN 0,25 ml Junior, była niższa niż po podaniu pierwszej dawki. Częstość występowania działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia natomiast po podaniu pierwszej, drugiej, jak i trzeciej dawki szczepionki była porównywalna.

Poniżej przedstawiono zawarte w ChPL działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 17).

Tabela 17. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (FSME-IMMUN 0,25 ml Junior oraz FSME-IMMUN 0,5 ml)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100-do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
FSME-IMMUN 0,25 ml Junior				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Limfadenopatia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt		
Zaburzenia psychiczne		Niepokój ¹ , zaburzenia snu		

Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Zaburzenia czucia, zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty	Ból brzucha	Biegunka, niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni	Ból stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ² np. ból w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka ³ , zmęczenie, złe samopoczucie ⁴ , reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: obrzęk, stwardnienie, rumień	Dreszcze	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
FSME-IMMUN 0,5 ml				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Limfadenopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy		Senność
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy ⁵
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	Wymioty	Biegunka, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, ból stawów		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia np. ból w miejscu wstrzyknięcia	Złe samopoczucie, zmęczenie	Gorączka, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak: rumień, stwardnienie, obrzęk, świąd, drętwienie, uczucie ciepła
¹ Częstość jest oszacowana na podstawie danych uzyskany u dzieci w wieku 1-5 lat. ² U pacjenta mogło wystąpić więcej niż jedno zdarzenie. ³ Gorączka występuje częściej u dzieci młodszych niż u starszych (tj.: odpowiednio – bardzo często do często). Odsetek występowania gorączki po drugiej i trzeciej dawce szczepionki i jest ogólnie niższy niż po pierwszej dawce. ⁴ Częstość jest oszacowana na podstawie danych uzyskanych u dzieci w wieku 6-15 lat. ⁵ Częstość występowania zawrotów głowy jest określona na podstawie danych zebranych po pierwszym szczepieniu (n=3512). Nie zgłaszano występowania zawrotów głowy po drugim lub trzecim szczepieniu.				

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL FSME-IMMUN 0,25 ml Junior oraz FSME-IMMUN 0,5 ml

Poniżej przedstawiono zawarte w ChPL działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionek do obrotu (Tabela 18).

Tabela 18. Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktów leczniczych do obrotu (FSME-IMMUN 0,25 ml Junior oraz FSME-IMMUN 0,5 ml)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania* Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	
	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior	FSME-IMMUN 0,5 ml
Zakażenia i narażenia pasożytnicze		Opryszczka (występuje u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na wirus)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	Przyspieszenie lub zaostrzenie zaburzeń autoimmunologicznych (np. stwardnienie rozsiane), reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Zapalenie mózgu, drgawki (w tym gorączkowe), odczyn oponowy, polineuropatia, zaburzenia ruchu (niedowład połowiczy/ porażenie połowicze twarzy, porażenie/niedowład, zapalenie nerwu), zespół Guillaina-Barrégo	Choroby demielinizacyjne (ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie rdzenia, poprzeczne zapalenie rdzenia), zapalenie mózgu, drgawki, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, odczyn oponowy, zaburzenia czucia i ruchu (niedowład połowiczy/porażenie połowicze twarzy, porażenie/ niedowład, zapalenie nerwu, niedoczulica, parestezja), nerwoból, zapalenie nerwu wzrokowego, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, światłowstręt, ból oka	Zaburzenia widzenia, światłowstręt, ból oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Szumy uszne
Zaburzenia serca		Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszności	Duszności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (rumieniowa, grudkowo-plamista, pęcherzykowa), rumień, świąd, nadmierne pocenie	Pokrzywka, wysypka (rumieniowata, grudkowo-plamista), świąd, zapalenie skóry, rumień, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból karku, sztywność mięśniowo-szkieletowa (włączając sztywność karku), ból kończyn	Ból pleców, obrzęk stawów, ból karku, sztywność mięśniowo-szkieletowa (włączając sztywność karku), ból w kończynie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia chodu, objawy grypopodobne, osłabienie, obrzęk	Zaburzenia chodu, dreszcze, objawy grypopodobne, osłabienie, obrzęk, zaburzenia ruchomości stawu takie jak ból stawu, guzek i zapalenie
* Górny zakres 95% przedziału ufności dla częstości występowania działania niepożądanego jest obliczany jako 3/n, gdzie n jest liczbą uczestników włączonych do wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem FSME-IMMUN 0,25 ml Junior lub FSME-IMMUN 0,5 ml. Dlatego częstość obliczona jako „rzadka” przedstawia maksymalną, teoretyczną częstość występowania tych działań niepożądanych.		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL FSME-IMMUN 0,25 ml Junior oraz FSME-IMMUN 0,5 ml

Ponadto ChPL produktów FSME-IMMUN wskazują, że zgodnie z wynikami małego badania porównawczego oceniającego odpowiedź immunologiczną po domięśniowym i podskórnym podaniu

FSME-IMMUN zdrowym, dorosłym osobom wykazano, że podanie podskórne powoduje większą reaktywność miejscową, szczególnie u kobiet. Brak jest danych dotyczących dzieci.

Komunikaty bezpieczeństwa

W przypadku komunikatu obejmującego wyciek w szczepionki FSME-IMMUN, częstość zgłaszania takiego wycieku była bardzo rzadka (<1/10 000 dawek w obrocie). Producent jednak zaznacza, że wyciek obserwowany podczas podawania szczepionki mógł spowodować możliwe zmniejszenie dawki szczepionki, prowadząc do nieuzyskania właściwej ochrony przed KZM, szybszego spadku odporności lub w najgorszym przypadku – do ciężkiego kleszczowego zapalenia mózgu z powodu niepowodzenia szczepienia.

Komunikat dotyczący obecności naturalnego lateksu kauczukowego w szczepionkach Encepur K i Encepur Adults odnosi się do potencjalnego ryzyka związanego z bezpieczeństwem pacjenta i personelu medycznego, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji anafilaktycznych u osób z nadwrażliwością na lateks. Komunikat został opublikowany w związku z brakiem informacji o obecności tej substancji w osłonce igły.

Tabela 19. Metodologia badań odnoszących się do bezpieczeństwa interwencji

Badanie	Metodyka	PICO
Aerssens 2016¹²⁴ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Robert Koch Institute</i>	Rodzaj publikacji: badanie jednoramienne. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Opis badania: każdy uczestnik został poddany ankiecie ewaluacyjnej odnoszącej się do podróży zagranicznych, obecnych alergii oraz przyjmowanych leków. Od każdego uczestnika pobrano próbkę krwi w celu badań serologicznych 21-28 dni po zaszczepieniu dawką przypominającą. Oceny odpowiedzi serologicznej i geometrycznego miana stężeń dokonano przy wykorzystaniu testu ELISA oraz testu neutralizacji. Cele badań: ocena odpowiedzi immunologicznej w sytuacji podania dawki przypominającej szczepionki przeciwko KZM, osobom podróżującym po terenach nieendemicznego występowania tej jednostki chorobowej, które zrealizowały pełen schemat szczepień co najmniej 5 lat temu. Okres obserwacji: nie określono Kraj pochodzenia badania: Belgia	Populacja: - wojskowi armii belgijskiej, którzy na przestrzeni co najmniej ostatnich 5 lat zostali zaszczepieni przeciwko KZM pełnym pierwotnym schematem (3 dawki), bez dawek przypominających. <u>Liczebność populacji:</u> 88 Interwencja: - dawka przypominająca z zastosowaniem szczepionki FSME-IMMUN. Komparator: - brak. Punkty końcowe: - działania niepożądane.
Beran 2014¹²⁵ <u>Źródło finansowania:</u> <i>Novartis Vaccines</i>	Rodzaj publikacji: jednoramienne badanie IV fazy. Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Opis badania: pacjenci przyjmujący szczepionkę w ramach badania byli obserwowani przez 30 min od wykonania szczepienia. Następnie każdy uczestnik otrzymywał kartę do zapisywania zdarzeń niepożądanych przez 4 dni od szczepienia. Każdy z pacjentów był również proszony	Populacja: - osoby w wieku od 15 do 60 lat zakwalifikowani wcześniej do badania porównującego różne schematy szczepień pierwotnych szczepionką Encepur. <u>Liczebność populacji:</u> 278 Interwencja: - szczepienie przeciw KZM (Encepur) dawką przypominającą 3 lata po szczepieniu podstawowym w schemacie:

¹²⁴ Aerssens A., Cochez C., Niedrig M. et al. (2016). Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination. J. Travel. Med. 23(2): 1-3

¹²⁵ Beran J., Xie F., Zent O. (2014). Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. Vaccine. 32: 4275-4280

Badanie	Metodyka	PICO
	o obserwację zdarzeń niepożądanych przez 21 dni od przyjęcia szczepionki. Cel badania: ocena długotrwałego utrzymywania się przeciwciał przeciwko KZM u dorosłych i młodzieży po pierwszej dawce przypominającej szczepionki Encepur. Okres obserwacji: 09.2006 r. do 11.2011 r. Kraj pochodzenia badania: Czechy	• szybkim – dawki w dniach 0, 7 i 21, • konwencjonalnym – dawki w dniach 0, 28 i 300, • zmodyfikowanym konwencjonalnym – dawki w dniach 0, 21 i 300, • konwencjonalnym przyspieszonym – dawki w dniach 0, 14 i 300. Komparator: • brak. Punkty końcowe: • miejscowe lub ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane przez 30 min od podania szczepionki, • miejscowe lub ogólnoustrojowe zdarzenie niepożądane przez 4 dni od podania szczepionki, • zdarzenie niepożądane przez 21 dni od podania szczepionki.
Schosser 2014¹²⁶ <u>Źródło finansowania:</u> Baxter	Rodzaj publikacji: prospektywne, otwarte i wieloośrodkowe badanie porejestracyjne (IV fazy). Klasyfikacja AOTMiT: IID Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Opis badania: dane użyte do analizy skuteczności szczepionki obejmowały analizę próbek krwi, badanych pod kątem obecności przeciwciał IgG przeciwko KZM, przy wykorzystaniu testu immunoenzymatycznego Elisa (Enzygnost® Anti-FSME-Virus, Dade Behring, Niemcy): • progiem diagnostycznym wskazującym na przypuszczalną seroprotekcję przyjęto próg ≥ 25 U/ml, • dla stężenia przeciwciał przeciwko KZM poniżej 10 U/ml w analizie statystycznej przyjęto wartość 9,99.	Populacja: • zdrowi pacjenci w wieku ≥ 6 lat z nieregularną historią szczepień przeciwko KZM. <u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 6 lat, • historia przynajmniej jednego szczepienia p/KZM, • w pełni udokumentowana na piśmie historia szczepień (np. karta szczepień, dokumentacja pacjenta itp.), • dalsze szczepienie p/KZM było medycznie wskazane (ryzyko narażenia jako podróżnik lub mieszkaniec obszaru endemicznego), • historia szczepień p/KZM była nieregularna,

¹²⁶ Schosser R., Reichert A., Mansmann U. et al. (2014). Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. *Vaccine*. 32(20): 2375-2381

Badanie	Metodyka	PICO
	Dla przypuszczalnych wskaźników seroprotekcji zastosowano oszacowania punktowe i przedziałowe (95%CI), przy zastosowaniu średniej $\pm$ SD lub mediany $\pm$ kwantyle. Wygenerowano wykresy dla średnich geometrycznych stężeń (GMC) (95%CI) i odwróconego skumulowanego rozkładu normalnego (RCD, ang. <i>reverse cumulative distribution</i>). Cel badania: stworzenie wystarczająco wiarygodnej bazy danych w celu uzyskania praktycznych zaleceń dotyczących kontynuowania szczepień FSME-IMMUN u osób z nieregularną historią szczepień przeciw KZM. Okres obserwacji: 01.05.2005-31.12.2006 r. Kraj pochodzenia badania: Niemcy.	- uzyskanie pisemnej zgody badanego; w przypadku uczestników <18 r.ż. uzyskanie zgody opiekuna na udział w badaniu i elektroniczne przetwarzanie danych uczestnika. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - historia zakażenia KZM, - historia zakażenia lub szczepienia przeciwko innym flawiwirusom zdolnym do wywoływania przeciwciał o reakcji krzyżowej (gorączka zachodniego Nilu, gorączka denga, japońskie zapalenie mózgu, żółta gorączka, zapalenie mózgu St. Louis, zapalenie wątroby typu C i G), - ugryzienie przez kleszcza w ciągu ostatnich 4 tygodni, - podanie immunoglobulin w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - terapia immunosupresyjna w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - defekty immunologiczne lub niedobory odporności, - choroba nowotworowa, autoimmunologiczna lub przewlekła choroba zapalna. <u>Liczebność populacji:</u> 1 240 (1 115 dorosłych i 125 dzieci) Interwencja: - szczepienie wychytujące (ang. <i>catch-up</i>) p/KZM u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 6 do <16 lat (FSME-IMMUN Junior 0,25 ml) oraz u osób w wieku >16 r.ż. (FSME-IMMUN 0,5 ml). Komparator: - ukończenie pełnego schematu szczepień p/KZM. Punkty końcowe: - bezpieczeństwo: - wystąpienie działań niepożądanych.

6.3.3. Przegląd analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły następujące dowody wtórne:

- 2 analizy ekonomiczne z wykorzystaniem modelu Markowa (Shedrawy 2018, Smit 2012), odnoszące się do efektywności kosztowej realizacji programów szczepień ochronnych przeciwko KZM;
- 1 analiza ekonomiczną z wykorzystaniem modelu Markowa (Mihajlović 2019.), odnosząca się do efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych nacelowanych na choroby odkleszczowe.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań.

Efektywność kosztowa wdrożenia szczepień ochronnych nacelowanych na choroby odkleszczowe

W ramach publikacji Mihajlović 2019¹²⁷, autorzy podjęli próbę oszacowania efektywności kosztowej szczepień ochronnych nacelowanych na choroby odkleszczowe. Interwencje w tym zakresie dotyczyły procesu immunizacji na dwie, kluczowe jednostki chorobowe transmitowane przez kleszcze – kleszczowe zapalenie mózgu oraz boreliozę z Lyme. Docelowo w publikacji nie dokonano wyszczególnienia wyników dla szczepień KZM. Do procesu wyliczenia wskaźników efektywności kosztowej zastosowano model Markowa, zakładający wykorzystanie aktualnych i rzeczywistych danych kosztowych pochodzących ze Słowenii. Model wykluczał uwzględnienie w analizach wszelkich indywidualnych działań profilaktycznych stosowanych przez uczestników. Populację docelową predykcyjnego modelowania stanowiły osoby między 18 a 81 r.ż., zamieszkujące terytorium Słowenii, kwalifikujące się do szczepień przeciwko wskazanym jednostkom chorobowym. Autorzy nie wskazują ujednoliconego progu opłacalności dla uzyskiwanych wartości wskaźnika ICER. Jednakże w zakresie dyskusji, autorzy wymieniają kilka kluczowych progów opłacalności stosowanych w innych krajach. W przypadku szczepień przeciwko boreliozie, obecnie nie istnieją żadne bezpieczne i skuteczne preparaty. Jednakże, obecnie dwa inne preparaty, nacelowane na boreliozę z lyme, znajdują się na wczesnym etapie badań. W efekcie, jednoczesne szczepienia przeciwko KZM i boreliozie, pozostają w granicach teoretycznych szacunków. Zgodnie z informacjami, próg opłacalności dla Słowenii mieści się między €15 000 a €61 000/QALY. Poniżej zawarto kluczowe informacje nt. efektywności kosztowej omawianej interwencji (Tabela 20).

Tabela 20. Efektywność kosztowa realizacji szczepień ochronnych nacelowanych na kleszczowe zapalenie mózgu oraz boreliozę z Lyme

Punkt końcowy	Wartość dla punktu końcowego
Koszt szczepienia na osobę	€95,10
Efektywność kosztowa prowadzenia szczepień przy cenie szczepionki wynoszącej €55,71	€52 500/QALY
Efektywność kosztowa prowadzenia szczepień przy cenie szczepionki wynoszącej €24,66	€17 500/QALY
Efektywność kosztowa prowadzenia szczepień w wymiarze 18 dawek przez cały okres trwania życia pacjenta	€46 061-246 465/QALY
Efektywność kosztowa realizacji szczepień co 5 lat	€163 117/QALY
Efektywność kosztowa realizacji szczepień co 10 lat	€85 250/QALY
Efektywność kosztowa prowadzenia szczepień w wymiarze 3 dawek przez cały okres trwania życia pacjenta	€75 921/QALY

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Mihajlović 2019

Zgodnie z zaprezentowanymi danymi, jednoczesne szczepienia ochronne przeciwko KZM oraz boreliozie z Lyme mogą okazać się efektywne kosztowo jedynie w przypadku ustalenia ceny szczepionki nie wyższej niż €55,71 za dawkę. Autorzy wskazują także, iż najkorzystniejsza cena szczepionki, wynosząca €24,66, determinuje wykształcenie się efektywności kosztowej na poziomie ICER=€17 500/QALY. Zawarte informacje wskazują także, że w większości przypadków, realizowanie szczepień w dłuższych odstępach czasowych może okazać się nieefektywne kosztowo. Dotyczy to także schematu szczepień obejmującego długotrwale aplikowanie szczepionek w liczbie 18 dawek przez cały okres trwania życia pacjenta. ICER w tym przypadku

¹²⁷ Mihajlović J., Hovius J. W. R., Sprong H. et al. (2019). Cost-effectiveness of a potential anti-tick vaccine with combined protection against Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Slovenia. *Ticks. Tick. Borne. Dis.* 10: 63-71

nie przyjmuje stałej wartości, wobec czego istnieje ryzyko braku efektywności kosztowej takich działań. Autorzy w swojej dyskusji zaznaczają także, że realizowanie szczepień obejmujących dwie jednostki chorobowe transmitowane przez kleszcze, okazuje się być kosztowo efektywną interwencją w niektórych krajach europejskich (Słowacja, Austria, Estonia).

Efektywność kosztowa wdrożenia programów szczepień ochronnych nacelowanych na kleszczowe zapalenie mózgu

W trakcie wyszukiwania odnaleziono także badanie kohortowe Shedrawy 2018¹²⁸, odnoszące się do zagadnienia efektywności kosztowej realizacji szczepień ochronnych wyłącznie przeciwko KZM, finansowanych ze środków publicznych. Szacowanie efektywności kosztowej realizacji omawianej interwencji zostało przeprowadzone na trzech kohortach składających się z osób w wieku 3, 40 oraz 50 lat. Schemat szczepień w tym przypadku obejmował przedziały czasowe, standardowo wskazywane w charakterystyce produktów leczniczych (3 dawkowy schemat lub 4 dawkowy w przypadku osób w wieku 50 lat). W ramach analizy uwzględniono także dawkę przypominającą po 3 latach oraz kolejne aplikacje preparatu co 5 lub 10 lat. W oparciu o utworzone grupy, w celu uzyskania docelowych wartości efektywności kosztowej, autorzy dokonali finalnego szacowania z zastosowaniem modelu Markowa. Przyjęty próg opłacalności w tym przypadku wynosił 50 000 SEK/QALY. Docelowe wartości progów opłacalności, wraz z docelowymi schematami szczepienia zostały zaprezentowano poniżej (Tabela 21).

Tabela 21. Efektywność kosztowa realizacji szczepień przeciwko KZM, finansowanych ze środków publicznych, we wskazanych grupach wiekowych z wykorzystaniem określonych schematów

Schemat szczepień	Populacja docelowa	Uzyskana wartość ICER
3 dawki szczepionki + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowe co 10 lat	Osoby w wieku 3 lat	27 761 SEK/QALY
3 dawki szczepionki + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowe co 5 lat	Osoby w wieku 40 lat	99 527 SEK/QALY
4 dawki szczepionki + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowe co 5 lat	Osoby w wieku 50 lat	169 827 SEK/QALY

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Shedrawy 2018

W ramach powyższej publikacji autorzy dochodzą do wniosku, że kluczową kwestią związaną z uzyskaniem efektywności kosztowej szczepień przeciwko KZM, finansowanych ze środków publicznych, jest skierowanie ich do odpowiedniej grupy wiekowej. Najniższe wartości wskaźnika ICER obserwuje się w przypadku osób w wieku 3 lat. Populacja ta jest jedyną grupą, w której inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej utrzymuje się poniżej przyjętego progu opłacalności. Docelowo uzyskane wartości efektywności kosztowej mogą zostać przełożone na inne kraje europejskie, w których KZM występuje endemicznie oraz koszty leczenia omawianej jednostki chorobowej są zbliżone do tych w Szwecji.

Podobne informacje zaprezentowano w publikacji Smit 2012¹²⁹. Populację docelową omawianego badania stanowiły osoby między 18 a 80 r.ż. Ponownie w celu uzyskania dokładanych danych na temat efektywności kosztowej realizacji szczepień przeciwko KZM, zastosowano predykcyjny model Markowa. Wyniki w tym przypadku odnosiły się do pojedynczego, całociowego cyklu szczepień trwającego 1 rok. Docelowy schemat obejmował 3 dawki szczepionki podawane w 0 dniu, 1-3 oraz 9-12 miesiącu. Schemat ten stanowił standard w zakresie narodowego, centralnie sterowanego programu szczepień przeciwko KZM, realizowanego na terenie Słowenii. Szczepionkami zastosowanymi w omawianym schemacie były Encepur lub FSME-IMMUN. Dodatkowo uwzględniono także dawkę przypominającą po 3 latach od zakończenia pierwotnego schematu oraz jedną, dodatkową dawkę po 5 latach od pierwszej dawki przypominającej. Należy także zaznaczyć, iż dalsze dawki przypominające w przypadku osób powyżej 50 i 60 r.ż., zostały podane po 3 latach od ostatniej dawki przypominającej. W ramach publikacji przyjęto próg opłacalności na poziomie €30 000/QALYG. Kluczowe informacje nt. efektywności kosztowej szczepień przeciwko KZM zawarto poniżej (Tabela 22).

¹²⁸ Shedrawy J., Henriksson M., Hergens M. et al. (2018). Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-borne encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 36(50): 7659-7665

¹²⁹ Smit R. (2012). Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. *Vaccine*. 30: 6301-6306

Tabela 22. Efektywność kosztowa realizacji programów szczepień ochronnych nacelowanych na KZM z wykorzystaniem szczepionek FSME-IMMUN lub Encepur, przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego i perspektywy społecznej

Punkty końcowe	Wartości punktu końcowego dla szczepionki FSME-IMMUN	Wartości punktu końcowego dla szczepionki Encepur
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt całkowity	€49,10	€60,02
Inkrementalny koszt na osobę	€33,23	€44,15
ICER	€15 128/QALY	€20 099/QALY
Perspektywa społeczna		
Koszt całkowity	€51,03	€61,95
Inkrementalny koszt na osobę	-€113,05	-€102,13
ICER	€51 462/QALY	€46 491/QALY

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Smit 2012

W zależności od przyjętej perspektywy, uzyskiwane wartości wskaźnika ICER przyjmują zróżnicowane wartości. W przypadku perspektywy płatnika publicznego, planowana interwencja okazywała się być efektywna kosztowo. Zarówno dla szczepionki Encepur, jak i FSME-IMMUN, uzyskiwane wartości inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej utrzymują się poniżej wyznaczonego progu opłacalności. Sytuacja prezentuje się inaczej w przypadku perspektywy społecznej. Autorzy w tym przypadku zaznaczają, że wykorzystanie omawianych preparatów we wskazanym schemacie szczepień determinuje oszczędność kosztów.

Tabela 23. Metodologia przeglądów systematycznych odnoszących się do efektywności kosztowej interwencji

Badanie	Metodyka	PICO
Badania pierwotne		
Mihajlović 2019¹³⁰ <u>Źródło finansowania:</u> <i>European Union's Seventh Programme for research, technological development and demonstration</i> <i>Slovenian Research Agency</i>	Rodzaj publikacji: analiza ekonomiczna. Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją. Analiza danych: model markowa opierający się o rzeczywiste dane nt. kosztów i użyteczności kosztów pochodzące ze Słowenii. Wykluczono także elementy indywidualnej profilaktyki stosowanej przez pacjentów, z uwagi na możliwe zakłócenia w wyliczeniach. Próg opłacalności wynosił między €15 000 a €61 000/QALY. Cel badania: ocena efektywności kosztowej potencjalnych szczepień, zapewniających jednoczesną immunizację przeciwko KZM oraz boreliozie z Lyme, w Słowenii, będącej krajem endemicznego występowania chorób odkleszczowych. Okres obserwacji: horyzont czasowy wynoszący 64 lata Kraj pochodzenia badania: Słowenia	Populacja: - osoby między 18 a 81 r.ż., zamieszkujące terytorium Słowenii, kwalifikujące się do szczepień przeciwko chorobom odkleszczowym. <u>Liczebność populacji: nie określono.</u> Interwencja: - jednoczesne szczepienia ochronne przeciwko KZM oraz boreliozie z Lyme. Komparator: - brak szczepień. Punkty końcowe: - koszt na pacjenta, - ICER.
Shedrawy 2018¹³¹ <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	Rodzaj publikacji: prospektywne badanie kohortowe. Klasyfikacja AOTMiT: IIIB Analiza danych: analiza oparta na utworzeniu trzech kohort, uwzględniających poszczególne roczniki. Analiza efektywności kosztowej została przeprowadzona w oparciu o model predykcyjny Markowa. Przyjęty próg opłacalności wynosił 50 000 SEK/QALY. Cel badania: ocena efektywności kosztowej realizacji szczepień przeciwko KZM, finansowanych ze środków publicznych, na zasadzie	Populacja: - osoby w wieku 3 lat, kwalifikujące się do udziału w szczepieniach przeciwko KZM. - osoby w wieku 40 lat, kwalifikujące się do udziału w szczepieniach przeciwko KZM. - osoby w wieku 50 lat, kwalifikujące się do udziału w szczepieniach przeciwko KZM. <u>Liczebność populacji: nie określono.</u>

¹³⁰ Mihajlović J., Hovius J. W. R., Sprong H. et al. (2019). Cost-effectiveness of a potential anti-tick vaccine with combined protection against Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Slovenia. *Ticks. Tick. Borne. Dis.* 10: 63-71

¹³¹ Shedrawy J., Henriksson M., Hergens M. et al. (2018). Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-borne encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine.* 36(50): 7659-7665

Badanie	Metodyka	PICO
	centralnie sterowanego programu na terenach endemicznego występowania KZM w Szwecji. Okres obserwacji: nie określono Kraj pochodzenia badania: Szwecja	Interwencja: • szczepienia przeciwko KZM w określonym schemacie: ○ 3 dawki szczepionki + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowa co 10 lat (grupa 3 latków), ○ 3 dawki szczepionki + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowa co 5 lat (grupa 40 latków), ○ 4 dawki szczepionki + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowa co 5 lat (grupa 50 latków). Komparator: • brak szczepień. Punkty końcowe: • ICER.
Smit 2012¹³² <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Rodzaj publikacji: analiza ekonomiczna. Klasyfikacja AOTMiT: publikacja poza klasyfikacją. Analiza danych: analiza oparta na utworzonej, teoretycznej grupie badanej. Analiza efektywności kosztowej została przeprowadzona w oparciu o model predykcyjny Markowa. Przyjęty prób opłacalności wynosił €50 000/QALY. Cel badania: oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) dla szczepień i braku szczepień w ramach narodowego programu immunizacyjnego realizowanego w Słowenii. Okres obserwacji: horyzont czasowy 62 lat Kraj pochodzenia badania: Słowenia	Populacja: • osoby między 18 a 80 r.ż., kwalifikujące się do udziału w programie szczepień, zamieszkałe na terenie Słowenii. <u>Liczebność populacji:</u> nie określono. Interwencja: • szczepienia przeciwko KZM w określonym schemacie 3 dawki szczepionki (0 dzień, 1-3 m, 9-12 m) + 1 dawka przypominająca po 3 latach + dawki dodatkowe po 5 latach, z użyciem szczepionek: ○ Encepur, ○ FSME-IMMUN. Komparator: • brak szczepień.

¹³² Smit R. (2012). Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. Vaccine. 30:6301-6306

Badanie	Metodyka	PICO
		Punkty końcowe: • koszty całkowite, • inkrementalny koszt na osobę, • ICER.

6.4. Ograniczenia analizy klinicznej

<Jeżeli w odnalezionych badaniach określone były ograniczenia należy je opisać>

- Uwzględniono wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim.
- Wyszukiwanie zawężono do publikacji z ostatnich 10 lat (2012-2022).
- Wyszukiwanie, w pierwszej kolejności, zawężono do najwyższych poziomów hierarchii donesień naukowych, tj. metaanaliz, przeglądów systematycznych (badania wtórne) oraz rekomendacji.
- Z uwagi na niedostateczną warstwę dowodową wtórnych donesień naukowych, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie naceLOWANE na pierwotne doniesienia naukowe tj. badania RCT, obserwacyjne.
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych pierwotnych i wtórnych donesień naukowych dotyczyły zróżnicowanej populacji pod względem położenia etnicznego i geograficznego.
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych wtórnych i pierwotnych donesień naukowych cechowały się dużą heterogenicznością (m.in. zróżnicowane metody prezentacji analizowanych danych czy różnice w zakresie stosowanych interwencji).
- Wyszukane publikacje zostały utworzone w powiązaniu z kontekstem kulturowym, ekonomicznym oraz sposobem funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej, który pod różnymi względami może być różny od rozwiązań stosowanych w Polsce.

7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego

<Wskazać warunki realizacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz, opinii ekspertów oraz aktów prawnych>

Tabela 24. Warunki realizacji opracowane na podstawie odnalezionych rekomendacji

Interwencja	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	nie określono.
Wymagania wobec personelu	- edukacja rodzin przez wskazywanie skutecznych fizycznych form ograniczania ryzyka pogryzienia przez owady i żerowania kleszczy – lekarz (CPS 2020), - przekazanie informacji w zakresie zasadności szczepień przed podróżą – lekarz (NICE 2019, CoG 2015, ECDC 2015), - szkolenia dla personelu medycznego (ECDC 2015).
Wymagania sprzętowe	nie określono.

Tabela 25. Warunki realizacji opracowane na podstawie opinii ekspertów

Interwencja	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	- Sala seminaryjna umożliwiająca przeprowadzenie wykładu i dyskusji, alternatywnie zaplecze logistyczne pozwalające na realizację nagrania wykładu do publikacji online [Zal 1, Zal 3]. - Punkt prowadzenia szczepień/gabinet zabiegowy [Zal 1 – Zal 3]. - Gabinet lekarski – kwalifikacja do szczepień [Zal 3].
Wymagania wobec personelu	- Personel medyczny powinien posiadać wiedzę i doświadczenie w zakresie: - profilaktyki, diagnozowania i leczenia chorób przenoszonych przez kleszcze, - prowadzenia szczepień ochronnych, - kompetencji dydaktycznych [Zal1]. - Certyfikat przeszkolenia w wakcynologii – pielęgniarka [Zal 2]. - Przygotowanie merytoryczne – personel medyczny [Zal 3].
Wymagania sprzętowe	Sprzęt multimedialny [Zal 3].

Tabela 26. Warunki realizacji zgodne z rozporządzeniem MZ ws. świadczeń gwarantowanych z ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Interwencja	Warunki realizacji
Wymagania wobec ośrodka	<u>Diagnostyka</u> Dostęp do: - badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych. <u>Badania diagnostyczne – w kierunku wykrycia KZM:</u> - wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBE) IgG (anty-TBE virus IgG), - wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBE) IgM (anty-TBE virus IgM), - wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBE) IgG/ IgM (anty-TBE virus IgG/ IgM). <u>Porada specjalistyczna – choroby zakaźne/choroby zakaźne u dzieci</u> Dostęp do:

	• badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych oraz – w przypadku chorób tropikalnych i pasożytniczych – do badań parazytologicznych, • USG, • RTG.
Wymagania wobec personelu	<u>Porada specjalistyczna – choroby zakaźne/choroby zakaźne u dzieci</u> • lekarz specjalista w dziedzinie chorób zakaźnych albo • lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie chorób zakaźnych, albo • lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie chorób zakaźnych, albo • lekarz specjalista w dziedzinie chorób zakaźnych oraz posiadający co najmniej 5-letnie doświadczenie w pracy w oddziale lub w poradni zgodnych z profilem świadczenia gwarantowanego: ○ lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie chorób wewnętrznych lub specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych – w przypadku porady specjalistycznej chorób zakaźnych, ○ lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie pediatrii lub specjalista w dziedzinie pediatrii. • w przypadku chorób tropikalnych i pasożytniczych – lekarz: ○ specjalista w dziedzinie medycyny morskiej i tropikalnej lub lekarz specjalista w dziedzinie medycyny transportu albo ○ w trakcie specjalizacji w dziedzinie medycyny morskiej i tropikalnej lub medycyny transportu.
Wymagania sprzętowe	<u>Porada specjalistyczna – choroby zakaźne/choroby zakaźne u dzieci</u> W lokalizacji: • zestaw do pobrania materiału zakaźnego do badań.

8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym

<Wskazać wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz oraz opinii ekspertów>

Tabela 27. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w projektach PPZ oraz opiniach Prezesa AOTMiT

Nr opinii Prezesa Agencji	Zaproponowane wskaźniki
5/2021 z dnia 8 lutego 2021 r. Opinia prezesa: warunkowo pozytywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Iloraz liczby osób zaszczepionych w ramach PPZ przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu i liczby osób z populacji docelowej. Wynik wyrażony w procentach. • Liczba osób zaszczepionych przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu w populacji docelowej. • liczba osób, które zachorowały na inwazyjne choroby odkleszczowe. • Liczba zgonów z powodu kleszczowego zapalenia mózgu i inwazyjnych zakażeń odkleszczowych. • Liczba zgód na udział w programie i ich ewentualne zmiany w porównaniu z liczebnością populacji docelowej oraz w odniesieniu do lat poprzednich –zakładany wzrost o 10% w roku 2024. • Liczba osób objętych działaniami edukacyjnymi w programie – minimum 60% osób, które wyraziły zgodę na udział w programie. • Ocena jakości udzielanych świadczeń poprzez weryfikację ankiet wypełnionych przez uczestników programu. • Wzrost wiedzy u minimum 25% uczestników programu (weryfikacja na podstawie ankiety ewaluacyjnej). • Spadek wskaźników zachorowalności na zakażenia odkleszczowe i występowania powikłań z nimi związanymi (m.in. porażenia nerwów, zanik mięśni, uszkodzenie słuchu) u osób z grup ryzyka, zamieszkujących gminę w latach 2021-2024, na podstawie danych z kart chorobowości szpitalnej. • Wskaźniki wystąpienia poszczepiennych działań niepożądanych z powodu szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu – liczba bezwzględna, odsetek przypadków, przyczyny wystąpienia. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Liczba zgód na udział w programie. • Liczba zgłoszeń do programu względem planowanej liczby uczestników, którzy mają zostać objęci szczepieniami. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> • Ankieta udostępniana uczestnikom programu. <u>Ewaluacja programu:</u> • Iloraz liczby osób z grupy ryzyka zaszczepionych w ramach PPZ przeciwko KZM i liczby osób z populacji docelowej. Wynik wyrażony w procentach. • Liczbę osób z grupy ryzyka zaszczepionych w danym roku w ramach PPZ względem populacji ogólnej osób zamieszkujących gminę (wyrażono liczbowo oraz procentowo). • Liczbę osób z grupy ryzyka zaszczepionych w danym roku w ramach PPZ względem populacji zakwalifikowanej do programu (przed kwalifikacją lekarską do szczepienia).
	Wskaźniki przedstawione w opinii prezesa Agencji

	<u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Iloraz liczby osób zaszczepionych w ramach PPZ przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu i liczby osób z populacji docelowej. Wynik wyrażony w procentach. • Liczba osób zaszczepionych przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu w populacji docelowej. • Liczba osób, które zachorowały na inwazyjne choroby odkleszczowe • Liczba zgonów z powodu kleszczowego zapalenia mózgu i inwazyjnych zakażeń odkleszczowych. • Liczba zgód na udział w programie i ich ewentualne zmiany w porównaniu z liczebnością populacji docelowej oraz w odniesieniu do lat poprzednich –zakładany wzrost o 10% w roku 2024. • Liczba osób objętych działaniami edukacyjnymi w programie – minimum 60% osób, które wyraziły zgodę na udział w programie. • Ocena jakości udzielanych świadczeń poprzez weryfikację ankiet wypełnionych przez uczestników programu. • Wzrost wiedzy u minimum 25% uczestników programu (weryfikacja na podstawie ankiety ewaluacyjnej). • Spadek wskaźników zachorowalności na zakażenia odkleszczowe i występowania powikłań z nimi związanymi (m.in. porażenia nerwów, zanik mięśni, uszkodzenie słuchu) u osób z grup ryzyka, zamieszkujących gminę w latach 2021-2024, na podstawie danych z kart chorobowości szpitalnej. • Wskaźniki wystąpienia poszczepiennych działań niepożądanych z powodu szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu-liczba bezwzględna, odsetek przypadków, przyczyny wystąpienia. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> • Ankieta udostępniana uczestnikom programu.
24/2020 z dnia 21 kwietnia 2020 r. Opinia prezesa: negatywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Współczynnik potwierdzonych zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych i zameldowanych na terenie gminy – wieloletni monitoring, • Współczynnik hospitalizacji z powodu powikłań wynikających z zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród dzieci zamieszkałych na terenie gminy – wieloletni monitoring, • Frekwencja na otwartych spotkaniach informacyjnych, liczba rozdyskrebowanych materiałów edukacyjnych <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały 3 dawki szczepionki. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki. • Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. • Przyczyny niezakwalifikowania się osób chętnych do udziału w programie. <u>Ewaluacja programu:</u> • Dane dotyczące zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych na terenie gminy.
	Wskaźniki przedstawione w opinii prezesa Agencji <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Współczynnik potwierdzonych zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych i zameldowanych na terenie gminy – wieloletni monitoring,

	• Współczynnik hospitalizacji z powodu powikłań wynikających z zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród dzieci zamieszkałych na terenie gminy – wieloletni monitoring, • Frekwencja na otwartych spotkaniach informacyjnych, liczba rozdyskrebowanych materiałów edukacyjnych. <u>Ewaluacja programu:</u> • Dane dotyczące zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych na terenie gminy.
6/2020 z dnia 13 lutego 2020 r. Opinia prezesa: warunkowo pozytywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Współczynnik potwierdzonych zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych na terenie gminy - wieloletni monitoring. • Współczynnik hospitalizacji z powodu powikłań wynikających z zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych na terenie gminy – wieloletni monitoring. • Liczba osób włączonych do programu w stosunku do pierwotnych założeń – 70% populacji docelowej. • Frekwencja na otwartych spotkaniach informacyjnych, liczba rozdyskrebowanych materiałów edukacyjnych. • Wyniki testu wiedzy, przeprowadzanego przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu spotkań edukacyjnych. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały 3 dawki szczepionki. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki. • Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. • Przyczyny niezakwalifikowania się osób chętnych do udziału w programie. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> • Realizator wyznaczy osobę do monitorowania świadczeń oferowanych w ramach programu. • Ankieta satysfakcji oraz możliwość zgłaszania uwag do organizatora programu. <u>Ewaluacja programu:</u> • Analiza danych pochodzących z regionalnych meldunków epidemiologicznych dot. zapadalności na KZM wśród grup zawodowych wysokiego ryzyka oraz historii hospitalizacji z powodu KZM.
	Wskaźniki przedstawione w opinii prezesa Agencji <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Współczynnik potwierdzonych zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych na terenie gminy - wieloletni monitoring. • Współczynnik hospitalizacji z powodu powikłań wynikających z zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród osób zamieszkałych na terenie gminy – wieloletni monitoring. • Liczba osób włączonych do programu w stosunku do pierwotnych założeń – 70% populacji docelowej. • Frekwencja na otwartych spotkaniach informacyjnych, liczba rozdyskrebowanych materiałów edukacyjnych. • Wyniki testu wiedzy, przeprowadzanego przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu spotkań edukacyjnych.

	<u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały 3 dawki szczepionki. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki. • Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> • Realizator wyznaczy osobę do monitorowania świadczeń oferowanych w ramach programu. • Ankieta satysfakcji oraz możliwość zgłaszania uwag do organizatora programu. <u>Ewaluacja programu:</u> • Analiza danych pochodzących z regionalnych meldunków epidemiologicznych dot. zapadalności na KZM wśród grup zawodowych wysokiego ryzyka oraz historii hospitalizacji z powodu KZM.
161/2019 z dnia 14 listopada 2019 r. Opinia prezesa: warunkowo pozytywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Liczba osób objętych programem szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu. • Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia zgodnie z przyjętymi kryteriami. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały I, II, III dawkę szczepionki. • Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. • Liczba osób, które nie zgłosiły się na szczepienie. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> • Realizator wyznaczy osobę do monitorowania świadczeń oferowanych w ramach programu. • Ankieta satysfakcji oraz możliwość zgłaszania uwag do organizatora programu. <u>Ewaluacja:</u> • Prowadzenie wieloletnich obserwacji zachorowań na KZM w gminie.
	Wskaźniki przedstawione w opinii prezesa Agencji <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Liczba osób objętych programem szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu. • Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia zgodnie z przyjętymi kryteriami. • Liczba osób objętych programem, które otrzymały I, II, III dawkę szczepionki. • Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. • Liczba osób, które nie zgłosiły się na szczepienie. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> • Realizator wyznaczy osobę do monitorowania świadczeń oferowanych w ramach programu. • Ankieta satysfakcji oraz możliwość zgłaszania uwag do organizatora programu.

	<u>Ewaluacja:</u> • Prowadzenie wieloletnich obserwacji zachorowań na KZM w gminie.
83/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Opinia prezesa: warunkowo pozytywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> • Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme w województwie ogółem i według powiatów. • Współczynnik zachorowalności na boreliozę z Lyme w województwie ogółem i według powiatów. • Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie ogółem i według powiatów. • Współczynnik zachorowalności na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie ogółem i według powiatów. • Liczba zachorowań na boreliozę uznanych za chorobę zawodową w sekcji rolnictwo, leśnictwo, łowiectwo, rybactwo w województwie i według powiatów. • Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu uznanych za chorobę zawodową w sekcji rolnictwo, leśnictwo, łowiectwo, rybactwo w województwie i według powiatów. • Liczba włączonych do Programu osób pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa, które podniosły poziom wiedzy na temat możliwości zapobiegania pokłuciem przez kleszcza. • Liczba włączonych do Programu osób pracujących w sektorze rolnictwa, leśnictwa, łowiectwa i rybactwa, turystyki, które podniosły poziom wiedzy na temat chorób przenoszonych przez kleszcze. • Wskaźnik pokrycia Programem populacji osób pracujących w sektorze rolnictwa, leśnictwa, łowiectwa, rybactwa i turystyki w województwie. • Liczba przeszkolonych w ramach Programu pracowników sektora podstawowej opieki zdrowotnej i służb medycyny pracy w województwie podlaskim, którzy podnieśli poziom wiedzy z zakresu zagrożenia występowania boreliozy z Lyme i kleszczowego zapalenia mózgu. • Liczba podmiotów gospodarczych sektora rolnictwa, łowiectwa i rybactwa, które rozpoczęły współpracę z podmiotem sektora podstawowej opieki zdrowotnej włączonym do realizacji założeń Programu. • Wskaźnik wyszczepialności populacji województwa szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. • Wskaźnik wyszczepialności populacji osób włączonych do Programu pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu w poszczególnych powiatach województwa. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> • Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme w województwie. • Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme w powiatach województwa. • Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie. • Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w powiatach województwa. • Liczba ludności w województwie. • Liczba ludności w powiatach województwa. • Liczba włączonych do Programu osób pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa w województwie. • Liczba włączonych do Programu osób pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa w powiatach województwa.

	- Poziom wiedzy włączonych do Programu osób pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa poziomu wiedzy na temat możliwości zapobiegania pokłuciom przez kleszcza. - Poziom wiedzy włączonych do Programu osób pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa poziomu wiedzy na temat chorób przenoszonych przez kleszcze. - Poziom wiedzy z zakresu zagrożenia występowania boreliozy z Lyme i kleszczowego zapalenia mózgu przeszkolonych w ramach Programu pracowników sektora podstawowej opieki zdrowotnej i służb medycyny pracy w województwie. - Liczba podmiotów sektora podstawowej opieki zdrowotnej zaangażowanych do realizacji założeń Programu. - Liczba podmiotów gospodarczych sektora rolnictwa, łowiectwa i rybactwa w województwie włączonych do Programu. - Liczba wykonanych szczepień populacji województwa szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. - Liczba wykonanych szczepień populacji osób włączonych do Programu pracujących w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu w poszczególnych powiatach województwa. - Liczba osób zatrudnionych w sektorze rolnictwa, łowiectwa i rybactwa w województwie i w powiatach. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> - Analiza kompletności dokumentacji Programu w tym dokumentacji medycznej. <u>Ewaluacja programu:</u> - Zgodność z miernikami efektywności.
43/2018 z dnia 29 marca 2018 r. Opinia prezesa: warunkowo pozytywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> - Liczba osób zaszczepionych w ramach programu. - Odsetek osób zaszczepionych w populacji objętej programem. - Liczba zachorowań i hospitalizacji wśród rolników i ich rodzin, zamieszkałych na terenie powiatu – wieloletni monitoring. - Frekwencja na otwartych spotkaniach informacyjnych, liczba rozdyskrebowanych materiałów edukacyjnych. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> - Lista osób zaszczepionych. - Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia. - Liczba osób objętych programem, które otrzymały trzy dawki szczepionki. - Liczba osób objętych programem, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki. - Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> - Analiza wyników ankiety satysfakcji oraz uwag uczestników. <u>Ewaluacja programu:</u> - Dane dotyczące zapadalności na KZM wśród grup zawodowych wysokiego ryzyka.
	Wskaźniki przedstawione w opinii prezesa Agencji <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> Liczba zachorowań i hospitalizacji wśród rolników i ich rodzin, zamieszkałych na terenie powiatu – wieloletni monitoring.

76/2017 z dnia 28 kwietnia 2017 r. Opinia prezesa: warunkowo pozytywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> - Liczba osób zaszczepionych w ramach programu. - Liczba osób uodpornionych na kleszczowe zapalenie mózgu. - Odsetek osób zaszczepionych w populacji objętej programem. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> - Populacja osób kwalifikujących się do szczepienia. - Liczba osób objętych programem, które otrzymały III dawki szczepionki. - Liczba osób objętych programem, które otrzymały I lub II dawki szczepionki. - Liczba osób, które nie zostały zaszczepione z powodu przeciwwskazań lekarskich. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> - Organizator wyznaczy osobę odpowiedzialną za stały monitoring jakości świadczeń w programie. - Zgłaszanie uwag przez uczestników programu. <u>Ewaluacja:</u> - Prowadzenie wieloletnich obserwacji zachorowań na KZM w gminie.
182/2017 z dnia 8 sierpnia 2017 r. Opinia prezesa: negatywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> - Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme w województwie ogółem. - Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie ogółem. - Liczba obecnych na szkoleniach edukacyjnych włączonych do programu osób w podniesieniu poziomu wiedzy na temat możliwości zapobiegania pokłuciem przez kleszcza. - Liczba obecnych na szkoleniach edukacyjnych włączonych do programu osób w podniesieniu poziomu wiedzy na temat chorób przenoszonych przez kleszcze. - Wskaźnik wyszczepialności wytypowanej populacji szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. - Wskaźnik wyszczepialności (zakup szczepionek poza programem na terenie gminy) populacji osób włączonych do programu edukacyjnego szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> - Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme na terenie województwa. - Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme na terenie powiatu z gminą. - Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie. - Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w powiatach z gminą. - Liczba wykonanych szczepień populacji szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. - Liczba osób obecnych na szkoleniach edukacyjnych. - Ilość ankiet wypełnionych u realizatora programu. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> - Kontrola dokumentacji programu w tym dokumentacji medycznej. <u>Ewaluacja programu:</u> - Zgodność z miernikami efektywności.

147/2017 z dnia 14 lipca 2017 r. Opinia prezesa: negatywna	Wskaźniki przedstawione w projektach PPZ <u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u> - Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme w województwie ogółem. - Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie ogółem. - Liczba obecnych na szkoleniach edukacyjnych włączonych do programu osób w podniesieniu poziomu wiedzy na temat możliwości zapobiegania pokłuciem przez kleszcza. - Liczba obecnych na szkoleniach edukacyjnych włączonych do programu osób w podniesieniu poziomu wiedzy na temat chorób przenoszonych przez kleszcze. - Wskaźnik wyszczepialności wytypowanej populacji szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. - Wskaźnik wyszczepialności (zakup szczepionek poza programem na terenie gminy) populacji osób włączonych do programu edukacyjnego szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. <u>Ocena zgłaszalności do programu:</u> - Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme na terenie województwa. - Liczba zachorowań na boreliozę z Lyme na terenie powiatu z gminą. - Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w województwie. - Liczba zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w powiatach z gminą. - Liczba wykonanych szczepień populacji szczepionką przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. - Liczba osób obecnych na szkoleniach edukacyjnych. - Ilość ankiet wypełnionych u realizatora programu. <u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u> - Kontrola dokumentacji programu w tym dokumentacji medycznej. <u>Ewaluacja programu:</u> - Zgodność z miernikami efektywności.
--	---

Tabela 28. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w opiniach ekspertów

Opinia eksperta	Zaproponowane wskaźniki
dr hab. n. med. Tomasz Smiatcz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych dla woj. pomorskiego [Za1 1]	- Liczba uczestników programu. - Liczba rozpoczętych i zakończonych szczepień przeciwko KZM. - Liczba udzielonych konsultacji specjalistycznych w zakresie realizacji szczepień u osób w immunosupresji.
dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych dla woj. mazowieckiego [Za1 2]	- Wskaźnik zachorowań na KZM na danym terenie (województwo, powiat, gmina) przed i po wprowadzeniu szczepień. - Spadek liczby zapaleń mózgu wywołanych przez infekcję KZM w stosunku do wszystkich zgłoszonych przypadków neuroinfekcji wirusowych – w kraju i poszczególnych regionach.
prof. dr hab. n. med. Joanna Zajkowska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii [Za1 3]	- Dane ankietowe dotyczące wiedzy i świadomości o KZM. - Zwiększenie odsetka osób szczepionych. - Odsetek dodatnich wyników serologicznych.

9. Uzasadnienie dla modelowego rozwiązania

Mając na uwadze dostępne rekomendacje, doniesienia naukowe, obowiązujące rozporządzenia oraz opinie ekspertów klinicznych na temat kleszczowego zapalenia mózgu, szablony program polityki zdrowotnej powinien w głównej mierze skupiać się na szczepieniach ochronnych p/KZM oraz edukacji z zakresu metod zapobiegawczych i środków ochrony przed kleszczami. Rekomendacje zgodnie wskazują na zasadność prowadzenia działań profilaktycznych w ww. zakresie.

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) (ICD-10: A84) jest chorobą odzwierzęcą, wywoływaną przez zakażenie wirusem środkowoeuropejskiego zapalenia mózgu z rodziny *Flaviviridae*. Obraz kliniczny charakteryzuje się aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu (Szczekliki 2021). Do zakażenia wirusem KZM dochodzi zazwyczaj na skutek ugryzienia przez zakażonego kleszcza, rzadziej natomiast poprzez drogę pokarmową w wyniku spożycia niepasteryzowanego mleka pochodzącego od zakażonych zwierząt. Jako główny czynnik ryzyka wystąpienia KZM wskazuje się długotrwałe przebywanie lub praca na obszarach leśnych (Szczekliki 2021).

Dane epidemiologiczne świadczą o konieczności realizacji populacyjnych działań profilaktycznych z zakresu kleszczowego zapalenia mózgu szczególnie w województwach podlaskim i warmińsko-mazurskim. W roku 2020 w Polsce odnotowano łącznie 158 przypadków KZM. Zachorowalność dla całego kraju wyniosła w danym roku 0,41/100 tys. Najwyższe wartości zapadalności odnotowano w województwach podlaskim (6,63/100 tys.) oraz warmińsko-mazurskim (2,11/100 tys.). W przypadku pozostałych województw, zapadalność utrzymuje się na skrajnie niskim poziomie (poniżej 1/100 tys.) (NIZP PZH-PIB 2021a). Warto zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi NIZP PZH-PIB, w ostatnich latach doszło do wydłużenia okresu zwiększonej zachorowalności na KZM do 8 miesięcy (kwiecień-listopad), a szczyt zapadalności przypada w okresie od czerwca do sierpnia (NIZP PZH-PIB 2021c).

Obecne rekomendacje pozostają zgodne w zakresie zasadności realizacji szczepień ochronnych p/KZM u osób przebywających bądź wykonujących zawody na terenach zasiedlonych przez kleszcze oraz u osób podróżujących do obszarów endemicznych KZM (PHS 2022, CDC 2022, SPGE 2021, NaTHNaC 2021, NHS 2021, NIPH 2021, IAMAT 2020, NICE 2019, FSS 2019, EAN 2017, PTEiLChZ 2015, CoG 2015, ECDC 2015, CEVAG 2013). Większość wytycznych podaje także szereg działań zapobiegawczych oraz środków ochronnych przed kleszczami, identyfikując je jako istotne z poziomu indywidualnej profilaktyki chorób odkleszczowych. Ww. działania profilaktyczne obejmują: unikanie habitatów kleszczy, poruszanie się wyłącznie po wytyczonych szlakach turystycznych, noszenie odzieży ochronnej (jasne długie spodnie wsunięte w skarpety oraz jasne koszule z długimi rękawami), stosowanie repelentów oraz środków owadobójczych, dokładne oględziny ciała po powrocie z zajęć na świeżym powietrzu oraz prawidłowe techniki usuwania przytwierdzonych kleszczy (CDC 2022, PHS 2022, NIPH 2021, NHS 2021, NaTHNaC 2021, SPGE 2021, CPS 2020, IAMAT 2020, FSS 2019, PEICHW 2019, GDS 2017, AGDoH 2015, CoG 2015, ECDC 2015, CEVAG 2013). Dodatkowym elementem, który z punktu widzenia wytycznych należy rozważyć pod kątem włączenia do profilaktyki, pozostają działania informacyjno-edukacyjne z zakresu środków zapobiegawczych, jakie można zastosować przed, w trakcie i po zajęciach na świeżym powietrzu (PEICHW 2019, ECDC 2015), oraz rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych wiosną i jesienią, skierowanych do ogółu społeczeństwa oraz ludności zamieszkałej na terenach endemicznych KZM. Grupy docelowych odbiorców materiałów edukacyjnych obejmują: personel medyczny (arkusze informacyjne oraz prezentacje PowerPoint), podróżnych (plakaty i ulotki nt. chorób odkleszczowych i środków zapobiegawczych), ogół społeczeństwa (ulotki oraz karty informacyjne nt. kleszczy, środków zapobiegawczych i chorób odkleszczowych) oraz dzieci (ulotki, plakaty oraz propozycja konkursu na najlepszy plakat) (ECDC 2015).

Eksperti kliniczni potwierdzają zasadność prowadzenia działań profilaktycznych w kierunku kleszczowego zapalenia mózgu. Podkreślają oni, iż interwencje w zakresie profilaktyki ww. jednostki chorobowej powinny w pierwszej kolejności skupiać się na prowadzeniu szczepień ochronnych w populacji osób dorosłych z terenów endemicznego występowania choroby. Ponadto zalecają również realizację działań z zakresu edukacji społecznej wśród populacji ogólnej. Kleszczowe zapalenie mózgu pozostaje istotnym problemem zdrowotnym w polskiej populacji. Zdaniem ekspertów, programy i wszelkie działania profilaktyczne powinny przełożyć się na zmniejszenie zachorowalności i umieralności na KZM.

Obecnie szczepienia przeciwko KZM są uwzględnione w PSO jako szczepienia zalecane (dobrowolne). Zalecane są one osobom przebywającym na terenach o zwiększonej zapadalności na tę jednostkę chorobową, w szczególności osobom zatrudnionym przy eksploatacji lasu, stacjonującemu wojsku, funkcjonariuszom straży pożarnej i granicznej, rolnikom, młodzieży odbywającej staże i praktyki zawodowe oraz osobom szczególnie często podejmującym aktywność fizyczną poza pomieszczeniami i na świeżym powietrzu. W Polsce zarejestrowano 4 szczepionki (2 producentów) p/KZM. W ramach świadczeń

gwarantowanych uwzględniono także diagnostykę w kierunku wykrycia wirusa KZM. Obecnie w Polsce nie są realizowane ogólnopolskie programy polityki zdrowotnej, które obejmowałyby swoim zakresem ten problem zdrowotny. Realizowane są natomiast programy lokalne oraz szerokie kampanie informacyjne, zachęcające do wykonywania szczepień ochronnych oraz realizacji działań ochronnych. Głównym celem działań edukacyjnych, w ramach tych kampanii, pozostaje poszerzanie wiedzy i podniesienie świadomości społeczeństwa na temat zagrożeń zdrowotnych niesionych przez kleszcze. W obecnej sytuacji programy polityki zdrowotnej realizowane przez JST mogą stanowić uzupełnienie dotychczas realizowanych programów profilaktyki chorób odkleszczowych i/lub tworzyć podstawową ścieżkę profilaktyki kleszczowego zapalenia mózgu w polskiej populacji, w szczególności na terenie województwa podlaskiego oraz warmińsko-mazurskiego.

10. Piśmiennictwo

<Sporządzić zestawienie wykorzystanego piśmiennictwa wg poniższego wzoru tabeli. W „Piśmiennictwie” należy uwzględnić publikacje z badań, rekomendacje, książki i inne publikacje oraz doniesienia konferencyjne (wszystkie źródła wykorzystane w opracowaniu Raportu). Układ alfabetyczny (wg skrótów). W przypadku rekomendacji tych samych organizacji i z tego samego roku, mających inną treść, skróty w tabeli należy formułować w następujący sposób: AAP 2014, AAP 2014A, AAP 2014B.>

Źródła rekomendacji	
AGDoH 2015	Australian Government Department of Health (2015). Preventing and treating tick bites. Pozyskano z: https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-lyme-disease.htm/\$File/Preventing-treating-tick-bites.pdf , dostęp z: 26.04.2022
CDC 2022	Centers for Disease Control and Prevention (2022). Tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: https://www.cdc.gov/tick-borne-encephalitis/index.html , dostęp z 25.04.2022
CEVAG 2013	Central European Vaccination Awareness Group (2013). Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG). Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859759/pdf/hvi-9-362.pdf , dostęp z 27.04.2022
CoG 2015	Government of Canada (2015). Prevention of tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tick-borne-encephalitis/prevention-tick-borne-encephalitis.html , dostęp z 26.04.2020
CPS 2020	Canadian Pediatric Society (2021). Poland Selective Vaccinations: Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: https://www.iamat.org/country/poland/risk/tick-borne-encephalitis# , dostęp z: 25.04.2022
EAN 2017	Taba P., Schmutzhard E., Forsberg P. et al. (2017). EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. Eur. J. Neurol. 24(10): 1214-e61
ECDC 2015	European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Personal protective measures against tick bites. Pozyskano z: https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/prevention-and-control/protective-measures-ticks , dostęp z 25.04.2022
	European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Communication toolkit on tick-borne diseases and preventive measures. Pozyskano z: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communication-toolkit-tick-borne-diseases-and-preventive-measures , dostęp z 27.04.2022
FSS 2019	Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y. et al. (2019). Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med. Mal. Infect. 49(5): 318-334
GDS 2017	Hofmann H., Fingerle V., Hunfeld K. P. et al. (2017). Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Ger. Med. Sci. 15(14)
IAMAT 2020	International Association for Medical Assistance to Travellers (2021). Poland Selective Vaccinations: Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: https://www.iamat.org/country/poland/risk/tick-borne-encephalitis# , dostęp z: 25.04.2022
KIDL 2014	Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (2014). Diagnostyka laboratoryjna chorób odkleszczowych. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/get-file/150_05kleszcze-z-okladka , dostęp z 26.04.2022
NaTHNaC 2021	National Travel Health Network and Centre (2021). Tick-Borne Encephalitis. Pozyskano z: https://travelhealthpro.org.uk/disease/173/tick-borne-encephalitis , dostęp z: 22.04.2022
	National Travel Health Network and Centre (2021). Insect And Tick Bite Avoidance. Pozyskano z: https://travelhealthpro.org.uk/factsheet/38/insect-and-tick-bite-avoidance , dostęp z: 22.04.2022
NHS 2021	National Health Service (2021). Tick-borne encephalitis (TBE). Pozyskano z: https://www.nhs.uk/conditions/tick-borne-encephalitis/ , dostęp z 25.04.2022
NICE 2019	The National Institute for Health and Care Excellence (2019). Tick-borne encephalitis: epidemiology, diagnosis and prevention. Pozyskano z: https://www.gov.uk/guidance/tick-borne-encephalitis-epidemiology-diagnosis-and-prevention , dostęp z 22.04.2022
NIPH 2021	Norwegian Institute of Public Health (2021). Tick-borne encephalitis (TBE virus infections). Pozyskano z: https://www.fhi.no/en/op/smittevernveiledere/sykdommer-a-a/tick-borne-encephalitis--tbe-virus-infections/#about-this-page , dostęp z: 25.04.2022

PEICHW 2019	Prince Edward Island Canada Health and Wellness (2019). Prince Edward Island Guidelines for the Management and Control of Lyme Disease. Pozyskano z: https://www.princeedwardisland.ca/sites/default/files/publications/lyme_disease_guideline_final_mar19.pdf , dostęp z: 26.04.2022
PHC 2022	Public Health Scotland. Information on how to stay safe and healthy abroad. Tick-borne Encephalitis. Pozyskano z: https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/tick-borne-encephalitis , dostęp z 25.04.2022
PTEiLChZ 2015	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (2015). Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. Pozyskano z: http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/kleszcze_2015.pdf , dostęp z 26.04.2022
SPGE 2021	Kuchar E., Zajkowska J., Flisiak R. et al. (2021). Epidemiologia, diagnostyka i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce i wybranych krajach europejskich – stanowisko polskiej grupy ekspertów. Med. Pr. 72(2): 193-210
Źródła przeglądów systematycznych	
Fischhoff 2019	Fischhoff I. R., Bowden S. E., Keesing F. (2019). Systematic review and meta-analysis of tick-borne disease risk factors in residential yards, neighborhoods, and beyond. BMC Infect. Dis. 19(1): 861
Richardson 2019	Richardson M., Khouja C., Sutcliffe K. (2019). Interventions to prevent Lyme disease in humans: A systematic review. Prev Med. Rep. 13: 16-22
Źródła dowodów pierwotnych	
Aerssens 2016	Aerssens A., Cochez C., Niedrig M. et al. (2016). Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination. J Travel Med. 23(2): 1-3
Albinsson 2020	Albinsson B., Jääskeläinen A. E., Värvi K. et al. (2020). Multi-laboratory evaluation of ReaScan TBE IgM rapid test, 2016 to 2017. Euro. Surveill. 25(12): 1900427
Askling 2015	Askling H. H., Insulander M., Hergens M. P. et al. (2015). Tick borne encephalitis (TBE)-vaccination coverage and analysis of variables associated with vaccination. Vaccine. 33(38): 4962-4968
Beran 2014	Beran J., Xie F., Zent O. (2014). Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. Vaccine. 32: 4275-4280
Beran 2018	Beran J., Lattanzi M., Xie F. et al. (2018). Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. Vaccine. 37: 4623-9
Connally 2009	Connally N. P., Durante A. J., Yousey-Hindes K. M. et al. (2009). Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based casecontrol study. Am. J. Prev. Med. 37: 201-206
Erber 2022	Erber W., Khan F., Zavadská D. et al. (2022). Effectiveness of TBE vaccination in southern Germany and Latvia. Vaccine. 40(5): 819-825
Giri 2020	Giri P., Bestehorn-Willmann M., Zange S. et al. (2020). Tick-Borne Encephalitis Virus Nonstructural Protein 1 IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Differentiating Infection versus Vaccination Antibody Responses. J. Clin. Microbiol. 58(4): e01783-19
Jones 2018	Jones E. H., Hinckley A. F., Hook S. A. et al. (2018). Pet ownership increases human risk of encountering ticks. Zoonoses. Public Health. 65(1): 74-79
Konior 2015a	Konior R. et al. (2015). TBE Antibody Persistence and Booster Vaccination Study in Adults (Follow-up to Study 223). Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00503529?term=NCT00503529&draw=2&rank=1 , dostęp z: 12.05.2022
Konior 2015b	Konior R., et al. (2015). TBE Seropersistence up to 10 Years After First Booster in Adults. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582698?term=NCT01582698&draw=2&rank=1 , dostęp z: 12.05.2022
Konior 2017	Konior R., Brzostek J., Poellabauer E.M. et al. (2017). TBE Antibody Persistence and Booster Vaccination Study in Adults (Follow-up to Study 223). Vaccine. 35: 3607-3613

Mead 2018	Mead P., Hook S., Niesobecki S. et al. (2018). Risk factors for tick exposure in suburban settings in the Northeastern United States. <i>Ticks. Tick. Borne. Dis.</i> 9(2): 319-324
Mihajlović 2019	Mihajlović J., Hovius J.W.R., Sprong H. et al. (2019). Cost-effectiveness of a potential anti-tick vaccine with combined protection against Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Slovenia. <i>Tick Tick-borne Dis.</i> 10: 63-71
Mitchell 2020	Mitchell C., Dyer M., Lin F. C. et al. (2020). Protective Effectiveness of Long-Lasting Permethrin Impregnated Clothing Against Tick Bites in an Endemic Lyme Disease Setting: A Randomized Control Trial Among Outdoor Workers. <i>J. Med. Entomol.</i> 57(5): 1532-1538
Nelson 2016	Nelson C. A., Hayes C. M., Markowitz M. A et al. (2016). The heat is on: Killing blacklegged ticks in residential washers and dryers to prevent tickborne diseases. <i>Ticks. Tick. Borne. Dis.</i> 7(5): 958-963
Nygren 2022	Nygren T.M., Pilic A., Bohmer M.M. et al. (2022). Tick-Borne Encephalitis Risk Increases with Dog Ownership, Frequent Walks, and Gardening: A Case-Control Study in Germany 2018–2020. <i>Microorganisms.</i> 10(4): 690
Pöllabauer 2017	Pöllabauer E.M. (2017). Tick-Borne Encephalitis (TBE) Seropersistence After First Booster and Response to a Second Booster in Children, Adolescents and Young Adults (Follow-Up to Study 700401). Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00894686?term=NCT00894686&draw=2&rank=1 , dostęp z 11.05.2022
Roßbach 2014	Roßbach B., Kegel P., Zier U. et al. (2014). Protective efficacy of permethrin-treated trousers against tick infestation in forestry workers. <i>Ann.Agric. Environ. Med.</i> 21(4): 712-717
Schielein 2022	Schielein L., Tizek L., Biedermann T. et al. (2022). Tick bites in different professions and regions: pooled cross-sectional study in the focus area Bavaria, Germany. <i>BMC public health</i> , 22(1), 234.
Schosser 2014	Schosser R., Reichert A., Mansmann U. et al. (2014). Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. <i>Vaccine.</i> 32(20): 2375-2381
Shedrawy 2018	Shedrawy J., Henriksson M., Hergens M. et al. (2018). Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-borne encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. <i>Vaccine.</i> 36(50): 7659-7665
Smit 2012	Smit R. (2012). Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. <i>Vaccine.</i> 30:6301-6306
Vasquez 2008	Vasquez M., Muehlenbein C., Cartter M. et al. (2008). Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease. <i>Emerg. Infect. Dis.</i> 14: 210-216
Witterman n 2015	Wittermann C., Izu A., Petri E. et al. (2015). Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children. <i>Vaccine.</i> 33(15): 1824-1829
Zans 2022	Zens K.D., Haile S.R., Schmidt A.J. et al. (2022). Retrospective, matched case-control analysis of tickborne encephalitis vaccine effectiveness by booster interval, Switzerland 2006–2020. <i>BMJ Open.</i> 12: e061228.
Problem zdrowotny/epidemiologia	
MPZ 2021	Ministerstwo Zdrowia (2021) Mapy potrzeb zdrowotnych 2022-2026. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf , dostęp z: 21.04.2022
ITL 2021	Informator o terminach leczenia (2021). Pozyskano z: https://terminyleczenia.nfz.gov.pl/?search=true&Case=1&ServiceName=PORADNIA+CHOR%C3%93B+ZAKA%C5%B9NYCH&State=14&Locality=&Provider=&Place=&Street= , dostęp z: 21.04.2022
NIZP PZH-BIP 2021a	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy. (2021). Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 , dostęp z: 21.04.2022
NIZP PZH-BIP 2021b	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy. (2021). Szczepienia ochronne w Polsce. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 , dostęp z: 21.04.2022

NIZP PZH-BIP 2021c	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy. (2021). Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce i na świecie. Ocena sytuacji epidemiologicznej KZM w Polsce w latach 2015-2019 w oparciu o dane pochodzące z nadzoru epidemiologicznego. Pozyskano z: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/KleszczoweZapalenieMozgu-raport-PZH_2021.pdf?fbclid=IwAR1TQfJ5c_Ko1JZcYGnqYVfdPrj3RLYuBXolgrdmfoYHkuAzrdwJe5kr2A , dostęp z: 21.04.2022
WHO 2019	World Health Organization (2019). ICD-10 Version: 2019. Pozyskano z: https://icd.who.int/browse10/2019/en#/A84 , dostęp z 13.12.2021
Riccardi 2019	Riccardi N., Antonello R. M., Luzzati R., et al. (2019). Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Eur. J. Intern. Med. 62: 1-6
Szczeklik 2017	Gajewski P., Szczeklik A. (2021). Interna Szczeklika. Medycyna praktyczna, Kraków, s. 2436-2437
Pozostałe	
BASiW 2022	Ministerstwo Zdrowia (2022). Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych. Rozpoznanie chorobowe. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3409 , dostęp z 22.04.2022
CDC 2021	Centers for Disease Control and Prevention (2021). TickNet. Pozyskano z: https://www.cdc.gov/ticknet/index.html , dostęp z 26.04.2022
CoR 2022	County of Rockland, New York (2022). Tick-borne Disease Education and Prevention Program. Pozyskano z: http://rocklandgov.com/departments/health/programs-and-services/lyme-disease-prevention-and-education-program/ , dostęp z 26.04.2022
DoF 2018	Department of Defense — Congressionally Directed Medical Research Programs (2018). Tick-Borne Disease Research Program. Pozyskano z: https://cdmrp.army.mil/tbdrp/pbbks/tbdrp_programhighlight2020.pdf , dostęp z 26.04.2022
DUMZ 2021	Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (2021). Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2022. Pozyskano z: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/85/akt.pdf , dostęp z 21.04.2022
ECDC 2022	European Centre for Disease Prevention and Control (2022). Vaccine Scheduler. Tick-Borne Encephalitis. Recommended vaccinations. Pozyskano z: https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=27&SelectedCountryIdByDisease=-1 , dostęp z 21.04.2022
EMA 2021	European Medicines Agency (2021). Europejska Agencja Leków. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines , dostęp z 21.04.2022
FAŻ 2017	Fundacja Aby Żyć (2017). Uchroni się przed kleszczowym zapaleniem mózgu, bo nie ma na to lekarstwa. Pozyskano z: http://szczepkleszcz.pl/ , dostęp z 22.04.2022
HVCC 2022	Hudson Valley Community College (2022). Tick-Borne Disease Prevention Program. Pozyskano z: https://www.hvcc.edu/ehs/health/tick-borne-disease-prevention.pdf , dostęp z 26.04.2022
IPPiEZ 2019	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej (2019). Kampania edukacyjno-społeczna "Nie igrzaj z kleszczem. Wygraj z Kleszczowym Zapaleniem Mózgu. Pozyskano z: https://ippez.prowly.com/52927-nie-igrzaj-z-kleszczem-wygraj-z-kleszczowym-zapaleniem-mozgu , dostęp z 22.04.2022
MS 2021a	Marszałek Sejmu (2021). Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. (Dz. U. 2021 poz. 2069 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001845 , dostęp z 21.04.2022
MS 2021b	Marszałek Sejmu (2021). Ustawa z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (Dz. U. 2021 poz. 195). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000195 , dostęp z 22.04.2022
MZ 2016	Ministerstwo Zdrowia (2016). Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357 , dostęp z 21.04.2022
NIZP PZH-BIP 2021	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy (2021). Jak wygląda szczepienie przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu? Pozyskano

	z: https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/kto-i-kiedy-powinien-zostac-zaszczepiony-przeciw-kleszczowemu-zapaleniu-mozgu/ , dostęp z 22.04.2022
PIWP 2022	Portal Informacyjny Województwa Podlaskiego (2022). Bezpłatne szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu dla mieszkańców powiatu sokólskiego. Pozyskano z: https://www.wrotapodlasia.pl/pl/fundusze_europejskie/wiadomosci/konferencje/bezpłatne-szczepienia-na-kleszczowe-zapalenie-mozgu-dla-mieszkancow-powiatu-sokolskiego.html?fbclid=IwAR0kL-wyj5O3unZQ6A36MiA35DKTJXFNABLPnMV02Y9tE6yLDekumGKZJBI , dostęp z 06.06.2022
RM (2012)	Rada Ministrów (2012). Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 3 stycznia 2012 r. w sprawie wykazu rodzajów czynności zawodowych oraz zalecanych szczepień ochronnych wymaganych u pracowników, funkcjonariuszy, żołnierzy lub podwładnych podejmujących pracę, zatrudnionych lub wyznaczonych do wykonywania tych czynności (Dz. U. 2012 poz. 40). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000040 , dostęp z 03.06.2022
RS 2022	Rejestry Medyczne (2022). Rejestr Produktów Leczniczych. Pozyskano z: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp z 21.04.2022
SMZiNFZ 2022	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia (2022). Program profilaktyki chorób odkleszczowych. Pozyskano z: https://pacjent.gov.pl/programy-profilaktyczne/profilaktyka-chorob-odkleszczowych , dostęp z 28.04.2022
SoNHTDP P 2015	State of New Hampshire Tickborne Disease Prevention Plan (2015). Pozyskano z: https://www.dhhs.nh.gov/dphs/cdcs/lyme/documents/tbdpreventionplan.pdf , dostęp z 26.04.2022
ST 2022	Stowarzyszenie TWORZYMY (2022). Walcz z kleszczem! Pozyskano z: https://www.tworzymy.org.pl/walcz-z-kleszczem/6 , dostęp z 03.06.2022
URPL 2018	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (2018). Obecność naturalnego lateksu kauczukowego (NRL: natural rubber latex) w osłonce igły dla ampułko-strzykawki z umocowaną na stałe igłą w szczepionkach Encepur K i Encepur Adults. Pozyskano z: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCPL_Encepur.pdf , dostęp z 19.05.2022
URPL 2016	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (2016). FSME-IMMUN 0,5 ml i FSME-IMMUN 0,25 ml Junior; Wyciek szczepionki z ampułko-strzykawki z dołączoną na stałe igłą, związany z pęknięciem lub rozerwaniem części z tworzywa sztucznego, która łączy kaniulę igły ze strzykawką (23.05.2014). Pozyskano z: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/FSME_IMMUN_DHPC_FINAL_follow_up_26_05_14.pdf , dostęp z 19.05.2022

11. Załączniki

<Dla większej przejrzystości dokumentu należy zamieścić: opinie ekspertów, strategie wyszukiwania, schemat graficzny zgodny z zaleceniami QUOROM, tabelę włączonych oraz wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia)>.

Zal 1 Opinia eksperta – dr hab. n. med. Tomasz Smiatacz – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych dla woj. pomorskiego.

Zal 2 Opinia eksperta – dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych dla woj. mazowieckiego.

Zal 3 Opinia eksperta – prof. dr hab. n. med. Joanna Zajkowska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie epidemiologii dla woj. podlaskiego.

Zal 4 Strategia wyszukiwania – kleszczowe zapalenie mózgu – baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 29.04.2022

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#48	Search: #40 AND #46 Filters: in the last 10 years	1 244
#47	Search: #40 AND #46	2 581
#46	Search: (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))	3 854 711
#45	Search: #40 AND #43 Filters: in the last 10 years	52
#44	Search: #40 AND #43	63
#43	Search: #41 OR #42	332 055
#42	Search: (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	231 900
#41	Search: (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	192 184
#40	Search: #7 AND #39	9 599
#39	Search: #15 OR #28 OR #32 OR #38	4 365 426
#38	Search: #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	555 049
#37	Search: immunis*[Title/Abstract]	13 664
#36	Search: immuniz*[Title/Abstract]	143 888
#35	Search: Immunization[MeSH Terms]	196 533
#34	Search: vaccin*[Title/Abstract]	373 788
#33	Search: vaccine[MeSH Terms]	257 992
#32	Search: #29 OR #30 OR #31	355 147
#31	Search: risk analysis[Title/Abstract]	6 914
#30	Search: risk assess*[Title/Abstract]	86 249
#29	Search: risk assessment[MeSH Terms]	303 100
#28	Search: #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2 633 911
#27	Search: protect*[Title/Abstract]	923 399
#26	Search: Repell* produc*[Title/Abstract]	2 307
#25	Search: insect repell*[Title/Abstract]	1 186
#24	Search: Insect repellents[MeSH Terms]	2 752

#23	Search: Tick Control[Title/Abstract]	902
#22	Search: Tick Control[MeSH Terms]	1 268
#21	Search: tick remov*[Title/Abstract]	119
#20	Search: post-exposure[Title/Abstract]	8 149
#19	Search: Pre-exposure[Title/Abstract]	8 702
#18	Search: prophyla*[Title/Abstract]	182 818
#17	Search: prevent*[Title/Abstract]	1 634 692
#16	Search: primary prevention[MeSH Terms]	170 526
#15	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 349 176
#14	Search: educational campaign[Title/Abstract]	457
#13	Search: Health professional education[Title/Abstract]	687
#12	Search: training program*[Title/Abstract]	50 032
#11	Search: literacy program*[Title/Abstract]	428
#10	Search: educational activit*[Title/Abstract]	4 274
#9	Search: Educat*[Title/Abstract]	713 628
#8	Search: Education[MeSH Terms]	916 728
#7	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	42 841
#6	Search: TBE[Title/Abstract]	2 277
#5	Search: Tick-Borne[Title/Abstract]	12 557
#4	Search: Tick-Borne Encephalitis[MeSH Terms]	3 442
#3	Search: Tick-Borne Diseases[MeSH Terms]	35 910
#2	Search: Tick Bit*[Title/Abstract]	2 917
#1	Search: Tick Bites[MeSH Terms]	899

Zal 5 Strategia wyszukiwania – kleszczowe zapalenie mózgu – Cochrane Library, data wyszukiwania: 29.04.2022

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Tick Bites] explode all trees	9
#2	(Tick Bit*):ti,ab,kw	61
#3	MeSH descriptor: [Tick-Borne Diseases] explode all trees	233
#4	MeSH descriptor: [Encephalitis, Tick-Borne] explode all trees	53
#5	(Tick-Borne):ti,ab,kw	151
#6	(TBE):ti,ab,kw	96
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	365
#8	MeSH descriptor: [Education] explode all trees	35 268
#9	(Educat*):ti,ab,kw	91 937
#10	(educational activit*):ti,ab,kw	4 607
#11	(literacy program*):ti,ab,kw	1 572
#12	(training program*):ti,ab,kw	35 986
#13	(Health professional education):ti,ab,kw	2 281
#14	(educational campaign):ti,ab,kw	185

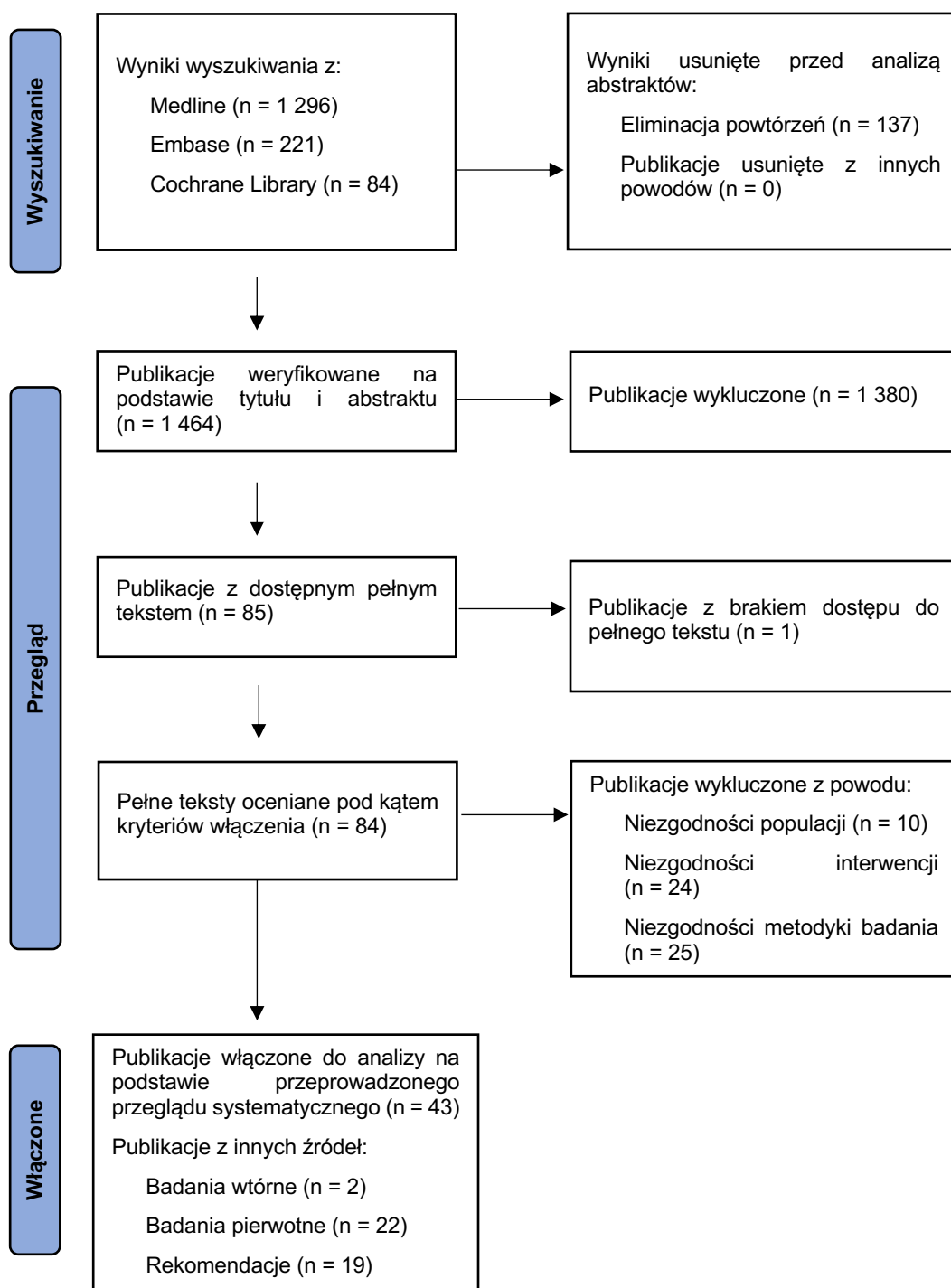
Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	127 011
#16	MeSH descriptor: [Primary Prevention] explode all trees	4 577
#17	(primary prevent*):ti,ab,kw	67 590
#18	(prevent*):ti,ab,kw	24 7926
#19	(prophyla*):ti,ab,kw	39 490
#20	(Pre-exposure):ti,ab,kw	1 132
#21	(post-exposure):ti,ab,kw	749
#22	(tick remov*):ti,ab,kw	26
#23	MeSH descriptor: [Tick Control] explode all trees	17
#24	(Tick Control):ti,ab,kw	193
#25	MeSH descriptor: [Insect Repellents] explode all trees	48
#26	(insect repell*):ti,ab,kw	83
#27	(Repell* produc*):ti,ab,kw	49
#28	(protect*):ti,ab,kw	44 778
#29	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	291 334
#30	MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees	9 414
#31	(risk assess*):ti,ab,kw	119 953
#32	(risk analysis):ti,ab,kw	112 894
#33	#30 OR #31 OR #32	171 313
#34	MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees	13 855
#35	(vaccin*):ti,ab,kw	28 149
#36	MeSH descriptor: [Immunity] explode all trees	4 177
#37	(immuniz*):ti,ab,kw	8 812
#38	(immunis*):ti,ab,kw	1 225
#39	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	32 336
#40	#15 OR #29 OR #33 OR #39	504 686
#41	#7 AND #40	212
#42	#7 AND #40 with Cochrane Library publication date Between Apr 2012 and Apr 2022, in Cochrane Reviews	3
#43	#7 AND #40 with Publication Year from 2012 to 2022, in Trials	81

Zal 6 Strategia wyszukiwania – kleszczowe zapalenie mózgu – Embase (Ovid), data wyszukiwania: 22.04.2022

Lp.	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	exp tick bite/	3 786
#2	"Tick Bit*".ab,kw,ti.	3 585
#3	exp tick borne disease/	34 256
#4	exp tick borne encephalitis/	3 026
#5	Tick-Borne.ab,kw,ti.	11 516
#6	TBE.ab,kw,ti.	2 547
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	41 191
#8	exp education/	1 432 004
#9	"Educat*".ab,kw,ti.	857 790

#10	"educational activit*".ab,kw,ti.	5 091
#11	"literacy program*".ab,kw,ti.	381
#12	"training program*".ab,kw,ti.	61 701
#13	Health professional education.ab,kw,ti.	749
#14	educational campaign.ab,kw,ti.	681
#15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1 787 208
#16	exp primary prevention/	41 736
#17	"primary prevent*".ab,kw,ti.	32 532
#18	"prevent*".ab,kw,ti.	1 976 094
#19	"prophyla*".ab,kw,ti.	243 069
#20	Pre-exposure.ab,kw,ti.	10 441
#21	post-exposure.ab,kw,ti.	10 151
#22	"tick remov*".ab,kw,ti.	169
#23	exp tick control/	457
#24	Tick Control.ab,kw,ti.	916
#25	exp insect repellent/	6 849
#26	"insect repell*".ab,kw,ti.	1 259
#27	"Repell* produc*".ab,kw,ti.	89
#28	"protect*".ab,kw,ti.	1 094 061
#29	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	3 054 344
#30	exp risk assessment/	658 603
#31	"risk assess*".ab,kw,ti.	112 410
#32	risk analysis.ab,kw,ti.	10 717
#33	30 or 31 or 32	692 051
#34	exp vaccine/	340 001
#35	"vaccin*".ab,kw,ti.	396 946
#36	exp immunization/	295 367
#37	"immuniz*".ab,kw,ti.	138 272
#38	"immunis*".ab,kw,ti.	14 792
#39	34 or 35 or 36 or 37 or 38	584 566
#40	15 or 29 or 33 or 39	5 496 119
#41	7 and 40	10 358
#42	limit 41 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2012 -Current")	132
#43	limit 41 to ((clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial) and yr="2012 -Current")	89

Załącznik 7 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji – dowody wtórne



Zal 8 Wykaz publikacji włączonych do analizy skuteczności na podstawie abstraktów oraz wynik analizy tych publikacji na podstawie pełnego tekstu (kolumna Status na podst. pełnego tekstu) ze strategii wyszukiwania. Publikacje włączone na podstawie pełnego tekstu zostały pogrubione.

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	Status na podstawie pełnego tekstu	Powód wykluczenia (P, I, S)
1	Aenishaenslin C., Charland K., Bowser N. et al. (2022). Behavioral risk factors associated with reported tick exposure in a Lyme disease high incidence region in Canada. BMC Public Health. 22(1): 807	Wł.	S
2	Aenishaenslin C., Michel P., Ravel A. et al. (2016). Acceptability of tick control interventions to prevent Lyme disease in Switzerland and Canada: a mixed-method study. BMC Public Health. 16: 12	Wykl.	I, S
3	Aerssens A., Cochez C., Niedrig M. et al. (2016). Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination. J. Travel. Med. 23(2): tav020	Wł.	
4	Albinsson B., Jääskeläinen A. E., Värvi K. et al. (2020). Multi-laboratory evaluation of ReaScan TBE IgM rapid test, 2016 to 2017. Euro. Surveill. 25(12): 1900427	Wł.	
5	Antonise-Kamp L., Beaujean D. J. M. A., Crutzen R. et al. (2017). Prevention of tick bites: an evaluation of a smartphone app. BMC Infect. Dis. 17(1): 744	Wykl.	S
6	Askling H. H., Insulander M., Hergens M. P. et al. (2015). Tick borne encephalitis (TBE)-vaccination coverage and analysis of variables associated with vaccination. Vaccine. 33(38): 4962-4968	Wł.	
7	Askling H. H., Vene S., Rombo L. et al. (2012). Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. Vaccine. 30: 499-502	Wykl.	S
8	Beaujean D. J., Crutzen R., Gassner F. et al. (2016). Comparing the effect of a leaflet and a movie in preventing tick bites and Lyme disease in The Netherlands. BMC Public Health. 16: 495	Wykl.	S
9	Beaujean D. J., Gassner F., Wong A. et al. (2013). Determinants and protective behaviours regarding tick bites among school children in the Netherlands: a cross-sectional study. BMC Public Health. 13: 1148	Wykl.	S
10	Beaujean D. J., Gassner F., Wong A., et al. (2016). Education on tick bite and Lyme borreliosis prevention, aimed at schoolchildren in the Netherlands: comparing the effects of an online educational video game versus a leaflet or no intervention. BMC Public Health. 16(1): 1163	Wykl.	S
11	Benelli G., Pavela R. (2018). Repellence of essential oils and selected compounds against ticks – A systematic review. Acta. Trop. 179: 47-54	Wykl.	I, S
12	Beran J., Lattanzi M., Xie F. et al. (2018). Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. Vaccine. 37: 4623-9	Wł.	
13	Beran J., Xie F., Zent O. (2014). Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. Vaccine. 32: 4275-4280	Wł.	
14	Büchel K., Bendin J., Gharbi A. et al. (2015). Repellent efficacy of DEET, Icaridin, and EBAAP against Ixodes ricinus and Ixodes scapularis nymphs (Acari, Ixodidae). Ticks. Tick. Borne. Dis. 6(4): 494-498	Wykl.	S
15	Coderre-Ball A. M., Robertson M., Matzinger E. et al. (2021). Training initiatives that enhance knowledge, attitudes, and practices regarding the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease: a systematic review. Int. J. Health. Promot. Educ.	Wykl.	P, I, S

16	Coleman N., Coleman S. (2017). Methods of tick removal: A systematic review of the literature. <i>AMJ.</i> 10(1): 53-62	Wykl.	S
17	Contreras M., Villar M., Alberdi P. et al. (2016). Vaccinomics Approach to Tick Vaccine Development. <i>Methods. Mol. Biol.</i> 1404: 275-28	Wykl.	S
18	Costantini M., Callegaro A., Beran J., et al. (2020). Response letter: "Predicted long-term antibody persistence for a tick-borne encephalitis vaccine: results from a modeling study beyond 10 years after a booster dose following different primary vaccination schedules". <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 16(9): 2282-2284	Wykl.	S
19	Domnich A., Panatto D., Arbuzova E. K. et al. (2014). Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: Systematic review and meta-analysis. <i>Hum. Vaccin. Immunother.</i> 10(10): 2819-33	Wykl.	I, S
20	Dorko E., Bušová A., Rimárová K. et al. (2018). Effectiveness of primary vaccination against tick-borne encephalitis in employees of the armed forces. <i>Cent. Eur. J. Public Health.</i> 26: S42-6	Wykl.	S
21	Drelich A., Andreassen Å., Vainio K. et al. (2014). Prevalence of tick-borne encephalitis virus in a highly urbanized and low risk area in Southern Poland. <i>Ticks. Tick. Borne. Dis.</i> 5 (6): 663-667	Wykl.	S
22	Durand J., Bournez L., Marchand J. et al. (2021). Are Orienteers Protected Enough against Tick Bites? Estimating Human Exposure to Tick Bites through a Participative Science Survey during an Orienteering Competition. <i>Int..J. Environ. Res. Public Health.</i> 18(6)	Wykl.	P, S
23	Eisen L. (2018). Pathogen transmission in relation to duration of attachment by Ixodes scapularis ticks. <i>Ticks. Tick. Borne. Dis.</i> (3): 535-542	Wykl.	I, S
24	Eisen L. (2022). Personal protection measures to prevent tick bites in the United States: Knowledge gaps, challenges, and opportunities. <i>Ticks. Tick. Borne. Dis.</i> 13(4): 101944	Wykl.	S
25	Eisen L., Rose D., Prose R. et al. (2017). Bioassays to evaluate non-contact spatial repellency, contact irritancy, and acute toxicity of permethrin-treated clothing against nymphal Ixodes scapularis ticks. <i>Ticks Tick. Borne. Dis.</i> 8(6):837-849	Wykl.	P, S
26	Erber W., Khan F., Zavadská D. et al. (2022). Effectiveness of TBE vaccination in southern Germany and Latvia. <i>Vaccine.</i> 40(5): 819-825	Wł.	
27	Faulde M. K., Rutenfranz M., Keth A. et al. (2015). Pilot study assessing the effectiveness of factory-treated, long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites during occupational tick exposure in highly infested military training areas, Germany. <i>Parasitol. Res.</i> 114(2): 671-678	Wykl.	P, S
28	Fischhoff I. R., Bowden S. E., Keesing F. et al. (2019). Systematic review and meta-analysis of tick-borne disease risk factors in residential yards, neighborhoods, and beyond. <i>BMC Infect. Dis.</i> 19(1): 861	Wł.	
29	Fischhoff I. R., Keesing F., Ostfeld R. S. (2017). The tick biocontrol agent <i>Metarhizium brunneum</i> (=M. anisopliae) (strain F52) does not reduce non-target arthropods. <i>PLoS One.</i> 12(11): e0187675	Wykl.	P, I
30	Fischhoff I. R., Keesing F., Ostfeld R. S. (2019). Risk Factors for Bites and Diseases Associated With Black-Legged Ticks: A Meta-Analysis. <i>Am. J. Epidemiol.</i> 188(9): 1742-1750	Wykl.	I
31	Forest-Berard K., Ripoche M., Irace-Cima A. et al. (2021). More than ticking boxes: Training Lyme disease education ambassadors to meet outreach and surveillance challenges in Quebec, Canada. <i>PLoS One.</i> 16(10): e0258466	Wykl.	S

32	Galgani I., Bunge E. M., Hendriks L. et al. (2017). Systematic literature review comparing rapid 3-dose administration of the GSK tick-borne encephalitis vaccine with other primary immunization schedules. <i>Expert. Rev. Vaccines</i> . 16(9): 919-932	Wykl.	S
33	Giri P., Bestehorn-Willmann M., Zange S. et al. (2020). Tick-Borne Encephalitis Virus Nonstructural Protein 1 IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Differentiating Infection versus Vaccination Antibody Responses. <i>J. Clin. Microbiol.</i> 58(4)	Wł.	
34	Gliniewicz A., Mikulak E., Przygodzka M. (2017). Methods of testing repellent efficiency against ticks. <i>Przegl. Epidemiol.</i> 71(3):457-465	Wykl.	P, S
35	Han M. A., Kim C. M., Yun N. R. et al. (2021). The Effect of Long-lasting Permethrin Impregnated Socks on Tick Bite in Korea. <i>J. Korean. Med. Sci.</i> 36(7): e49	Wykl.	I, S
36	Hansson K. E., Rosdahl A., Insulander M. et al. (2020). 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. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 70(2): 245-251	Wykl.	I, S
37	Hills S. L., Broussard K. R., Broyhill J. C. et al. (2022). Tick-borne encephalitis among US travellers, 2010-20. <i>J. Travel. Med.</i> 29(2)	Wykl.	S
38	Hinckley A. F., Niesobecki S. A., Connally N. P. et al. (2021). Prevention of Lyme and other tickborne diseases using a rodent-targeted approach: A randomized controlled trial in Connecticut. <i>Zoonoses. Public Health</i> . 68(6): 578-587	Wykl.	P
39	Hook S. A., Nawrocki C. C., Meek J. I. et al. (2021). Human-tick encounters as a measure of tickborne disease risk in lyme disease endemic areas. <i>Zoonoses. Public Health</i> . 68(5): 384-392	Wykl.	I
40	Jarmer J., Zlatkovic J., Tsouchnikas G. et al. (2014). Variation of the specificity of the human antibody responses after tick-borne encephalitis virus infection and vaccination. <i>J. Virol.</i> 88(23): 13845-13857	Wykl.	I, S
41	Javed S., Khan F., Ramirez-Fort M. et al. (2013). Bites and mites: prevention and protection of vector-borne disease. <i>Curr. Opin. Pediatr.</i> 25(4): 488-49	Wykl.	I, S
42	Jones E. H., Hinckley A. F., Hook S. A. et al. (2018). Pet ownership increases human risk of encountering ticks. <i>Zoonoses. Public Health</i>. 65(1): 74-79	Wł.	
43	Journault A. A., Richard L., Aenishaenslin C. (2020). Lyme disease prevention: A content analysis of Canadian patient group and government websites. <i>Zoonoses. Public Health</i> . 67(2):177-185	Wykl.	S
44	Kassiri H., Nasirian H. (2021). New insights about human tick infestation features: a systematic review and meta-analysis. <i>Environ. Sci. Pollut. Res. Int.</i> 28(14): 17000-17028	Wykl.	I, S
45	Keesing F., Mowry S., Bremer W. et al. (2022). Effects of Tick-Control Interventions on Tick Abundance, Human Encounters with Ticks, and Incidence of Tickborne Diseases in Residential Neighborhoods, New York, USA. <i>Emerg. Infect. Dis.</i> 28(5): 957-966	Wykl.	I, S
46	Konior R., Brzostek J., Poellabauer E. M. et al. (2017). Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5mL in adults. <i>Vaccine</i>. 35(28): 3607-3613	Wł.	
47	Kulma M., Kopecký O., Bubová T. (2019). Nymphs of Ixodes ricinus Are More Sensitive to Deet Than Adult Females. <i>J. Am. Mosq. Control. Assoc.</i> 35(4): 279-284	Wykl.	I, S

48	Lindblom P., Wilhelmsson P., Fryland L. et al. (2014). Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. PLoS One. 9(6): e100860	Wykl	P, S
49	Lotrič-Furlan S., Bogovič P., Avšič-Županc T. et al. (2017). Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease. J. Intern. Med. 282(2): 142-155	Wykl.	I
50	Mead P., Hinckley A., Hook S. et al. (2015). TickNET-A Collaborative Public Health Approach to Tickborne Disease Surveillance and Research. Emerg. Infect. Dis. 21(9): 1574-1577	Wykl.	S
51	Mead P., Hook S., Niesobecki S. et al. (2018). Risk factors for tick exposure in suburban settings in the Northeastern United States. Ticks. Tick. Borne. Dis. 9(2): 319-324	Wł.	
52	Merino O., Alberdi P., Pérez de la Lastra J. M. et al. (2013). Tick vaccines and the control of tick-borne pathogens. Front. Cell. Infect. Microbiol. 3: 30	Wykl	I, S
53	Mihajlović J., Hovius J. W. R. Sprong H. et al. (2019). Cost-effectiveness of a potential anti-tick vaccine with combined protection against Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Slovenia. Ticks. Tick. Borne. Dis. 10(1): 63-7	Wł.	
54	Mitchell C., Dyer M., Lin F. C. et al. (2020). Protective Effectiveness of Long-Lasting Permethrin Impregnated Clothing Against Tick Bites in an Endemic Lyme Disease Setting: A Randomized Control Trial Among Outdoor Workers. J. Med. Entomol. 57(5): 1532-1538	Wł	
55	Mowbray F., Amlôt R., Rubin G. J. (2012). Ticking all the boxes? A systematic review of education and communication interventions to prevent tick-borne disease. Vector. Borne. Zoonotic. Dis. 12(9): 817-25	Wykl.	S
56	Mowbray F., Amlôt R., Rubin G. J. (2014). Predictors of protective behaviour against ticks in the UK: a mixed methods study. Ticks. Tick. Borne. Dis. 5(4): 392-400	Wykl.	I, S
57	Nasser R., Rakedzon S., Dickstein Y. et al. (2019). Are all vaccines safe for the pregnant traveller? A systematic review and meta-analysis. J. Travel. Med. 27(2): taz074	Wykl.	P, I
58	Nasser R., Rakedzon S., Dickstein Y. et al. (2019). Are all vaccines safe for the pregnant traveller? A systematic review and meta-analysis. J. Travel. Med. 27(2): taz074	Wykl.	P, I
59	Nelson C. A., Hayes C. M., Markowitz M. A et al. (2016). The heat is on: Killing blacklegged ticks in residential washers and dryers to prevent tickborne diseases. Ticks. Tick. Borne. Dis. 7(5): 958-963	Wł.	
60	Nygren T. M., Pilic A., Bohmer M. M. et al. (2022). Tick-Borne Encephalitis Risk Increases with Dog Ownership, Frequent Walks, and Gardening: A Case-Control Study in Germany 2018-2020. Microorganisms. 10(4): 690	Wł.	
61	Poellabauer E., Angermayr R., Behre U. et al. (2019). Seropersistence and booster response following vaccination with FSME-IMMUN in children, adolescents, and young adults. Vaccine. 37(24): 3241-3250	Wykl.	S
62	Prymula R., Pollabauer E. M., Pavlova B. G. et al. (2012). Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN(R) Junior or ENCEPUR(R) Children followed by third vaccination with FSMEIMMUN (R) Junior. Hum. Vaccin. Immunother. 8(6): 736-42	Wykl.	S
63	Rampa J. E., Askling H. H., Lang P. et al. (2020). Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009-2019): A systematic review. Travel. Med. Infect. Dis. 37: 101876	Wykl.	I, S

64	Rego R. O. M., Trentelman J. J. A., Anguita J. et al. (2019). Counterattacking the tick bite: towards a rational design of anti-tick vaccines targeting pathogen transmission. <i>Parasit. Vectors.</i> 12(1): 229	Wykl.	I, S
65	Richards L. S., Balanay G. J. A., Harris W. J. (2015). Effectiveness of permethrin-treated clothing to prevent tick exposure in foresters in the central Appalachian region of the USA. <i>Int. J. Environ. Health. Res.</i> 25(4): 453-462	Wykl.	S
66	Richardson M., Khouja C., Sutcliffe K. (2019). Interventions to prevent Lyme disease in humans: A systematic review. <i>Prev. Med. Rep.</i> 13: 16-22	Wł.	
67	Roßbach B., Kegel P., Zier U. et al. (2014). Protective efficacy of permethrin-treated trousers against tick infestation in forestry workers. <i>Ann. Agric. Environ. Med.</i> 21(4): 712-717	Wł.	
68	Ruzek D., Županc T. A., Borde J. et al. (2019). Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. <i>Antiviral. Res.</i> 164: 23-51	Wykl.	I, S
69	Santonia I., Stiasny K., Essl A. et al. (2022). Tick-borne encephalitis in vaccinated patients: a retrospective case-control study and analysis of vaccination field effectiveness in Austria from 2000 to 2018. <i>J. Infect. Dis.</i> 2: jiac075	Wykl.	Brak pełnego tekstu
70	Schielein L., Tizek L., Biedermann T. et al. (2022). Tick bites in different professions and regions: pooled cross-sectional study in the focus area Bavaria, Germany. <i>BMC Public Health.</i> 22(1): 234	Wł.	
71	Schösser R., Reichert A., Mansmann U. et al. (2014). Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. <i>Vaccine.</i> 32(20): 2375-2381	Wł.	
72	Septfons A., Figoni J., Gautier A. et al. (2021). Increased awareness and knowledge of Lyme Borreliosis and tick bite prevention among the general population in France: 2016 and 2019 health barometer survey. <i>BMC Public Health.</i> 21(1): 1808	Wykl.	S
73	Shedrawy J., Henriksson M., Hergens M. P. et al. (2018). Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-borne encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. <i>Vaccine.</i> 36(50): 7659-7665	Wł.	
74	Smit R. (2012). Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. <i>Vaccine.</i> 30(44): 6301-630	Wł.	
75	Steffen R. (2019). Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. <i>Ticks. Tick. Borne. Dis.</i> 10(1): 100-110	Wykl.	I, S
76	Steffen R., Erber W., Schmitt H. J. (2021). Can the booster interval for the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine 'FSME-IMMUN' be prolonged? A systematic review	Wykl.	S
77	Sullivan K. M., Poffley A., Funkhouser S. et al. (2019). Bioabsorption and effectiveness of long-lasting permethrin-treated uniforms over three months among North Carolina outdoor workers. <i>Parasit. Vectors.</i> 12(1): 52	Wykl.	S
78	Tosato M., Nah K., Wu J. (2021). Are host control strategies effective to eradicate tick-borne diseases (TBD)? <i>J. Theor. Biol.</i> 508: 110483	Wykl.	I, S
79	VanBlargan L. A., Errico J. M., Kafai N. M. et al. (2021). Broadly neutralizing monoclonal antibodies protect against multiple tick-borne flaviviruses. <i>J. Exp. Med.</i> 218(5)	Wykl.	I, S
80	Weissbach F. H., Hirsch H. H. (2015). Comparison of Two Commercial Tick-Borne Encephalitis Virus IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. <i>Clin. Vaccine. Immunol.</i> 22(7): 754-760	Wykl.	I, S

81	Wittermann C., Izu A., Petri E. et al. (2015). Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children. Vaccine. 33(15): 1824-1829	Wł.	
82	Žákovská A., Nejezchlebová H., Bartoňková N. (2013). Activity of the tick <i>Ixodes ricinus</i> monitored in a suburban park in Brno, Czech Republic, in association with the evaluation of selected repellents. J. Vector. Ecol. 38(2): 295-300	Wykl.	I
83	Zavadská D., Odzelevica Z., Karelis G. et al. (2018). Tick-borne encephalitis: A 43-year summary of epidemiological and clinical data from Latvia (1973 to 2016). PLoS One. 13(11): e0204844	Wykl.	P, S
84	Zans K. D., Haile S. R., Schmidt A. J. et al. (2022). Retrospective, matched case-control analysis of tickborne encephalitis vaccine effectiveness by booster interval, Switzerland 2006-2020. BMJ Open. 12(4): e061228	Wł.	

P – populacja; I – interwencja; S – metodyka