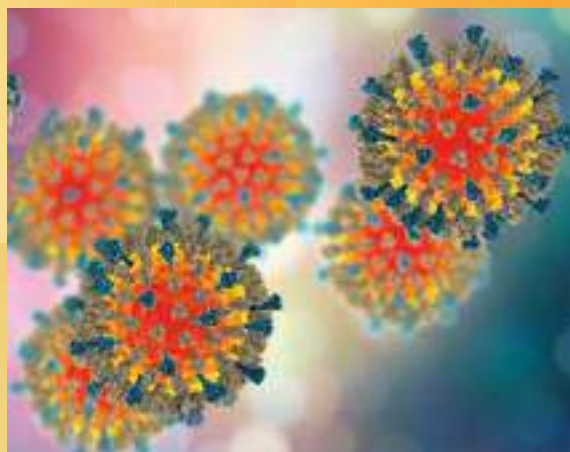


VAKCINOLOGIE 4/2024



ČTVRTLETNÍK PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE, PEDIATRY, INFEKTOLOGY, MIKROBIOLOGY A EPIDEMIOLOGY



Z OBSAHU

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

Hospitalizace a úmrtí na infekci RSV v České republice v roce 2023

Hospitalizations and deaths on RSV infection in the Czech Republic in the year 2023

Surveillance závažných onemocnění způsobených bakterií *Haemophilus influenzae* v České republice v letech 2009–2023

*Surveillance of serious diseases caused by *Haemophilus influenzae* in the Czech Republic in 2009–2023*

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Spalničky – situace v České republice a ve světě v kontextu aktuální nepříznivé epidemiologické situace
Measles – situation in the Czech Republic and in the world in the context of the current unfavourable epidemiological situation

Nové přístupy k očkování proti pneumokokovým nákazám
New approaches to vaccination against pneumococcal infections

Na očkování proti HPV není pozdě!


GARDASIL®9

Má smysl i pro dospělé ženy a muže.

Pomozte chránit své pacienty proti některým HPV
asociovaným onemocněním včetně některých
druhů rakoviny.

Gardasil®9 je 9valentní očkovací látka proti
lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18, 31,
33, 45, 52, 58]. Vakcína Gardasil®9 je určena
dětem (od věku 9 let) i dospělým.
Gardasil®9 může poskytovat prevenci
proti 90 % rakovin děložního čípku,
proti 90 % rakovin análního otvoru
souvisejících s HPV a proti 90 %
genitálních bradavic.

- **v 739 případech**
byla v České republice
diagnostikována rakovina
děložního čípku (rok 2021).¹
- **301 žen zemřelo**
v České republice na rakovinu
děložního čípku v roce 2021
(každých 29 hodin jedna).¹
- **31 % žen**
v ČR s rakovinou děložního
čípku je mladších 45 let
(dle analýzy z období
2018–2022).²
- Za skoro **100 % případů**
rakoviny děložního čípku
je zodpovědný virus HPV.³
- **Očkování**
spolu se screeningem
je nejúčinnější
metodou prevence.⁴

Zkrácená informace o přípravku **Gardasil® 9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)**. **Složení:** Papilomavir humani typi 6 proteinum L1 30 mikrogramů • Papilomavir humani typi 11 proteinum L1 40 mikrogramů • Papilomavir humani typi 16 proteinum L1 60 mikrogramů • Papilomavir humani typi 18 proteinum L1 40 mikrogramů • Papilomavir humani typi 31 proteinum L1 20 mikrogramů • Papilomavir humani typi 33 proteinum L1 20 mikrogramů • Papilomavir humani typi 45 proteinum L1 20 mikrogramů • Papilomavir humani typi 52 proteinum L1 20 mikrogramů • Lidský papilomavirus-HPV • L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasnicích (*Saccharomyces cerevisiae* CANAD3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií adsorbovaný naomorním sran-hydroxyfosforečnanu hlinítem jako adjuvanci (0,5 miligramu Al). **Indikace:** aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním: premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce; genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy. **Dávkování a způsob podání:** *Jedinci ve věku 9 až 14 let včetně v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 lze podat podle dvoudávkového schématu (0, 6–12 měsíců). Druhá dávka se má podat 5 až 13 měsíců po první dávce. Pokud je druhá dávka podána dříve než 5 měsíců po první dávce, vždy se má podat třetí dávka. Přípravek Gardasil 9 lze podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. *Jedinci ve věku 15 let a starší v době podání první injekce:* Přípravek Gardasil 9 se má podat podle třídávkového schématu (0, 2, 6 měsíců). Druhá dávka se má podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka se má podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky mají být podány v průběhu jednoho roku. Doporučuje se, aby jedinci, kteří dostanou jako 1. dávku přípravek Gardasil 9, dokončili 3dávkové očkovací schéma přípravkem Gardasil 9. Potřeba posilovací dávky nebyla stanovena. Studie se smíšeným (zaměnitelným) režimem očkovacích látek nebyly s přípravkem Gardasil 9 provedeny. Jedinci dříve očkovaní v 3dávkovém schématu kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV typům 6, 11, 16 a 18, mohou dostat 3 dávky přípravku Gardasil 9. *Pediatrická populace (děti ve věku < 9 let):* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u dětí ve věku méně než 9 let nebyla stanovena. *Populace žen ve věku ≥ 27 let:* Bezpečnost a účinnost přípravku Gardasil 9 u žen ve věku 27 let a více nebyla studována. Očkovací látku je nutno aplikovat intramuskulární injekcí (preferuje se oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna). Přípravek Gardasil 9 nesmí být aplikován intravaskulárně, subkutánně nebo intradermálně. Očkovací látka nesmí být smíchána s žádnou jinou očkovací látkou ani roztokem v jedné injekční stříkačce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jedinci s hypersenzitivní reakcí po předchozí aplikaci přípravku Gardasil 9 nebo Gardasil/Silgard nesmí dostat přípravek Gardasil 9. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Musí být k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání očkovací látky. Zejména u dospívajících může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít po jakémkoliv očkování, nebo dokonce i před ním, k synkopě (mdlobám), někdy doprovázené pádem. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie a tonicko-klonické pohyby končetin. Proto mají být očkování jedinců sledování přibližně 15 minut po podání očkovací látky. U jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním je třeba očkování odložit. Méně závažné infekce jako mírný zánět horních cest dýchacích nebo horečka nízkého stupně nejsou kontraindikací k imunizaci. Stejně jako u jakékoliv očkovací látky nemusí očkování přípravkem Gardasil 9 zajistit ochranu všem očkováným. Očkovací látka chrání pouze proti onemocněním, která jsou způsobena typy HPV, na které je očkovací látka zaměřena. Proto je nezbytné i nadále používat vhodná opatření proti sexuální přenosným onemocněním. Očkovací látka je pouze k profylaktickému použití a nemá žádný účinek na aktivní infekci HPV nebo klinicky prokázané onemocnění. Není také určena k prevenci progresse jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV. Přípravek Gardasil 9 nezabrání lézím způsobeným typem HPV obsaženým v očkovací látce u jedinců již infikovaných tímto HPV typem v době očkování. Protože žádná očkovací látka nemá 100 % účinnost a přípravek Gardasil 9 neposkytuje ochranu proti všem typům HPV nebo proti infekci HPV přítomné v době očkování, zůstává cervikální screening kriticky důležitý a musí probíhat v souladu s lokálními doporučeními. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně použití přípravku Gardasil 9 u jedinců s poruchou imunitní odpovědi v důsledku užívání účinné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo dalších příčin nemoci na očkovací látku reagovat. U jedinců s trombocytopenií nebo jakoukoliv jinou poruchou srážlivosti musí být tato očkovací látka aplikována s opatrností kvůli možnému krvácení po intramuskulární aplikaci. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti, imunogenity nebo účinnosti, které by podpořily zaměnitelnost přípravku Gardasil 9 s bivalentní nebo kvadrivalentní očkovací látkou proti HPV. **Interakce:** Bezpečnost a imunogenita u jedinců, kteří dostali imunoglobuliny nebo krevní deriváty v průběhu 3 měsíců před očkováním nebyla v klinických studiích hodnocena. **Použití s dalšími očkovacími látkami:** Gardasil 9 může být podán současně s kombinovanou posilovací (booster) očkovací látkou obsahující difterii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (očkovací látky dTap, dTap-IPV). **Použití s hormonální antikoncepcí:** V klinických studiích 60,2 % žen ve věku 16 až 26 let, kterým byl aplikován přípravek Gardasil 9, užívalo v průběhu očkovací fáze klinické studie hormonální antikoncepci. Nežádalo se, že by užívání hormonální antikoncepce ovlivňovalo typové specifickou imunitní odpověď na přípravek Gardasil 9. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Poregistrační data ze souboru těhotných žen nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatalní toxicitu přípravku Gardasil 9, pokud byl podán během těhotenství. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Nicméně údaje nejsou považovány za dostačující pro to, aby mohlo být použito přípravku Gardasil 9 doporučeno v průběhu těhotenství. Očkování musí být odloženo až do ukončení těhotenství. Přípravek Gardasil 9 lze aplikovat během kojení. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Celkem 15 776 jedincům (10 495 jedinců ve věku 16 až 26 let a 5 281 dospívajících ve věku 9 až 15 let při zářazení do studie) byl podán přípravek Gardasil 9. Několik jedinců (0,1 %) skončilo kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými po aplikaci přípravku Gardasil 9 byly reakce v místě aplikace injekce (84,8 % očkováných jedinců v průběhu 5 dnů po některé z očkovacích návštěv) a bolest hlavy (13,2 % očkováných jedinců v průběhu 15 dnů následujících po některé z očkovacích návštěv). V jedné z těchto klinických studií, která zahrnuje 1 053 zdravých dospívajících ve věku 11 až 15 let, se ukázalo, že pokud došlo k aplikaci první dávky přípravku Gardasil 9 současně s posilovací dávkou kombinované vakcíny proti difterii, tetanu, pertusí [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivované], bylo hlášeno více nežádoucích účinků, jako jsou reakce v místě aplikace injekce (otok, erytém), bolest hlavy a pyrexie. Pozorované rozdíly byly < 10 % a u většiny subjektů byly hlášeny nežádoucí účinky mírné až střední intenzity. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Gardasil 9 musí být po vyjmutí z lednice podán co nejdříve je to možné. Stabilitní data naznačují, že složky vakcíny jsou stabilní po dobu 96 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 8 °C do 40 °C nebo po dobu 72 hodin, pokud jsou uchovávány při teplotách od 0 °C do 2 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek Gardasil 9 použit nebo zlikvidován. Tyto informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky v případě dočasného teplotního výkyvu. **Léková forma:** Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Čirá tekutina s bílou sraženinou. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1007/002. **Datum revize textu:** 09.10.2024. **RN 000027439-CZ**. Pro kohortu dívek a chlapců od dovršeného 11. do dovršeného 15. roku hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro ostatní pacienty a pacienty není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. <https://svod.cz/>, datum zobrazení: 15. 10. 2024. 2. <https://www.cervix.cz/cs/lekari/epidemiologie-a-vysledky-screeningu/>, datum zobrazení: 15. 10. 2024. 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>, datum zobrazení: 15. 10. 2024. 4. <https://www.hpv-college.cz/prevence>, datum zobrazení: 15. 10. 2024.

Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564

Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz

CZ-GSL-01051 (1.0) | Datum přípravy: 1/2025





Vaccinology

Ročník (Volume) 18, 2024, číslo (Number) 4

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
LF UK Hradec Králové

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Daniel Dražan
DD ordinace, Jindřichův Hradec

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

prim. MUDr. Lenka Petroušová, Ph.D.
Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice
Hradec Králové

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

prof. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

Mezinárodní redakční rada
(International Editorial Board)

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., FAAAAI
Jesseniova lékařská fakulta UK a Univerzitní nemocnice
v Martine, Slovensko

doc. MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH
Lékařská fakulta UPJŠ a Univerzitní nemocnice Košice,
Slovensko

prof. Zsófia Mészner, M.D.
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

prof. Vytautas Usonis, M.D.
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

Odpovědný redaktor (Editor)

Mgr. Lukáš Malý
e-mail: vakcinologie@eezy.cz

Vydavatel (Publisher)

EEZY Events & Education, s.r.o.
www.eezy.cz

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

Obchodní oddělení (Advertising)

e-mail: kupcova@eezy.cz

DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatně, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,
hala A3, 193 00 Praha 9
tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370
e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se
řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro
předplatitele. Předplatně se automaticky prodlužuje.

Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

Všechny publikované články procházejí recenzí
(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 31. 1. 2025.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace
vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné
stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je
povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© EEZY Events & Education, s.r.o., 2024

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

v oblasti vakcinologie dnes stojíme před zcela novými výzvami, které zahrnují nejen řešení epidemiologických hrozeb, ale také efektivní zavádění nových zdravotnických technologií (Health Technology Assessment, HTA) do rozhodovacích procesů. HTA představuje klíčový nástroj pro hodnocení přínosu nových vakcín, zajištění jejich dostupnosti a spravedlivé distribuce v rámci zdravotního systému.

Základním principem HTA je poskytovat informovaná rozhodnutí na základě klinické efektivity, nákladové efektivity, bezpečnosti a etických aspektů. V oblasti vakcinace má tento proces strategický význam při rozhodování o zařazení nových vakcín do národních imunizačních programů. Například pandemická situace způsobená covidem-19 ukázala, jak důležité je rychlé, ale pečlivé vyhodnocení nových intervencí, aby bylo možné co nejefektivněji využít omezených zdrojů.

Zavádění HTA do posuzování vakcín přináší řadu výhod. Za prvé, HTA umožňuje systematické hodnocení klinických a ekonomických dopadů, což je nezbytné pro spravedlivé rozhodování. Za druhé, tento nástroj poskytuje rámec pro identifikaci priorit, ať už jde o investice do výzkumu nebo o podporu konkrétních vakcinačních programů. Za třetí, HTA podporuje transparentnost a důvěru veřejnosti v rozhodovací procesy, což je obzvláště důležité při zavádění nových vakcín do očkovacího kalendáře v době, kdy narůstá odpor proti očkování jako takovému.

Legislativní proces se nedávno poněkud zadrhnul, neboť tato legislativní úprava směřovala ze Senátu do Poslanecké sněmovny a sněmovna normu nepustila dále. Teď je druhá šance, kdy zainteresované strany deklarují snahu, aby byla tato důležitá norma schválena. Věřme, že se to podaří a budeme i v České republice tento proces reálně řídit a nespoléhat pouze na náhodný lobbying.

V současné době také řešíme „nový“ virus HMPV. Tedy spíše ho řeší masmédia. Je vidět, že dnes je síla masmédií prakticky neomezená, a když se rozhodnout „vyrobiť“ nějakou kauzu, tak ji prostě vyrobí bez ohledu na reálnou nebezpečnost případného původce.

Zároveň mi dovoluje pogratulovat všem našim členům, kteří byli zvoleni do výborů jiných společností. Posilujeme tak možnost postupovat koordinovaně a harmonizovat doporučení různých odborných společností.

Za redakční radu prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.





EDITORIAL..... 159

PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)

Hospitalizace a úmrtí na infekci RSV v České republice v roce 2023 Hospitalizations and deaths on RSV infection in the Czech Republic in the year 2023	
<i>Petr Pazdiora, Ondřej Šanča, Ladislav Dušek.....</i>	<i>162</i>
Surveillance závažných onemocnění způsobených bakterií <i>Haemophilus influenzae</i> v České republice v letech 2009–2023 Surveillance of serious diseases caused by <i>Haemophilus influenzae</i> in the Czech Republic in 2009–2023	
<i>Ludmila Nováková.....</i>	<i>170</i>
Analýza účinnosti perorálních antivirotek u onemocnění covid-19 v České republice Analysis of the clinical effectiveness of oral antivirals in covid-19 in the Czech Republic	
<i>Lenka Petroušová, Jiří Slíva, Jan Smetana</i>	<i>162</i>

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Spalničky – situace v České republice a ve světě v kontextu aktuální nepříznivé epidemiologické situace Measles – situation in the Czech Republic and in the world in the context of the current unfavourable epidemiological situation	
<i>Radomíra Limberková, Monika Liptáková, Zdenka Mandáková, Lada Svobodová, Jan Kynčl.....</i>	<i>184</i>
Nové přístupy k očkování proti pneumokokovým nákazám New approaches to vaccination against pneumococcal infections	
<i>Roman Prymula.....</i>	<i>193</i>

POSTAVME SE RSV



S VAKCÍNOU
AREXVY

**Pro Vaše pacienty ve věku ≥ 50 let se zvýšeným rizikem
onemocnění RSV[#] a pacienty ≥ 60 let.¹⁻³**

Proti onemocnění dolních cest dýchacích způsobenému RSV

1. sezóna

94,6%

(95% CI; 65,9; 99,9) AREXVY (1 případů z 4937),
placebo (18 případů z 4861)

**Účinnost u účastníků ve věku ≥ 60 let
s ≥ 1 vybranou komorbiditou^{1,2**}**



**1. + 2. sezóna
kumulativně**

Bez sezónní korekce:

74,5%

(95% CI, 55,7; 86,1)

S korekcí sezónnosti: 66,7 %

(95% CI, 41,8; 82,0) AREXVY (16 případů z 4 983),
placebo (72 případů z 4 919)

**Účinnost u účastníků ve věku ≥ 60 let
s ≥ 1 vybranou komorbiditou^{1,3**}**

RSV
A+B¹



**Více o vakcíně
AREXVY**

Reference: 1. SPC Arexvy. 2. Papi A et al., N Engl J Med 2023, Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160. 3. Ison M et al. Clin Infect Dis. 2024 Jan 22;ciae010. doi: 10.1093/cid/ciae010.

CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc

▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU AREXVY

Název přípravku: Arexvy prášek a suspenze pro injekční suspenzi. Vakcína proti respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV) (rekombinantní, obsahující adjuvans). **Složení:** Po rekonstituci jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: RSVPreF3 antigen 120 µg, adjuvovaný na AS01_E obsahující: rostlinný extrakt z Mydlokoru tupolistého (*Quillaja saponaria* Molina), frakce 21 (QS-21) 25 µg, 3-O-deacetyl-4-monotosylol lipid A (MPL) z bakterie *Salmonella minnesota* 25 µg. Úplný seznam pomocných látek viz SPC. **Indikace:** Vakcína Arexvy je indikována k aktivní imunizaci za účelem prevence onemocnění dolních cest dýchacích (DCD) způsobeného respiračním syncytiálním virem u: dospělých ve věku 60 let a starších; dospělých ve věku 50 až 59 let se zvýšeným rizikem onemocnění RSV*. Použití této vakcíny má být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Arexvy se podává v jedné dávce 0,5 ml. Potřeba přeočkování další dávkou nebyla stanovena (viz bod 5.1 SPC). Vakcína je určena pouze k intramuskulárnímu injekčnímu podání, přednostně do deltového svalu. Návod k rekonstituci této vakcíny před jejím podáním je uveden v bodě 6.6. SPC vakcíny. Vakcínu nepodávejte intravaskulárně ani intradermálně. O subkutánním podání vakcíny nejsou k dispozici žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Je nutné mít vždy k dispozici odpovídající lékařskou péči a dohled pro případ, že by po podání vakcíny došlo k anafylaktické reakci. Očkování je nutno odložit u jedinců s akutním těžkým horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako např. nachlazení však není důvodem k odkladu očkování. Podobně jako u jiných vakcín nemusí být u všech očkovanych jedinců dosaženo ochranné imunitní odpovědi. V souvislosti s očkováním se mohou vyskytnout reakce související s úzkostí včetně vazovagálních reakcí (synkopy), hyperventilace nebo reakce související se stresem. Je důležité přijmout opatření, která zabrání poranění v případě mdloby. Podobně jako u jiných intramuskulárních injekcí musí být vakcína Arexvy podávána s opatrností osobám s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou srážlivosti krve, protože u těchto osob může po intramuskulárním podání dojít ke krvácení. Údaje o bezpečnosti a imunogenitě vakcíny Arexvy u imunokompromitovaných osob nejsou k dispozici. Pacienti léčení imunosupresivy, nebo pacienti s imunodeficiencí mohou mít na vakcínu Arexvy sníženou imunitní odpověď. Bezpečnost a účinnost vakcíny Arexvy u dětí nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Nebyly provedeny žádné studie účinků vakcíny Arexvy na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Interakce:** Vakcínu Arexvy lze podávat současně s inaktivovanými vakcínami proti sezónní chřipce (neadjuvovaná vakcína se standardní dávkou, vysokodávková neadjuvovaná vakcína, nebo adjuvovaná vakcína se standardní dávkou)*. Při současném podání vakcíny Arexvy s vakcínami proti sezónní chřipce byly zaznamenány numericky nižší neutralizační titry RSV A a B a numericky nižší titry hemaglutinačně inhibičních protilátek chřipky A a B než při odděleném podání vakcín. Toto nebylo pozorováno konzistentně napříč studii. Klinický význam těchto zjištění není znám. Má-li být vakcína Arexvy podána současně s jinou injekčně podávanou vakcínou, musí být pro každou vakcínu použito jiné místo vpichu. Současné podání vakcíny Arexvy s jinými než výše uvedenými vakcínami nebylo zkoumáno. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání vakcíny Arexvy těhotným ženám nejsou k dispozici. Podávání vakcíny Arexvy v těhotenství se nedoporučuje. Údaje o vylučování vakcíny Arexvy do lidského mateřského mléka u lidí ani zvířat nejsou k dispozici. Podávání vakcíny Arexvy kojícím/laktujícím ženám se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** S frekvencí velmi časté: bolest v místě injekce, erytém v místě injekce*, únava, myalgie, artralgie, bolest hlavy; časté: otok v místě injekce, horečka, zimnice; méně časté: lymfadenopatie, hypersenzitivní reakce (například vyrážka), nauzea, bolest břicha, zvracení, svědění v místě injekce, bolest, malátnost. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C do 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Druh obalu a obsah balení:** Vakcína Arexvy je dostupná v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku s práškem a 1 injekční lahvičku se suspenzí nebo v balení po 10 injekčních lahvičkách s práškem a 10 injekčních lahvičkách se suspenzí. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Zvláštní opatření pro zacházení:** Prášek a suspenze musí být před podáním rekonstituovány. Prášek je bílý. Suspenze je opalescentní, bezbarvá až světle nahnědlá tekutina. Prášek a suspenze musí být vizuálně zkontrolovány na přítomnost cizích částic a/nebo změnu vzhledu. Pokud je některá z nich pozorována, vakcínu nerekonstituujte. Rekonstituovaná vakcína je opalescentní, bezbarvá až světle nahnědlá tekutina. Rekonstituovaná vakcína musí být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizích částic a/nebo změnu vzhledu. Pokud je některá z nich pozorována, vakcínu nepodávejte. Z mikrobiologického hlediska má být vakcína použita okamžitě. Nenlí použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání vakcíny po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 4 hodiny. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgie. **Datum první registrace:** 6.6.2023. **Datum revize textu:** 26. 08. 2024. **Registrační číslo:** EU/1/23/1740/001-002. Vakcína Arexvy prášek a suspenze pro injekční suspenzi je vakcína proti respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV) (rekombinantní, obsahující adjuvans). Vakcína je registrovaný léčivý přípravek vázaný na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku dostupnou na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky, prosím, nahláste na cz.safety@gsk.com. Očkování nemusí chránit 100 % očkovanych. Verze SPC platná ke dni 28. 11. 2024.

*Prosím věnujte pozornost změnám v SPC.

GSK

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, tel.: 222 001 111; e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz

PM-CZ-RSA-JRNA-240008
Schváleno: 12/2024

Hospitalizace a úmrtí na infekci RSV v České republice v roce 2023

Hospitalizations and deaths on RSV infection in the Czech Republic in the year 2023

Petr Pazdiora,¹ Ondřej Šanca,² Ladislav Dušek^{2,3}

¹Ústav epidemiologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

³Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Souhrn

Cíl: Vzhledem k potřebě aktualizovat údaje o závažnosti a sezónnosti infekce vyvolané respiračním syncytiálním virem (RSV) v České republice byla provedena analýza dostupných dat o hospitalizaci a odhad rizika hospitalizace v jednotlivých věkových skupinách.

Metodiky: K analýzám byla použita data z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Národního registru hospitalizací za rok 2023. V jednotlivých věkových skupinách byly analyzovány počty hospitalizací a úmrtí s diagnózou infekcí RSV (diagnózy J12.1, J20.5, J21.0).

Výsledky: Během roku 2023 bylo celkem evidováno 1 865 hospitalizací s uvedenými diagnózami, při přepočtu na 100 000 obyvatel a rok bylo odhadnuto celkové riziko hospitalizace s diagnózami J12.1, J20.5 a J21.0 na 17,11. Při analýze podle věkových skupin bylo nejvyšší riziko kalkulováno pro věkovou skupinu dětí do šesti měsíců věku (1313,55/100 000 obyvatel a rok), nejnižší pro věkovou skupinu 20–34 let (0,57/100 000 obyvatel a rok). Děti do jednoho roku byly mezi hospitalizovanými s uvedenými diagnózami zastoupeny v 47,1 %, pacienti ve věku 65 let a starší v 28,3 %. U hospitalizovaných s diagnózou J12.1, J20.5 a J21.0 bylo nahlášeno 72 úmrtí, tj. 3,9 %. Nejvyšší smrtnost (12,9 %) byla zaznamenána ve věkové skupině 65letých a starších pacientů.

Závěry: Infekce RSV jsou uváděny jako příčina hospitalizace v ČR ve všech věkových skupinách. Nejvyšší riziko hospitalizace bylo v roce 2023 odhadnuto pro děti do šesti měsíců věku. Nejvyšší závažnost z hlediska úmrtí během hospitalizace byla propočtena pro osoby ve věku 65 let a více. Získaná data jsou jednoznačným podkladem pro využívání dostupných možností specifické prevence nejen u dětí, ale zejména u starších osob.

Klíčová slova: RSV, hospitalizace, úmrtí, věk, prevence

Summary

Objectives: Due to the lack of current data on the seriousness and seasonality of respiratory syncytial virus (RSV) infections in the Czech Republic, an analysis was made of available data on hospitalizations and an estimation of the risk of hospitalization for individual age groups was made.

Methodology: Data from the National Register of Insurance Covered Health Services and the National Register of Hospitalizations were used for the analyses. The number of hospitalizations and deaths due to RSV infection (diagnoses J12.1, J20.5, J21.0) was analyzed according to age groups for the year 2023.

Results: There were 1,865 hospitalizations with presented diagnoses in the year 2023. The rate of hospitalization for the year studied was estimated at 17.11 per 100,000 inhabitants for the diagnoses J12.1, J20.5, and J21.0. From the analysis of age groups, the highest risk was calculated for ages up to 6 months (1313.55/100,000), the lowest for the age group 20–34 (0.57/100,000 inhabitants and year). Hospitalized children under 1 year of age comprised 47.1% of all of hospitalizations with an observed diagnosis while the percentage of patients 65 years and older was 28.3% of inpatients. From those hospitalized with the diagnoses J12.1, J20.5, and J21.0, 72 deaths were reported, i. e. 3.9%. The highest case fatality rate (12.9%) was observed in the age group 65 years and older.

Conclusions: Hospitalization resulting from RSV infection concerns all age groups in the Czech Republic. The highest hospitalization rate was calculated for children under 6 months of age in the year 2023. The highest case fatality rate was calculated for the age group 65 years and older. Collected data is an essential basis for optimizing the targeted use of available methods of prevention, not only for children, but elderly people as well.

Keywords: RSV, hospitalization, deaths, age, prevention

Úvod

Respirační syncytiální virus (RSV) je obalený jednovláknový RNA virus patřící do rodu *Orthopneumovirus* z čeledi *Pneumoviridae*. Rozlišují se dvě podskupiny RSV-A a RSV-B. Klasifikace na nižší úrovni se stále vyvíjí, na základě zmapování celého genomu RSV se rozlišují linie a podlinie v rámci obou podskupin. Jejich dlouhodobé sledování má význam z hlediska klinického průběhu, imunity i výskytu v jednotlivých věkových skupinách (1). K přenosu dochází přímo kapénkami a nepřímo prostřednictvím kontaminovaných předmětů a rukou, virus na pokožce přežívá 30 minut, na nábytku až sedm hodin (2). Významnou roli při šíření etiologického agens mají bezpříznakoví jedinci s touto infekcí (3, 4). RSV je významným původcem onemocnění horních a dolních cest dýchacích (HCD a DCD) ve všech věkových skupinách. Příznaky se pohybují od mírných chřipkovitých až po závažné projevy těžké infekce, jako je bronchiolitis či pneumonie, které mohou vést k hospitalizacím a úmrtím. Nemocní s komplikovaným průběhem vyžadují mechanickou ventilaci s nutností léčby na jednotkách intenzivní péče (JIP), v důsledku onemocnění může dojít ke kardiopulmonálním komplikacím (městnavé srdeční selhání a dekompenzace CHOPN), případně k úmrtí (5). Závažnost klinických projevů je ovlivněna především věkem – těžkými průběhy infekce jsou nejvíce ohroženy nedonošené děti a nejmladší děti (zejména do šesti měsíců), lidé 65letí a starší, dále všichni bez ohledu na věk při přítomnosti jednoho či více chronických onemocnění (5–9). Klinická zátěž je u starších osob obdobná dopadu chřipkových onemocnění; potvrzuje to řada studií s porovnáním rizika hospitalizace na JIP, její doby, exacerbací chronických respiračních onemocnění, bakteriálních superinfekcí, úmrtí do jednoho roku po určení diagnózy (10–12).

Vzhledem k tomu, že infekce RSV nelze klinicky odlišit od ostatních re-

spiračních virových infekcí, je nutná jejich laboratorní diagnostika přímými či nepřímými metodami. Tuto diagnostiku je t. č. schopno v ČR zajistit minimálně 54 laboratoří (13).

Na základě nejrozsáhlejší analýzy publikovaných studií bylo odhadnuto, že v roce 2019 ve světě proběhlo u dětí ve věku do pěti let 33 milionu akutních onemocnění DCD vyvolaných RSV, z nichž 101 400 skončilo úmrtím. Z 3,6 milionu onemocnění, která si vyžádala hospitalizaci, během ní zemřelo 26 300 dětí. V rámci těchto analýz bylo odhadnuto, že u dětí do věku šesti měsíců v tomto roce proběhlo 6,6 milionu akutních onemocnění DCD, z nichž skončilo úmrtím 45 700. Zdravotní stav vyžadoval hospitalizaci 1,4 milionu dětí, 13 300 na onemocnění během ní zemřelo – tato data jednoznačně potvrzují vysokou závažnost infekce v prvních měsících života (14).

Z údajů ze studií publikovaných v letech 1996–2021 byla u 60letých a starších osob ve vyspělých zemích (USA, Finsko, Nový Zéland) propočtena 6,1% smrtelnost na tuto infekci během hospitalizace; počet úmrtí v roce 2019 byl pro tyto země propočten na 22 000 až 47 000 (15). Na základě analýzy za období 2000–2021 bylo odhadnuto, že ve vysokopříjmových zemích (dle hodnocení autorů původních prací) došlo v roce 2019 u 60letých a starších osob k 5,2 milionu akutních respiračních onemocnění vyvolaných RSV, 470 000 hospitalizací a 33 000 úmrtí během hospitalizace. Odhady pro rok 2025 jsou ještě významně vyšší (16).

Výskyt infekcí vyvolaných RSV má typický sezónní charakter. Podle dlouhodobé surveillance v 13 evropských zemích v letech 2010–2019 dochází k nárůstu onemocnění v zimním období v závislosti na teplotách a relativní vlhkosti. Sezónní výskyt infekcí RSV trvá cca 8–18 týdnů, výskyt ve východní části kontinentu je posunut cca o čtyři týdny za západní Evropou (17). Pravidelnost sezónního výskytu byla ale celosvětově významně ovlivněna nespécifickými opatřeními během pandemie covidu-19 (6, 18).

Vzhledem k prudkému nárůstu informací, zavádění specifických preventivních opatření a častějšímu používá-

ní citlivějších laboratorních metod při identifikaci infekce je žádoucí aktualizace údajů i v jednotlivých zemích. Cílem naší studie bylo zmapovat riziko hospitalizace a úmrtí v roce 2023 v ČR na základě oficiálně vykázaných hospitalizací s onemocněním vyvolaným RSV a na základě získaných dat odhadnout toto riziko v jednotlivých věkových skupinách.

Materiál a metody

K analýzám byla použita data z Národního registru hrazených zdravotních služeb a Národního registru hospitalizací, která jsou spravována Ústavem zdravotnických informací a statistiky. Analyzovány byly počty hospitalizovaných pro infekci RSV podle věkových skupin v roce 2023 s diagnózami J12,1 pneumonie způsobená RSV, J20.5 akutní bronchitis způsobená RSV a J21.0 bronchiolitis způsobená RSV.

Data byla sbírána v souladu s platnou legislativou (zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, vyhláška č. 116/2012 Sb., o předávání údajů do Národního zdravotnického informačního systému, zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů). Je používána Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 10. decenální revize v českém překladu, označovaná jako MKN-10 podle sdělení Českého statistického úřadu (ČSÚ) ze dne 28. listopadu 2012 o aktualizaci Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (částka 119/2011 Sb.). Aktuálně platná verze je v elektronické podobě k dispozici na adrese www.uzis.cz.

Jako základní onemocnění nelze kódovat ty stavy a onemocnění, které nastaly v průběhu hospitalizace. Na prvním místě se podle MKN-10 uvede diagnóza onemocnění, které nejvíce ohrožuje zdraví či život nemocného, pokud již není uvedena jako základní diagnóza a byla léčena společně se základní diagnózou. Dále se uvádějí kódy dalších onemocnění, které komplikují, tj. ovlivňují či odůvodňují frekvenci,

Tab. 1 Hospitalizace a úmrtí s dg. J12.1, J20.5, J21.0 podle věkových skupin (ČR, 2023).

Věková skupina (měsíce, roky)	Počet hospitalizovaných	Počet hospitalizací/ 100 000 obyvatel	Počet úmrtí	Smrtnost (%)
0–5 měsíců	601	1 313,55	0	0,00
6–11 měsíců	277	605,41	0	0,00
1–2 roky	217	98,85	0	0,00
3–4 roky	94	41,09	0	0,00
5–9 let	48	8,11	0	0,00
10–14 let	5	0,84	0	0,00
15–19 let	4	0,67	0	0,00
20–34 let	10	0,57	0	0,00
35–49 let	23	0,92	1	4,35
50–64 let	58	2,78	3	5,17
65+ let	528	23,60	68	12,88
Celkem	1 865	17,11	72	3,86

Tab. 2 Podíl hospitalizovaných s dg. J12.1, J20.5, J21.0 ve vybraných věkových skupinách na celkovém počtu hospitalizovaných s uvedenými diagnózami (ČR, 2023).

Věková skupina	Podíl z celkového počtu hospitalizovaných (%)	Proporce v celkové populaci ČR (%)
Děti do 1 roku	47,08	0,84
Děti do 5 let	63,75	4,95
Osoby 5–64 let	7,94	74,53
Osoby ≥65 let	28,31	20,52

trvání, objem a strukturu poskytnuté a vykázané péče. Maximálně je možno uvést čtyři další diagnózy (19, 20).

Na základě získaných dat z registrů byla provedena deskriptivní analýza uvedených diagnóz na pozici základní a vedlejší. Ke kalkulaci odhadů rizika hospitalizace byly použity počty obyvatel ČR v jednotlivých letech získané z ČSÚ.

Výsledky

V roce 2023 bylo hospitalizováno s nejméně jednou diagnózou infekce RSV 1 865 osob (42 z nich mělo dvě různé diagnózy této infekce – celkový počet sledovaných diagnóz mezi základními a vedlejšími příčinami hospitalizace byl 1 907). Riziko hospitalizace bylo odhadnuto na 17,11/100 000

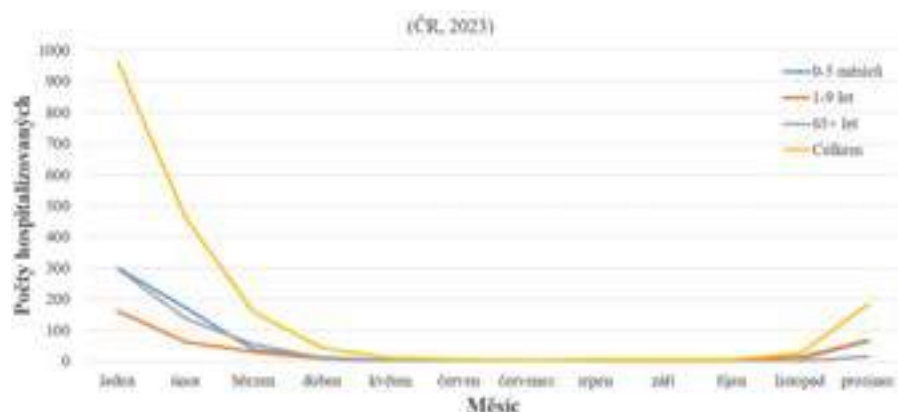
a rok. Počet hospitalizovaných v jednotlivých věkových skupinách je znázorněn v tabulce 1. V tabulce je současně uveden odhad rizika podle věku. Riziko hospitalizace u dětí do jednoho roku bylo odhadnuto na

959,48/100 000 a rok, u dětí do pěti let 220,28/100 000 a rok. Děti do jednoho roku tvořily z celkového počtu hospitalizovaných pacientů 47,1 % (tab. 2). V souboru hospitalizovaných bylo nahlášeno 72 úmrtí (3,9 %). Smrtnost během hospitalizace v jednotlivých věkových skupinách udává tabulka 1. V grafu 1 jsou znázorněny počty hospitalizovaných ve vybraných věkových skupinách, tj. narozených dětí, dětí v teoretickém věku sourozenců a 65letých a starších osob, tj. ve věku odpovídajícímu věku prarodičů narozených dětí.

Diskuse

Vzhledem k tomu, že v ČR podobně jako v dalších zemích zatím neprobíhá kompletní surveillance infekcí vyvolaných RSV, použili jsme jako zdroj celostátních dat informační systém o hospitalizacích. Tento systém má výhodu v povinnosti a kompletnosti vyplňování, na druhé straně je nevýhodou, že řada diagnóz, která je vyvolána konkrétními etiologickými agens, nemusí být adekvátně kódována (19). Současně pravděpodobně dochází i k tomu, že některé specifické použité kódy naopak nejsou podloženy laboratorním, ale jen klinickým nálezem. I přes tyto limitace lze tento systém v současnosti vnímat jako důležitý a zatím jediný výchozí podklad pro hodnocení závažnosti infekcí vyvolaných RSV.

Počty hospitalizovaných s infekcí RSV v ČR v roce 2023 jsou celkově významně vyšší než v období 2017–2022 (21). Údaje za šestileté období byly výrazně zkresleny, tj. sníženy nefar-



Graf 1 Počty hospitalizovaných ve vybraných věkových skupinách.

maceutickými preventivními opatřeními proti covidu-19, ale i méně častým využíváním laboratorní diagnostiky na průkaz této infekce, včetně její nižší citlivosti. Znalosti o významu této infekce i o potřebě kvalitnějšího monitorování se významně zvýšily po zavádění nových specifických preventivních opatření ve světě během let 2022–2023.

Naše data o sezónnosti infekce RSV odpovídají publikovaným údajům, k nárůstu hospitalizací došlo v ČR ve všech věkových skupinách v období ledna až března (sezóna 2022/2023) a v listopadu-prosinci (sezóna 2023/2024). V oblasti severní polokoule v mírném pásmu se lze s touto infekcí setkávat pravidelně v období listopad-březen. Výskyt této infekce trvá cca pět měsíců, vrcholí ve stejném období jako jiné respirační infekce (22). Tyto údaje potvrzuje i rozbor studií v Německu za období 2003–2023; do začátku pandemie docházelo k nárůstu onemocnění od listopadu do dubna s vrcholem v únoru (23). Pravidelnost sezónního výskytu byla celosvětově významně ovlivněna nespécifickými opatřeními během pandemie covidu-19 (6, 18); po změnách sezónnosti v souvislosti s touto mimořádnou epidemiologickou situací se charakter výskytu vrací k předpandemickému období.

Celosvětově je odhadováno, že na základě akutních infekcí dolních dýchacích cest vyvolaných RSV dochází cca u 9,7; respektive 10,9 % dětí k hospitalizaci s významnými rozdíly mezi vyspělými a rozvojovými zeměmi (14, 24). V USA je kalkulováno, že z celkového počtu 2,1 milionu infekcí RSV byla 3 % dětí do pěti let hospitalizována (8). Při sledování donošených dětí v USA bylo riziko hospitalizace mezi dětmi s touto infekcí v prvním roce života v sezónách 2012/2013 a 2013/2014 propočteno na 2,8 % (25). Obdobné závěry naznačuje analýza belgických studií z let 2000–2021. Hospitalizací v této věkové skupině končí 5–10 % dětských pacientů ošetřených ambulantně (26). Obdobné analýzy z ČR nejsou zatím k dispozici. Podle publikovaných odhadů a údajů z naší studie by mělo být v ČR každoročně ošetřeno praktickými lékaři 10–20× více pacientů s infekcí RSV,

než bylo hospitalizováno v roce 2023, tj. 1 189 dětí do pěti let (tab. 1). Bez důsledné aktivní surveillance těchto méně závažných, tj. ambulantních onemocnění, spojené s rutinní a kvalitně prováděnou laboratorní diagnostikou nelze bohužel získat reálná data o celkovém významu této infekce nejen v dětských věkových skupinách, ale zejména u dospělých a nejvíce zranitelných starších pacientů. Je proto žádoucí i v rámci ČR analyzovat a průběžně publikovat data ze sentinelové virologické surveillance nejen podle etiologie, ale i věku, nutnosti následné hospitalizace apod. (27).

I když i v našem souboru bylo zjištěno nejvyšší riziko hospitalizace ve věkové skupině dětí do jednoho roku s následným poklesem tohoto rizika ve starších dětských věkových skupinách, je zjištěné riziko několikanásobně nižší, než je uváděno v literatuře. Pro porovnání mohou posloužit údaje z obdobných zahraničních studií. Analýza studií z let 2000–2020 udává riziko hospitalizace pro děti do šesti měsíců 1 160–5 650/100 000, do jednoho roku 840–4 080/100 000, do pěti let 230–1 100/100 000 (28). Dánská studie zaměřená na děti do pěti let stanovila v této věkové skupině v letech 2010–2015 riziko hospitalizace na 710/100 000; nejvyšší bylo u dětí do šesti měsíců věku (4 590/100 000), u dětí do jednoho roku 2 940/100 000 (29). Retrospektivní data o kódech hospitalizace z šesti zemí (Dánsko, Anglie, Finsko, Norsko, Nizozemsko a Skotsko) v letech 2006–2018 umožnila odhadnout riziko hospitalizace v jednotlivých věkových skupinách; nejvyšší – 4 000/100 000 bylo zjištěno u dětí do dvou měsíců věku (30).

Důležitým zdrojem informací je odhad počtu hospitalizací v Evropské unii u dětí do pěti let. Podle tohoto systematického odhadu zpracovaného před pandemií covidu-19 je ročně s infekcí RSV hospitalizováno v průměru 245 244 dětí do pěti let (1 006/100 000), v ČR 5 666. Na základě tohoto odhadu bylo propočteno, že riziko hospitalizací v naší republice je ve věkové skupině 0–2 měsíce 7 390/100 000, ve věkové skupině 3–5 měsíců 4 100/100 000, nejnižší ve věku 36–59 měsíců, tj. 110/100 000 (31).

I tato odhadnutá čísla nepřímo potvrzují výrazně podhodnocené údaje vzniklé na základě našeho monitoringu kódovaných diagnóz hospitalizací s infekcí RSV v roce 2023.

Za významný rizikový faktor pro hospitalizaci v prvních letech života se považuje zejména nedonošenost a komorbidita. Řada studií ale potvrzuje, že většina hospitalizovaných dětí do dvou let byla do té doby považována za zdravé (32, 33). Z analýzy hospitalizací v ČR vyplynulo, že v letech 2017–2022 tvořily nedonošené děti pouze 13,4 % hospitalizovaných dětí s infekcí RSV v prvním roce života, riziko hospitalizace donošených dětí v prvním roce života činilo 0,6 % (34). Z toho vyplývá, že současná specifická preventivní opatření cílená na nedonošené děti jsou pro většinou, zdravou část dětské populace nedostatečná (8). Tento závěr nepřímo vyplývá i z multicentrické studie v pěti evropských zemích v letech 2017–2020. Bylo v ní potvrzeno, že jedno z 56 (1,8 %) donošených dětí je hospitalizováno s infekcí RSV během prvního roku života (35).

Infekce RSV jsou četné a klinicky významné i u dospělých. I zde platí, že kromě odlišností mezi jednotlivými státy, dochází i k rozdílu ve výskytu této infekce a její závažnosti ve vyspělých a rozvojových zemích (16, 36). V současnosti je odhadováno, že v USA ročně dochází u 65letých a starších osob k 177 000 hospitalizací a 14 000 úmrtí (37). Na základě údajů z Pensylvánie získaných v období 2015–2018 bylo stanoveno riziko hospitalizace ve věkové skupině 18–64 let na 118/100 000, zatímco ve věkové skupině 65 let a více 939/100 000. Nejvyšší riziko hospitalizace bylo propočteno pro imunosuprimované – 1 288–1 562/100 000 (38). Retrospektivní data z let 2006–2018 z šesti evropských zemí a jejich analýza potvrdila pokles rizika hospitalizace u starších dětí a mladších dospělých, u osob ve věku 65–74 let bylo v jednotlivých zemích riziko vyčíslováno na 60–160/100 000, u 85letých a starších na 10–600/100 000 (30). Na základě této a dalších analýz bylo odhadnuto riziko hospitalizace s infekcí RSV v Evropské unii a Norsku (39).

Nejvyšší riziko bylo propočteno pro věkovou skupinu 85letých a starších (299/100 000). Pro ČR bylo odhadnuto riziko hospitalizace v této věkové skupině na 289/100 000. Každoročně dochází u 18letých a starších k 158 229 hospitalizacím; pro ČR byl odhadnut počet hospitalizací na 2 819; 2 514, tj. 89,2 % z nich by mělo být ve věku nad 65 let. Údaje o počtech hospitalizací získané v naší studii u dospělých jsou podstatně nižší i v roce 2023.

Ve sledovaném období bylo zaznamenáno v ČR v souvislosti s infekcí RSV 72 úmrtí během hospitalizace, tj. smrtnost 3,9 %. Nejvyšší smrtnost (12,9 %) byla zjištěna ve věkové skupině 65 let a více. Literatura uvádí ve vybraných vyspělých zemích v roce 2019 6,1% smrtnost u 65letých a starších pacientů (15). Při analýze úmrtí u hospitalizovaných ve vyspělých zemích byla propočtena nejnižší úmrtnost ve 26 studiích z let 1995–2001 ve věkové skupině 5–17 a 18–49 let, nejvyšší úmrtnost ve věkové skupině 65letých a starších – 29,6–622,0/100 000 a u dětí do jednoho roku 7,2–66,0/100 000 (40).

Během dlouhodobého sledování hospitalizovaných dánských dětí bylo zaznamenáno pět úmrtí u dětí do pěti let, což odpovídá smrtnosti 0,04 %; čtyři z pěti zemřelých dětí měli závažnou komorbiditu (29). Během 15letého období bylo zjištěno ve Španělsku v souvislosti s RSV bronchiolitidou 446 úmrtí, smrtnost v jednotlivých věkových skupinách do pěti let se pohybovala mezi 0,11–0,18 %. U 25 % zemřelých dětí byla zjištěna definovaná komorbidita (7). V letech 1999–2018 v USA ročně v souvislosti s infekcí RSV umíralo 96 dětí do jednoho roku věku – úmrtnost na tuto infekci byla v této věkové skupině pětikrát vyšší než na chřipku (41). Nejvyšší úmrtnost byla zjištěna ve věkové skupině 65letých a starších (46,8/100 000). Falsey uvádí, že v USA každoročně na infekci RSV umírá cca 14 000 lidí starších než 65 let (42). V dalších publikacích bylo riziko úmrtí během hospitalizace v této věkové skupině propočteno na 1,6, respektive 6,1 % (15, 37).

V naší studii hospitalizovaných s infekcí RSV osoby 65leté a starší tvořily 28,3 % všech hospitalizova-

ných s touto infekcí. Proporce starších pacientů v roce 2023 odpovídala obdobným studiím ve vyspělých zemích s relativně vysokým podílem této populace – Portugalsko 20 %, USA 19, respektive 33 %, Kanada 25 %, Velká Británie 37 % (43). Podle odhadů pro EU a Norsko se podílí hospitalizace této věkové skupiny na 39 % z celkového počtu hospitalizací (39). I přes relativně vysokou proporcii starší části populace mezi pacienty s onemocněním DCD bylo ale zjištěno, že v letech 2016–2019 bylo v USA pouze 0,8–6,3 % těchto pacientů vyšetřeno na infekci RSV (44). V jiném průzkumu (u lékařů primární péče v USA) jich 57 % odpovědělo, že RSV je u pacientů ve věku 50 let a více s respiračním onemocněním zřídka považován za potenciální patogen, a většina současně uvedla, že na RSV netestují (45). Příčin nižšího podílu diagnostikovaných starších osob může být celá řada, kromě obecně nižšího počtu laboratorních vyšetření a jejich načasování může být příčinou mj. atypický klinický průběh s nižší virovou náloží při infekci (44, 46–48).

Současný rychlý rozvoj specifické prevence infekcí vyvolaných RSV vyžaduje sjednocení metod surveillance, které by na jedné straně umožnily před zahájením plošného užívání této prevence porovnání mezi jednotlivými státy, ale hlavně pomohly při přesnějších odhadech zdravotnické a ekonomické zátěže těchto infekcí v jednotlivých zemích. Málo citlivá pasivní surveillance využívající dostupné registry musí být doplněna aktivní komunitním a nemocničním sledováním (49). Při pasivním monitorování kódů MKN-9 byla například v USA zjištěna několikanásobně nižší incidence než při definovaném prospektivním sledování a modelování (50).

Vzhledem k tomu, že v současnosti neexistuje pro léčbu dospělých žádná specifická léčba, je třeba maximálně podpořit již dostupné očkování v nejstarších věkových skupinách. Podle předběžných údajů za rok 2023 a 2024, kdy i v ČR byly registrovány vakcíny proti této infekci, byla zjištěna proočkovanost u 0,06; respektive 0,02 % osob ve věku 60 let a více (13). Naše údaje by měly přispět k lepším zna-

lostem o závažnosti této infekce nejen v prvních letech života, ale zejména i u starších osob. Na jejich základě by mělo docházet k častějším indikacím tohoto očkování v uvedené věkové skupině.

Závěry

Absolutní počty oficiálně evidovaných hospitalizací dětí, a tím i odhady rizika hospitalizace s uvedenými diagnózami infekce RSV, jsou v ČR nižší než v ostatních zemích s obdobnou ekonomickou úrovní.

Obdobně jsou velmi nízké i evidované počty hospitalizovaných s infekcí RSV ve starších částech populace, nicméně její proporce v roce 2023 odpovídá zahraničním údajům či odhadům pro ČR. Vzhledem k tomu stále dochází nejen k významnému zkreslení údajů o riziku hospitalizace, ale i o smrtnosti této diagnózy u hospitalizovaných starších osob. Současná data založená na evidovaných hospitalizacích poskytují ale i v současnosti dostatek argumentů pro zdůvodnění zahájení rutinního očkování ve starších věkových skupinách.

Poděkování za technickou spolupráci patří Bc. Štěpánce Merhoutové z Ústavu epidemiologie LF v Plzni, Univerzita Karlova.

Práce byla podpořena v rámci programu Cooperatio.

Literatura:

1. Goya S, Ruis C, Neher RA, et al. Standardized Phylogenetic Classification of Human Respiratory Syncytial Virus below the Subgroup Level. *Emerg Infect Dis*. 2024 Aug;30(8):1631–1641.
2. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, et al. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Front Immunol*. 2019 Sep 12;10:2152.
3. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging*. 2005;22(7):577–87.
4. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):792–6.
5. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults:

- a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220105.
6. ECDC: Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA, Risk assessment, 12 Dec 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/intensified-circulation-respiratory-syncytial-virus-rsv-and-associated-hospital>.
7. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children up to 5 years of age in Spain: epidemiology and comorbidities: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e831.
8. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588–98.
9. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine.* 2020 Mar 4;38(11):2435–2448.
10. Maggi S, Veronese N, Burgio M, et al. Rate of Hospitalizations and Mortality of Respiratory Syncytial Virus Infection Compared to Influenza in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2022 Dec 7;10(12):2092.
11. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2019 Jul 2;69(2):197–203.
12. Falsey AR, Walsh EE, House S, et al. Risk Factors and Medical Resource Utilization of Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza-Related Hospitalizations in Adults—A Global Study During the 2017–2019 Epidemic Seasons (Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection [HARTI] Study). *Open Forum Infect Dis.* 2021 Oct 5;8(11):ofab491.
13. Pazdiora P. RSV očkování u starších osob a těhotných [Lecture]. 31. Pečenkovy epidemiologické dny. Pilsen, 2024 Sep 11–13.
14. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. RESCEU investigators. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10340):2047–2064.
15. Li Y, Kulkarni D, Begier E, et al. Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infect Dis Ther.* 2023 Apr;12(4):1137–1149.
16. Savic M, Penders Y, Shi T, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(1):e13031.
17. Li Y, Wang X, Broberg EK, et al. European RSV Surveillance Network. Seasonality of respiratory syncytial virus and its association with meteorological factors in 13 European countries, week 40 2010 to week 39 2019. *Euro Surveill.* 2022;27(16):2100619.
18. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):56–66.
19. Prymula R, Pazdiora P, Dušek L. Infekce RSV v ČR – analýza hospitalizací v letech 2017–2021. *Vakcinologie.* 2023;17(1):6–14.
20. ÚZIS ČR: Národní registr hospitalizovaných. Závazné pokyny. Verze NZIS 020_20140701. 26 s. Available from: <https://www.uzis.cz/res/file/registry/nrhosp/nrhosp-zpok-020-20140701-2.pdf>.
21. Pazdiora P, Šanica O, Dušek L. Infekce respiračními syncytiálními viry (RSV) v České republice – analýza hospitalizací a úmrtí v letech 2017–2022 [Infection of respiratory syncytial viruses (RSV) in the Czech Republic - analysis of hospitalizations and deaths in 2017–2022]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2024;73(1):21–29.
22. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One.* 2013;8(2):e54445.
23. Poshtiban A, Wick M, Bangert M, et al. Burden of respiratory syncytial virus (RSV) infection in Germany: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2024 Aug 20;24(1):844.
24. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946–958.
25. Cacho F, Gebretsadik T, Anderson LJ, et al. Respiratory Syncytial Virus Prevalence and Risk Factors among Healthy Term Infants, United States. *Emerg Infect Dis.* 2024 Oct;30(10):2199–2202.
26. Raes M, Daelemans S, Cornette L, et al. The burden and surveillance of RSV disease in young children in Belgium—expert opinion. *Eur J Pediatr.* 2023;182(1):451–460.
27. SZÚ. Výskyt akutních respiračních infekcí a chřipky v ČR, Available from: <https://szu.cz/publikace-szu/data/akutni-respiracni-infekce-chripka/>.
28. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Rates among US Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2022;225(6):1100–1111.
29. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD, et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Euro Surveill.* 2018;23(3):pii=17-00163.
30. Johannesen CK, van Wijhe M, Tong S, et al. RESCEU Investigators. Age-Specific Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in 6 European Countries: A Time Series Analysis. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 1):S29–S37.
31. Del Riccio M, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, et al. RESCEU investigators. Defining the Burden of Disease of RSV in the European Union: estimates of RSV-associated hospitalisations in children under 5 years of age. A systematic review and modelling study. *J Infect Dis.* 2023; 29:jiad188.
32. Arriola CS, Kim L, Langley G, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014–15. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(5):587–595.
33. Rha B, Curns AT, Lively JY, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015–2016. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20193611.
34. Pazdiora P, Šanica O. Infekce respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí v prvním roce života (Česká republika, 2017–2022) [Respiratory syncytial virus (RSV) infection among infants in the first year of life (Czech Republic, 2017–2022)]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2024;73(2):67–75.
35. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, et al. RESCEU Investigators. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):341–353.
36. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, et al. RESCEU Investigators. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S577–S583.
37. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749–59.
38. Nowalk MP, D'Agostino H, Dauer K, et al. Estimating the burden of adult hospitalized RSV infection including special populations. *Vaccine.* 2022;40(31):4121–4127.
39. Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, et al. RESCEU investigators. Estimation of the number of RSV-associated hospitalisations in adults in the European Union. *J Infect Dis.* 2023;jiad189.
40. Cong B, Dighero I, Zhang T, et al. Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis. *BMC Med.* 2023;21(1):224.

41. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the US, 1999–2018. *JAMA Network Open*. 2022;5(2):e220527.
42. Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1873–81.
43. Staaedegaard L, Caini S, Wangchuk S, et al. The Global Epidemiology of RSV in Community and Hospitalized Care: Findings From 15 Countries. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab159.
44. Rozenbaum MH, Begier E, Kurosky SK, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: Limitations of Current Data. *Infect Dis Ther*. 2023;12(6):1487–1504.
45. Hurley LP, Allison MA, Kim L, et al. Primary care physicians' perspectives on respiratory syncytial virus (RSV) disease in adults and a potential RSV vaccine for adults. *Vaccine*. 2019 Jan 21;37(4):565–570.
46. Schubert L, Steininger J, Lötsch F, et al. Surveillance of respiratory syncytial virus infections in adults, Austria, 2017 to 2019. *Sci Rep*. 2021 Apr 26;11(1):8939.
47. Colosia AD, Yang J, Hillson E, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182321.
48. Lee N, Walsh EE, Sander I, et al. Delayed Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Adults: Individual Patient Data, Record Review Analysis and Physician Survey in the United States. *J Infect Dis*. 2019;220(6):969–979.
49. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2003766.
50. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, et al. Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jun 17;9(7):ofac300.

Korespondující autor:

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
Ústav epidemiologie LF v Plzni,
Univerzita Karlova
301 00, Plzeň
E-mail: pazdiora@fnplzen.cz

Představujeme novinku

prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, FACC, MBA

Digitální medicína III

Monografie představuje nová témata digitální medicíny spolu s návrhy jejich řešení. V průběhu roku se stala řada významných událostí – změna percepce digitalizace medicíny Ministerstvem zdravotnictví, kdy systémové změny dávají naději na realizaci tak důležitých projektů, jako je např. EHDS, i zahájení realizace projektů z Národního plánu obnovy, které jsou cíleny na obecná systémová řešení včetně legislativy, hodnocení telemedicínských projektů a posouzení využití těchto modelů v běžné klinické praxi. Za významné považuji představení projektu Telemedicína z Národního plánu obnovy, kterou předkládáme v této knize, a diskusi o implementaci EHDS včetně problematiky patientských práv. Je velmi dobrá zpráva, že významné odborné společnosti (např. American College of Cardiology) již vydaly doporučené postupy pro některé klinicky důležité oblasti, např. pro digitální management pacientů s chronickým srdečním selháním. Tyto postupy budou po diskusi transformovány do prostředí České republiky včetně definice úhrad plátců zdravotní péče.



Doporučená cena: 599 Kč
**Cena na e-shopu eezy.cz
479 Kč**

EEZY Publishing, s.r.o.
Vyšehrad Garden,
Na Pankráci 322/26
140 00 Praha 4

Surveillance závažných onemocnění způsobených bakterií *Haemophilus influenzae* v České republice v letech 2009–2023

Surveillance of serious diseases caused by *Haemophilus influenzae* in the Czech Republic in 2009–2023

Ludmila Nováková

Národní referenční laboratoř pro hemofilové nákazy, Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn

Úvod: *Haemophilus influenzae*, zejména *H. influenzae* sérotyp b, je důležitý patogen, který způsobuje závažná onemocnění, mezi která patří například meningitida, epiglotitida, sepse nebo pneumonie. Od zavedení povinného očkování dětí v České republice v roce 2001 se epidemiologická situace invazivního hemofilového onemocnění podstatně změnila, přičemž většina je v současné době způsobena kmeny jinými než *H. influenzae* b.

Metody: Surveillance invazivních onemocnění způsobených *H. influenzae* b byla v České republice zahájena v roce 1999 a rozšířena o sledování invazivních onemocnění způsobených *H. influenzae* všech sérotypů v roce 2008. Databáze surveillance vzniká propojením rutinně hlášených epidemiologických dat do informačního systému infekčních nemocí s databází Národní referenční laboratoře pro hemofilové nákazy.

Kmeny *H. influenzae* jsou zasílány do Národní referenční laboratoře pro hemofilové nákazy na transportních médiích (Amies) nebo na čokoládovém agaru k ověření identifikace a k určení sérotypu.

Výsledky: V letech 2009–2023 bylo zaznamenáno celkem 365 invazivních hemofilových onemocnění. Smrtnost se pohybovala v rozmezí 0–32 %. Ve sledovaném období byla z klinických manifestací nejvíce hlášena sepse (195 případů), nejčastějším původcem byl *H. influenzae* netypovatelný (230 případů, 63 %), *H. influenzae* b způsobil pouze 21 onemocnění (6 %). V osmi případech se jednalo o selhání vakcinace.

Závěr: Invazivní onemocnění způsobená *H. influenzae* se v České republice i po zavedení rutinní vakcinace dětí proti sérotypu b stále vyskytují, došlo ale ke změně hlavního původce onemocnění. Závažná onemocnění způsobená *H. influenzae* b jsou v současné době ojedinělá a hlavním původcem invazivních onemocnění se stal *H. influenzae* netypovatelný.

Klíčová slova: *Haemophilus influenzae* b, *Haemophilus influenzae* netypovatelný, invazivní onemocnění, surveillance, vakcinace

Summary

Introduction: *Haemophilus influenzae*, especially *H. influenzae* serotype b, is an important pathogen that causes serious diseases such as meningitis, epiglottitis, sepsis or pneumonia. Since the introduction of mandatory childhood vaccinations in the Czech Republic in 2001, the epidemiological situation of invasive haemophilus disease has changed substantially, with most infections now being caused by strains other than *H. influenzae* b.

Methods: Surveillance of invasive diseases caused by *H. influenzae* b was started in the Czech Republic in 1999 and expanded to include surveillance of invasive diseases caused by *H. influenzae* of all serotypes in 2008. The surveillance database is created by linking routinely reported epidemiological data into the infectious diseases information system with the database of the National Reference Laboratory for Haemophilus Infections.

Strains of *H. influenzae* are sent to the National Reference Laboratory for Haemophilus Infections on Transport Medium (Amies) or on Chocolate agar to verify identification and determine the serotype.

Results: A total of 365 invasive haemophilus diseases were recorded between 2009 and 2023. The mortality rate ranged from 0–32%. In the monitored period, sepsis was the most frequently reported (195 cases), the most common causative agent was *H. influenzae* non-typable (230 cases, 63%), *H. influenzae* b caused only 21 diseases (6%). Eight cases involved vaccination failure.

Conclusion: Invasive diseases caused by *H. influenzae* still occur in the Czech Republic even after the introduction of routine vaccination of children against serotype b, but the main causative agent of the disease has changed. Serious diseases caused by *H. influenzae* b are currently rare and the main causative agent of invasive diseases has become *H. influenzae* non-typable.

Keywords: *Haemophilus influenzae* b, *Haemophilus influenzae* non-typable, invasive disease, surveillance, vaccination



Úvod

Haemophilus influenzae je gram-negativní, fakultativně anaerobní, pleomorfní kokobacil, který je nepohyblivý a nesporulující. Pro svůj růst vyžaduje faktor X (hemin) a faktor V (nikotinamidadenindinukleotid = NAD nebo nikotinamidadenindinukleotid fosfát = NADP). Při kultivaci na krevním agaru roste satelitně podél stafylokoků nebo mikrokoků, které NAD produkují. Hlavním faktorem virulence je u *H. influenzae* pouzdro. Na základě přítomnosti/nepřítomnosti pouzdra se bakterie dělí na opouzdřené či neopouzdřené. Podle kapsulárního antigenu, který byl identifikován jako polyribosil-ribitol-fosfát (PRP), je rozlišováno šest sérotypů *H. influenzae*: a–f. Neopouzdřené (nekapsulární) kmeny jsou označovány jako netypovatelné (1). Podle produkce indolu, ureázy a dekarboxylázy ornitinu je určováno u *H. influenzae* osm různých biotypů (I–VIII) (2) (viz tab. 1).

H. influenzae je striktně lidský patogen vyskytující se jako součást běžného mikrobiomu (především na sliznici nosu a krku) u 20–80 % zdravých lidí. Šíří se kapénkovou cestou a do lidského organismu proniká přes nosohltan (3). Výskyt onemocnění vykazuje sezónní charakter s minimem případů v letních měsících (červenec–srpen) a maximem na přelomu roku

(prosinec–leden). *H. influenzae* větší nou vyvolává pouze méně závažné infekce (otitida, sinusitida, konjunktivitida, tracheitida, bronchitida, vzácněji endokarditida či perikarditida), může však způsobovat i závažná invazivní onemocnění (meningitida, pneumonie, sepse a epiglottitida, která postihuje především děti do pěti let věku). Vyšší invazivita je typická pro opouzdřené kmeny. V minulosti způsoboval invazivní hemofilová onemocnění (IHO) v České republice zejména *H. influenzae* sérotyp b (Hib) (4). Po zavedení pravidelného očkování dětí do jednoho roku věku proti Hib v ČR v červenci roku 2001 došlo ke změně hlavního původce IHO z Hib na *H. influenzae* netypovatelný (HiNT) a další ohroženou skupinou, kromě dětí do pěti let, se nově staly osoby starší 65 let.

Problematickou IHO se v ČR zabývá systém epidemiologické bdělosti (surveillance) (5). Již v roce 1987 započalo sledování výskytu meningitid způsobených Hib. V roce 1999 byl v ČR zahájen celorepublikový program surveillance invazivních onemocnění způsobených Hib. Koncem roku 2008 byl tento program rozšířen i na sledování invazivních onemocnění způsobených *H. influenzae* „non-b“ (Hi non-b), mezi které patří opouzdřené kmeny *H. influenzae* a, c, d, e, f a HiNT (6, 7). Zákon č. 258/2000 Sb. a vyhláška č. 389/2023 Sb. nařizují povinně

hlásit invazivní hemofilové onemocnění způsobená jak Hib, tak i Hi non-b a zasílat kmeny do Národní referenční laboratoře pro hemofilové nákazy (NRL/HEM) k další typizaci.

Materiál a metody

Sběr vzorků

Na základě platné legislativy jsou kmeny *H. influenzae* zasílány do NRL/HEM na transportních médiích (Amies) nebo na čokoládovém agaru k ověření identifikace a k určení sérotypu. Do studie byly zařazeny kmeny z invazivních onemocnění, tj. kmeny kultivované z materiálu, který je za normálních podmínek sterilní (např. krev, likvor, punktát).

Kultivace a uchování vzorků

Kmeny byly kultivované na čokoládovém agaru (ČA, Oxoid), krevním agaru (KA, Oxoid) nebo Levinthalově agaru (LA) 24 hodin při 35–37 °C v atmosféře s 5–10 % CO₂. Na KA byla sledována přítomnost hemolýzy a růst kolonií podél stafylokokové čáry (satelitismus). Ten slouží k testování závislosti na růstových faktorech X a V. Dále byla sledována morfologie kolonií na plotnách. Opouzdřené kmeny vytváří na ČA mukózní kolonie a na LA je pozorována iridiscence. Dlouhodobě byly kmeny skladovány v kryozkumavkách ITEST KRYOBANKA B (ITEST plus, s. r. o.) při -70 °C.

Tab. 1 Identifikace *H. influenzae* a vybraných příbuzných druhů biochemickými testy.

Druh	X	V	Biotyp	I	O	U	G	L	M	S	H ₂ S
<i>H. influenzae</i>	+	+	I	+	+	+	+	-	-	-	-
	+	+	II	+	-	+	+	-	-	-	-
	+	+	III	-	-	+	+	-	-	-	-
	+	+	IV	-	+	+	+	-	-	-	-
	+	+	V	+	+	-	+	-	-	-	-
	+	+	VI	-	+	-	+	-	-	-	-
	+	+	VII	+	-	-	+	-	-	-	-
	+	+	VIII	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	-	+	I	-	+	-	+	-	+	+	+
<i>H. haemolyticus</i>	+	+		+/-	-	+	+	-	-	-	+
<i>A. aphrophilus</i>	+/-	+/-		-	-	-	+	+	+	+	+/-

X-závislost na faktoru X, V-závislost na faktoru V, I-produkce indolu, O-produkce ornitin dekarboxylázy, U-produkce ureázy, G-utilizace glukózy, L-utilizace laktózy, M-utilizace manózy, S-utilizace sacharózy, H₂S-tvorba sirovodíku

Druhá identifikace

Identifikace *H. influenzae* byla prováděna pomocí těchto biochemických testů: porfyrinový test (prokazuje závislost na faktoru X), schopnost tvořit indol, dekarboxylázu ornitinu, ureázu, sirovodík a zkvašování glukózy, laktózy, manózy a sacharózy. K testu byla použita čerstvá kultura vykultivovaná z ČA nebo LA. Pomocí inokulační kličky (1 µl) byla kultura přidána do tekutého média či vpichována do agaru (urea a sirovodík). Média se inkubovala 18–24 hodin v termostatu při teplotě 35–37 °C. Všechna testovací média byla připravována na varně Státního zdravotního ústavu.

Skříčková aglutinace

Sérotypy kmenů byly stanoveny pomocí skříčkové aglutinace kapsulárního antigenu se specifickou protilátkou (*Haemophilus influenzae* Agglutinating Serum, Remel Europe Ltd., Velká Británie). Vzorek čerstvé kultury z ČA nebo LA byl rozetřen pomocí inokulační kličky v kapce fyziologického roztoku až do vytvoření suspenze. Poté byla přidána kapka specifického antiséra a–f. Pokud během jedné minuty došlo k vytvoření shluků antigen-protilátka za vyčerení okolního roztoku, jednalo se o pozitivní reakci. Netypovatelné kmeny buď nereagují s žádným sérem (neaglutinabilní), nebo mohou reagovat s více séry současně (polyaglutinabilní kmeny), či spontánně aglutinovat ve fyziologickém roztoku (spontánně aglutinabilní kmeny).

Surveillance invazivních hemofilových onemocnění

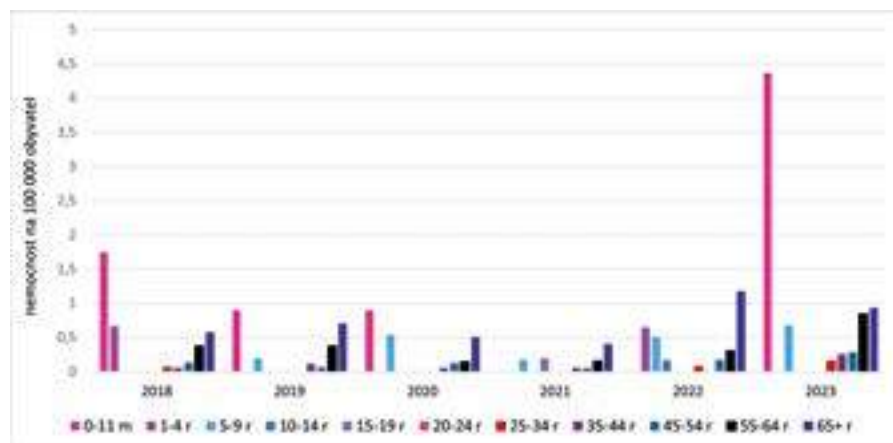
Databáze aktivní surveillance ČR každoročně vzniká propojením rutině hlášených epidemiologických dat do informačního systému infekčních nemocí (EPIDAT/ISIN) s databází NRL/HEM.

Výsledky

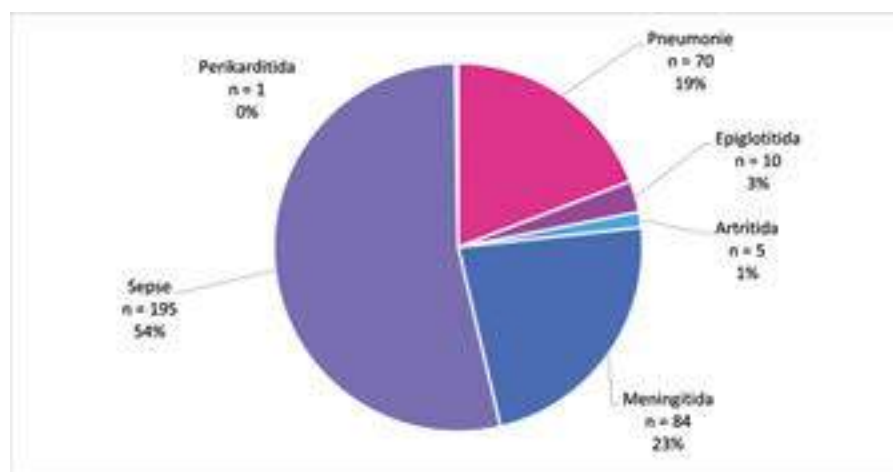
V letech 2009–2023 bylo do NRL/HEM celkem zasláno 739 kmenů *H. influenzae*. Z tohoto počtu 365 (49 %) kmenů splňovalo podmínky invazivního onemocnění. Od roku 2009 celková nemocnost kolísala v rozmezí od 0,10/100 000 obyvatel (rok 2012) do

0,47/100 000 obyvatel (rok 2023). Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla opakovaně zjištěna u dětí do jednoho roku věku a u osob nad 65 let (viz graf 1). Invazivní hemofilové onemocnění bylo spojeno se smrt-

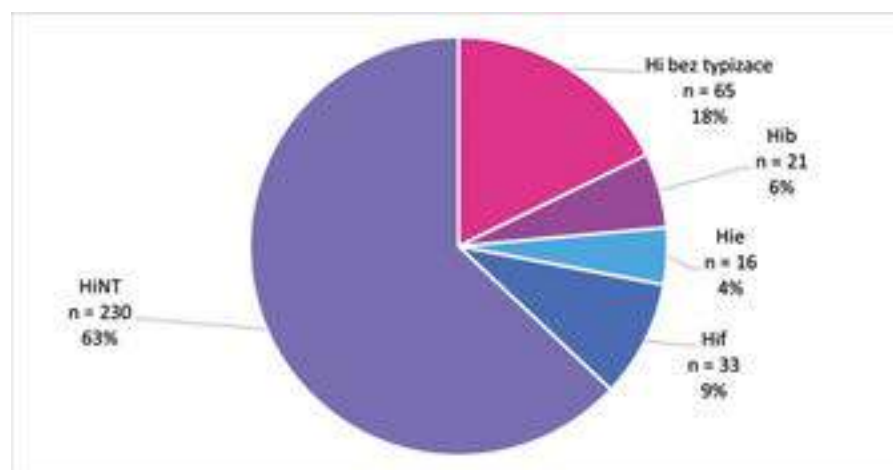
ností v průměru 16,4 % (0–32 %) (viz tab. 2). U případů s letálním koncem se často jednalo o pacienty oslabené jinou závažnou nemocí (novotvary, poruchy imunity), nízkým nebo vyšším věkem. Nejčastěji zjištěnou



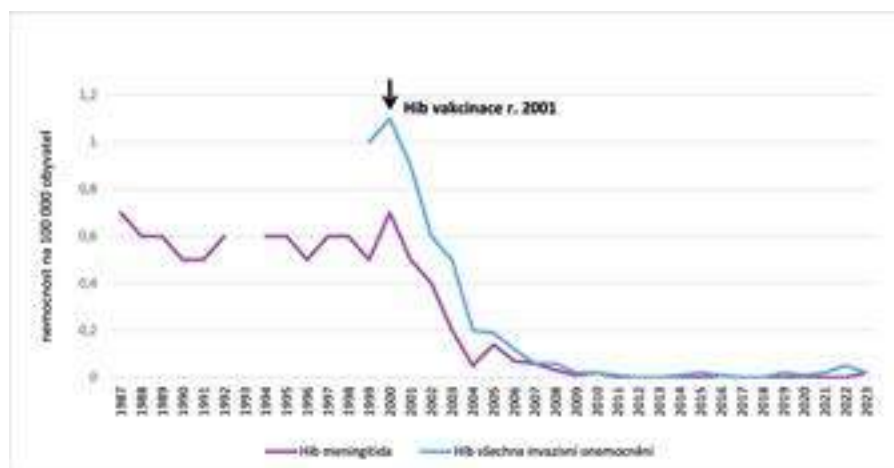
Graf 1 Invazivní onemocnění *H. influenzae* – věkově specifická nemocnost, ČR, 2018–2023, surveillance data.



Graf 2 Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle klinické formy, ČR, 2009–2023, surveillance data.



Graf 3 Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle typů *H. influenzae*, ČR, 2009–2023, surveillance data.



Graf 4 Invazivní onemocnění *H. influenzae* b, ČR, 1987–2023; 1987–1992 (Krajská roční hlášení), 1994–1998 (EPIDAT), od 1999 surveillance data.

klinickou formou u 365 invazivních onemocnění byla seps (195 onemocnění, 54 %), dále meningitida (84 onemocnění, 23 %) a pneumonie (70 onemocnění, 19 %). Epiglottitida byla hlášena 10×, artritidou onemocnělo pět pacientů a perikarditidou jeden (viz tab. 3 a graf 2). Hlavním původcem IHO ve studovaném souboru byl neopouzdřený HiNT, v období 2009–2023 jich vyvolal celkem 230 (63 %). Opouzdřený Hif byl izolován 33× (9 %) a opouzdřený Hie byl pů-

vodcem 16 invazivních onemocnění (4 %). Opouzdřené kmeny Hib způsobily ve sledovaném období 21 invazivních onemocnění (6 %), z nichž v osmi případech (5× epiglottitida, 3× seps) se jednalo o selhání vakcinace. Ostatní typy *H. influenzae* (typ a, c, d) nebyly ve sledovaném období izolovány. Identifikace 65 původců invazivních hemofilových onemocnění (18 %) probíhala jen v regionálních laboratořích na úrovni *H. influenzae* nebo *H. influenzae* „non-b“ bez další

typizace (viz graf 3). Postupný pokles závažných Hib onemocnění po zavedení vakcinace je znázorněn v grafu (viz graf 4).

Diskuse a závěr

Tato práce sleduje surveillance závažných onemocnění způsobených *H. influenzae* v České republice mezi léty 2009–2023.

V minulosti byl Hib zodpovědný za 95 % všech IHO u neimunizovaných populací a tento typ je příčinou závažných a někdy i smrtelných infekcí, zejména u dětí do pěti let věku. Hib vyvolává u předškolních dětí život ohrožující epiglottitidu (zánět příklopky hrtanové) nebo meningitidu, která může vést k závažným komplikacím, jako je slepota, hluchota, amputace končetin nebo poruchy učení. Konjugované vakcíny proti Hib se používají od počátku 90. let a vedly k dramatickému poklesu invazivního Hib onemocnění v zemích celého světa. V evropském regionu začlenilo celkem 51 států doporučení WHO zahrnout konjugované vakcíny proti Hib onemocnění do programu imunizace kojenců. Očkování stále zůstává jediným účinným prostředkem prevence onemocnění Hib a je stále důležitější, protože rezistence Hib na antibiotika roste (8). V ČR se začaly proti Hib onemocnění pravidelně očkovat děti do jednoho roku v červenci roku 2001. Zpočátku se očkovalo tetravalentní vakcínou (proti diftérii, pertusi, tetanu a Hib), od roku 2006 je očkování proti Hib součástí hexavalentní vakcíny (proti záškrtu, tetanu, pertusi, virové hepatitidě B, přenosné dětské obrně a Hib). Očkování se provádí v souladu s vyhláškou č. 355/2017 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů (9). Jako minimální hladina vyžadovaná pro ochranu v daný okamžik se všeobecně akceptuje koncentrace protilátky proti Hib 0,15 IU/ml. Tato koncentrace však nezaručuje dlouhodobou ochranu. Na základě finské studie byla doporučena optimální ochranná hladina 1,0 IU/ml po imunizaci (10).

V ČR, stejně jako v ostatních zemích, byly před zavedením očkování proti Hib hlášeny ročně až stovky při-

Tab. 2 Úmrtí v souvislosti s invazivním *H. influenzae* onemocněním, ČR, 2009–2023, surveillance data.

Rok	Počet onemocnění	Počet úmrtí	Celková smrtnost (%)
2009	19	0	0
2010	22	2	9,1
2011	16	3	18,8
2012	10	1	10
2013	22	3	13,6
2014	22	4	18,2
2015	29	4	13,8
2016	22	4	18,2
2017	25	3	12
2018	26	5	19,2
2019	25	8	32
2020	20	4	20
2021	15	4	26,7
2022	41	11	26,8
2023	51	4	7,8
Celkem	365	60	16,4

Tab. 3 Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle klinických forem, ČR, 2009–2023, surveillance data.

Rok	Meningitida	Sepse	Pneumonie	Artritida	Epiglottitida	Perikarditida	Celkem
2009	5	8	4	2	0		19
2010	6	10	5	1	0		22
2011	4	7	5	0	0		16
2012	5	4	1	0	0		10
2013	10	8	4	0	0		22
2014	5	11	5	0	1		22
2015	3	19	6	0	1		29
2016	8	10	3	1	0		22
2017	8	11	6	0	0		25
2018	7	13	6	0	0		26
2019	3	10	10	1	1		25
2020	5	10	4	0	1	0	20
2021	0	12	2	0	1	0	15
2022	8	24	3	0	5	1	41
2023	7	38	6	0	0	0	51
Celkem	84	195	70	5	10	1	365
%	23	54	19	1	3	0	100

padů IHO. V roce 1999 to bylo 101 invazivních Hib onemocnění, z nichž meningitida tvořila 53,5 % a epiglottitida 35,6 % (11). V roce 2000 bylo zjištěno celkem 117 onemocnění. Meningitida, stejně jako v předchozím roce, byla nejčastější klinickou formou onemocnění (59 %). Jako druhá byla opět epiglottitida s 27,3 % (12). Po zahájení očkování se počty případů postupně snižovaly. V roce 2001 bylo nahlášeno 94 invazivních Hib onemocnění, v roce 2002 bylo zjištěno 66 případů a například v roce 2007 bylo hlášeno pouze šest případů (13, 14, 15). Prvním rokem, kdy nebyl zaznamenán žádný Hib případ, byl rok 2011 (16).

Díky zavedení povinného očkování dětí došlo k téměř úplnému vymizení Hib onemocnění, přesto se IHO v ČR stále vyskytují. Původcem těchto onemocnění se stal neopouzdřený HiNT. Se změnou původce došlo i ke změně distribuce klinických forem. Zatímco u Hib onemocnění byla nejčastěji hlášena meningitida a na druhém místě epiglottitida, nyní převažuje sepsa a na druhém místě je hlášena meningitida. Navíc děti do pěti let již nejsou jedinou ohroženou skupinou,

v současné době jsou IHO častěji popisována u osob starších 65 let. Tento trend nastal ve všech zemích, kde bylo zavedeno očkování. Například ve Spojených státech amerických klesl počet Hib onemocnění z 80 % na 3 % a stoupl počet HiNT onemocnění ze 17 % na 69 % (17). Podobná situace je i ve Velké Británii, Irsku, Dánsku, Německu nebo Kanadě (18, 19, 20, 21, 22). Kromě zvýšeného výskytu HiNT se objevují závažné případy onemocnění u domorodých obyvatel Severní Ameriky, která jsou způsobena sérotypem *H. influenzae* a (23, 24).

V letech 2020 a 2021, vzhledem k zavedení epidemiologických opatření proti šíření onemocnění covid-19, bylo v ČR hlášeno méně závažných hemofilových onemocnění než v předchozích letech před „covidovým obdobím“. V roce 2022 však došlo k výraznému navýšení výskytu IHO a v roce 2023 tento trend pokračoval. V roce 2023 tak bylo zaznamenáno nejvíce IHO v ČR od roku 2009. Podobná situace byla zaznamenána i v jiných zemích světa, jak ukazují výsledky mezinárodní studie IRIS (Invasive Respiratory Infection

Surveillance) (25), které se Česká republika také účastní. Je tedy velice důležité situaci neustále sledovat a nadále pokračovat v realizaci programu surveillance v souladu s legislativou ČR (6, 7, 26) i EU.

*Autoři touto cestou děkují všem epidemiologům, mikrobiologům a klinickým lékařům, kteří se aktivně podílejí na zajišťování programu surveillance invazivního onemocnění vyvolaného *H. influenzae*.*

Literatura:

1. Růžička F. Rod *Haemophilus*. In: Votava M, et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Brno: NEPTUN, 2003.
2. Schotte L, Wautier M, Martiny D, et al. Detection of beta-lactamase-negative ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* in Belgium. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93:243–249.
3. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology, An Introduction to Infectious Diseases. Fifth Edition. USA, McGraw-Hill Companies, 2010.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae* Disease [online]. Available from: <https://www.cdc.gov/hi-disease/index.html>.

5. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, ve znění pozdějších předpisů, § 75a. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2000-258/zne-ni-20240101>.
6. Doporučený postup k zajištění surveillance programu invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae*. Věstník MZ ČR. 2024 Apr;(částka 5):3–23.
7. Vyhláška 389/2023 Sb. O systému epidemiologické bdělosti pro vybraná infekční onemocnění; Příloha 7: Systém epidemiologické bdělosti invazivních onemocnění vyvolaných *Haemophilus influenzae*, 2023 Dec;(částka 183):5650–5856.
8. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) [online]. 2017. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/haemophilus-influenzae-type-b-%28hib%29>.
9. Vyhláška č. 355/2017 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, 2017 Oct;(částka 123):3897–3900.
10. Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type B bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *New England Journal of Medicine*. 1984;310:1561–1566.
11. Křížová P, Lebedová V, Beneš Č. Surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 1999. Část I. Výsledky analýzy surveillance dat. *Zprávy CEM*. 2000;9(5):202–206.
12. Křížová P, Lebedová V, Beneš Č. Výsledky surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 2000. *Zprávy CEM*. 2001;10(4):144–147.
13. Křížová P, Lebedová V. Výsledky surveillance závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 2001. *Zprávy CEM*. 2002;11(4):172–176.
14. Křížová P, Lebedová V. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 2002. *Zprávy CEM*. 2003;12(4):174–177.
15. Lebedová V, Beneš Č, Kalmusová J, et al. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* b v České republice v roce 2007. *Zprávy CEM*. 2008;17(1–2):28–31.
16. Lebedová V, Beneš Č, Křížová P. Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v roce 2011. *Zprávy CEM*. 2012; 21(5):187–190.
17. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease—United States, 1989–2008. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(12):1230–1236.
18. Hani E, Abdullahi F, Bertran M, et al. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease in England: 2012/13 to 2022/23. *Journal of Infection*. 2024;89:106247.
19. McElligott M, Meyler K, Bennett D, et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in the Republic of Ireland, 2010–2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39:2335–2344.
20. Slotved HC, Johannesen TB, Stegger M, et al. National Danish surveillance of invasive clinical *Haemophilus influenzae* isolates and their resistance profile. *Frontiers in Microbiology*. 2023;13:7261.
21. Takla A, Schönfeld V, Claus H, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections in Germany After the Introduction of Routine Childhood Immunization, 2001–2016. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(10):ofaa444.
22. McTaggart LR, Cronin K, Seo CY, et al. Increased Incidence of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease Driven by Non-Type B Isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018. *Microbiology Spectrum*. 2021;9(2):e00803–21.
23. Brown VM, Madden S, Kelly L, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease Caused by Non-Type b Strains in Northwestern Ontario, Canada, 2002–2008. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49:1240–1243.
24. Ulanova M, Tsang RSW. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:70–82.
25. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *The Lancet Digital Health* 2023;5(9):582–593.
26. Vyhláška č. 439/2000 Sb. o očkování proti infekčním nemocem.

Korespondující autorka:

Mgr. Ludmila Nováková
Národní referenční laboratoř pro
hemofilové nákazy
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 49/48
100 00, Praha 10
Tel.: 267 082 241
E-mail: ludmila.novakova@szu.cz

Analýza účinnosti perorálních antivirotik u onemocnění covid-19 v České republice

Analysis of the clinical effectiveness of oral antivirals in covid-19 in the Czech Republic

Lenka Petroušová,^{1,2} Jiří Slíva,³ Jan Smetana⁴

¹ Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice, Ostrava

² Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³ Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁴ Katedra epidemiologie, Vojenská lékařská fakulta, Univerzita obrany, Hradec Králové

Souhrn

Úvod: Perorálně podávaná antivirotika jsou důležitým nástrojem v léčbě onemocnění covid-19 a v prevenci rozvoje závažného průběhu onemocnění. V České republice jsou dostupné dva perorální léčivé přípravky nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) a molnupiravir (Lagevrio). Cílem studie bylo posoudit účinnost těchto perorálních antivirotik proti úmrtí a těžšímu průběhu onemocnění covid-19 a provést vzájemné porovnání na základě analýzy dat z reálné klinické praxe v ČR.

Metody: Z dat Národního registru hrazených zdravotních služeb a Informačního systému infekčních nemocí byla provedena retrospektivní observační analýza. Pro analýzu vybráno období, kdy byly oba léčivé přípravky dostupné na trhu v ČR, tedy období od 1. listopadu 2022 do 1. prosince 2023. Pacienti s onemocněním covid-19 byli rozděleni do tří kohort: 1) léčba nirmatrelvirem/ritonavirem; 2) léčba molnupiravirem; 3) jiná léčba bez užití uvedených antivirotik (kontroly).

Výsledky: V období 1. listopadu 2022 – 1. prosince 2023 bylo identifikováno 144 966 infekcí pro sledovaný horizont 30 dnů od prvního pozitivního testu. Celkově bylo identifikováno 12 815 infekcí léčených nirmatrelvirem/ritonavirem a 24 957 infekcí léčených molnupiravirem. Počet kontrolních infekcí neléčených ani nirmatrelvirem/ritonavirem, ani molnupiravirem byl 107 194. V obou aktivně léčených skupinách ve sledovaném časovém horizontu došlo oproti skupině kontrol k poklesu počtu úmrtí z jakéhokoliv důvodu. U nirmatrelviru/ritonaviru bylo kalkulováno Hazard Ratio: 0,09 (95% CI: 0,06–0,12), u molnupiraviru 0,32 (95% CI: 0,28–0,37). Při přímém srovnání obou antivirotik byla zjištěna superiorita nirmatrelviru/ritonaviru, Hazard Ratio: 0,41 (95% CI: 0,28–0,60). Rovněž u ukazatele hospitalizace z jakéhokoliv důvodu došlo k poklesu u aktivně léčených skupin ve srovnání s kontrolní skupinou. Při léčbě nirmatrelvirem/ritonavirem bylo zjištěno Hazard Ratio: 0,35 (95% CI: 0,32–0,38), u molnupiraviru 0,67 (95% CI: 0,64–0,71). Přímým srovnáním obou antivirotik byla zjištěna superiorita nirmatrelviru/ritonaviru, Hazard Ratio: 0,67 (95% CI: 0,61–0,75). V případě hospitalizací na jednotkách intenzivní péče nebo anesteziologicko-resuscitačních odděleních (JIP/ARO) z důvodu onemocnění covid-19 byly zaznamenány nižší počty u aktivně léčených skupin než u kontrol. Při léčbě nirmatrelvirem/ritonavirem bylo zjištěno Hazard Ratio: 0,22 (95% CI: 0,15–0,31), u molnupiraviru 0,51 (95% CI: 0,43–0,62). Přímým srovnáním obou antivirotik byla zjištěna superiorita nirmatrelviru/ritonaviru, Hazard Ratio: 0,54 (95% CI: 0,35–0,83). U hospitalizací s použitím oxygenoterapie z důvodu onemocnění covid-19 byly rovněž zaznamenány nižší počty u aktivně léčených skupin, než u kontrol. Při léčbě nirmatrelvirem/ritonavirem bylo zjištěno Hazard Ratio: 0,12 (95% CI: 0,09–0,17), u molnupiraviru 0,38 (95% CI: 0,34–0,44). Přímým srovnáním obou antivirotik byla zjištěna superiorita nirmatrelviru/ritonaviru, Hazard Ratio: 0,45 (95% CI: 0,31–0,64).

Závěr: Analýza prokázala účinnost obou perorálních antivirotik nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) i molnupiravir (Lagevrio) u dospělých osob ve srovnání s kontrolní skupinou antivirotiky neléčených pacientů. Při přímém srovnání byla u všech sledovaných ukazatelů zjištěna superiorita nirmatrelviru/ritonaviru.

Klíčová slova: covid-19, perorální antivirotika, účinnost, Česká republika

Summary

Introduction: Orally administered antivirals are an important tool in the treatment of covid-19 and in preventing the progression to the severe course of the disease. Two antivirals available in the Czech Republic are nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and molnupiravir (Lagevrio). The aim of the study was to assess the clinical effectiveness against death and severe course of covid-19 disease and to make a comparison based on the analysis of data from real clinical practice in the Czech Republic.

Methods: A retrospective observational analysis was performed using data from the National Register of Reimbursed Health

Services and the Czech National Information System of Infectious Diseases. For the analysis, we selected the period when both drugs were available on the market in the Czech Republic, from 1 November 2022 to 1 December 2023. Patients with covid-19 disease were divided into three cohorts: 1) treatment with nirmatrelvir/ritonavir; 2) treatment with molnupiravir; 3) other treatment without the use of these antivirals (controls).

Results: Between 1 November 2022 and 1 December 2023, 144 966 infections were identified for a surveillance horizon of 30 days from the first positive test. A total of 12 815 infections treated with nirmatrelvir/ritonavir and 24 957 infections treated with molnupiravir were identified. The number of control infections not treated with either nirmatrelvir/ritonavir or molnupiravir was 107 194. In both actively treated groups, there was a decrease in the number of deaths from any cause during the follow-up period compared to the control group. The Hazard Ratio was calculated as 0.09 (95% CI: 0.06–0.12) for nirmatrelvir/ritonavir and 0.32 (95% CI: 0.28–0.37) for molnupiravir. In a direct comparison of the two antivirals, superiority of nirmatrelvir/ritonavir was found, Hazard Ratio: 0.41 (95% CI: 0.28–0.60). Hospitalization for any reason also decreased in the actively treated group compared with the control group. Hazard Ratio was found to be 0.35 (95% CI: 0.32–0.38) for nirmatrelvir/ritonavir and 0.67 (95% CI: 0.64–0.71) for molnupiravir. A direct comparison of the two antivirals revealed superiority of nirmatrelvir/ritonavir, Hazard Ratio: 0.67 (95% CI: 0.61–0.75). In the case of hospital admissions to intensive care units or anaesthesia and resuscitation units due to covid-19 disease, lower numbers were observed in the actively treated groups than in controls. Hazard Ratio was found to be 0.22 (95% CI: 0.15–0.31) for nirmatrelvir/ritonavir and 0.51 (95% CI: 0.43–0.62) for molnupiravir. Direct comparison of the two antivirals revealed superiority of nirmatrelvir/ritonavir, Hazard Ratio: 0.54 (95% CI: 0.35–0.83). Hospital admissions using oxygen therapy for covid-19 disease were also noted to be lower in the actively treated group than in controls. Hazard Ratio was found to be 0.12 (95% CI: 0.09–0.17) for nirmatrelvir/ritonavir and 0.38 (95% CI: 0.34–0.44) for molnupiravir. Direct comparison of the two antivirals revealed superiority of nirmatrelvir/ritonavir, Hazard Ratio: 0.45 (95% CI: 0.31–0.64).

Conclusion: The analysis demonstrated the clinical effectiveness of both oral antivirals nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and molnupiravir (Lagevrio) in adults compared to an untreated control group. In a direct comparison, superiority of nirmatrelvir/ritonavir was found for all parameters studied.

Keywords: covid-19, oral antivirals, efficacy, Czech Republic

Vakcinologie 2024;18(4):176–183

Úvod

Šíření koronaviru SARS-CoV-2, který vyvolává onemocnění covid-19, vedlo na začátku roku 2020 k rozvoji pandemie a vyvolání celosvětové zdravotnické krize spojené s významnou morbiditou a mortalitou. Světová zdravotnická organizace k 17. listopadu 2024 uvádí, že celosvětově onemocnění vedlo kumulativně k více než 7 milionům hlášených úmrtí (1). V České republice bylo k 5. prosinci 2024 zaznamenáno 43 785 úmrtí (2). V současnosti, i po skončení pandemie v roce 2023, je covid-19 nedílnou součástí spektra akutních respiračních onemocnění s významným dopadem na populaci (3, 4). V zemích Evropské unie, stejně jako v ČR, byl v sezóně 2023/2024 v rámci surveillance původců akutních respiračních onemocnění výskyt SARS-CoV-2 zaznamenáván v průběhu celé sezóny s dominancí v její první polovině. U závažných respiračních infekcí SARS-CoV-2 dominoval u osob starších 65 let nad ostatními původci (5).

Virus SARS-CoV-2 se stále vyvíjí, vznikají nové varianty, které se liší in-

fekčností i rizikem rozvoje závažného průběhu onemocnění. Onemocnění covid-19 postihuje zejména horní a/nebo dolní cesty dýchací, kdy vyvolává různé intenzivně vyjádřené projevy infekce dýchacího systému, včetně pneumonií. Pacienti jsou ohroženi závažným průběhem s rozvojem komplikací onemocnění covid-19 a úmrtím. Vedle této manifestace jsou nakažení ohroženi dekompenzací základních onemocnění, které mohou vést závažnému zhoršení zdravotního stavu, rozvoji následků a zhoršení kvality života až k úmrtí z důvodu dekompenzace základních chorob. Mezi nejohroženější skupiny patří osoby starší 60 let a jedinci bez ohledu na věk s přidruženým onemocněním, zejména vedoucím k oslabení imunity. Nejzávažnějším průběhem onemocnění covid-19, zvýšeným rizikem vzniku komplikací a úmrtím jsou ohroženi jedinci, kteří covid-19 neprodělali nebo prodělali již před delší dobou a došlo u nich k vyvanutí protekce. Dále jedinci neočkovaní nebo očkovaní před delší dobou s vyvanutím protekce nebo jedinci neočkovaní vakcínou doporučenou pro aktuální období, která ne-

odpovídá aktuálně cirkulující variantě SARS-CoV-2.

Na počátku pandemie byly k omezení dopadů onemocnění dostupná pouze protiepidemická opatření s cílem omezení šíření virů, omezení dopadů zejména na nejzranitelnější skupiny obyvatel a zamezení přetížení zdravotnického systému. Byla dostupná pouze nespecifická a podpůrná léčba. Postupně byly vyvinuty vakcíny proti onemocnění covid-19, když první dostala podmíněčnou registraci v prosinci 2020. V období od března 2021 do ledna 2022 byly k léčbě onemocnění covid-19 využívány monoklonální protilátky (bamlanivimab, casirivimab, etesivimab a imdevimab) (6). Jejich používání skončilo s nástupem varianty omikron a byly nahrazeny specifickou léčbou, intravenózním a perorálními antiviroty. Intravenózní antiviroty remdesivir (Veklury) byl v ČR k dispozici od června 2020, perorální antiviroty molnupiravir (Lagevrio) od prosince 2021 a perorální antiviroty nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) od září 2022. V současnosti jsou v České republice v prevenci závažného průběhu onemocnění co-

vid-19 dostupné dva perorální léčivé přípravky Paxlovid (registrovaný) a Lagevrio (specifický léčebný program povolený Ministerstvem zdravotnictví ČR na základě doporučení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a jeden intravenózní léčivý přípravek Veklury (registrovaný). Antivirotika se stala důležitým nástrojem v léčbě onemocnění covid-19 a v prevenci rozvoje závažného průběhu onemocnění. Přípravky nejsou účinné proti dalším respiračním virům jako například chřipka, pro kterou jsou dostupná jiná antivirotika.

Mechanismus účinku perorálních antivirotik je založen na omezení replikace viru a omezení infikování zdravých buněk. Paxlovid je kombinací dvou antivirových látek nirmatrelviru a ritonaviru. Nirmatrelvir je peptidomimetický inhibitor hlavní proteázy SARS-CoV-2 (Mpro). Inhibice proteázy SARS-CoV-2 Mpro činí protein neschopným zpracovávat polyproteinové prekursor, což blokuje replikaci viru. Ritonavir je inhibitor HIV proteázy, který se podává k optimalizaci farmakokinetiky nirmatrelviru. Inhibuje enzym zodpovědný za metabolismus nirmatrelviru, čímž prodlužuje jeho přítomnost v organismu, zajišťuje zvýšené plazmatické koncentrace a jeho delší poločas (7). Lagevrio obsahuje účinnou látku molnupiravir, což je proléčivo, které se metabolizuje na nukleosidový analog cytidinu, ribonukleosidový analog N4-hydroxycytidin (NHC), který se distribuuje do buněk, kde je fosforylován za vzniku farmakologicky aktivního ribonukleosidtrifosfátu (NHC-TP). NHC-TP působí mechanismem známým jako zahlcení replikačního procesu. Inkorporace NHC-TP do virové RNA virovou RNA polymerázou vede k akumulaci chyb ve virovém genomu, což vede k inhibici replikace viru (8).

Dokumentem, který v ČR definoval rizikové skupiny pacientů s nutností preventivního použití molnupiraviru, bylo Stanovisko Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP ze 7. prosince 2021 (9). Shodná indikační kritéria pro použití nirmatrelviru/ritonaviru byla obsažena v Mezioborovém stanovisku k použití antivirotik v léčbě a prevenci progresu covidu-19 ze 14. červen-

ce 2022 (10). Indikace použití intravenózního antivirotika remdesiviru se v průběhu pandemie měnila. V úvodu bylo používáno pouze u těžkých forem onemocnění. Od ledna 2022 je možné toto antivirotikum použít taktéž k profylaxi závažného průběhu onemocnění se stejnými indikačními kritérii jako perorální antivirotika (11). V současnosti možnost této indikace trvá, zřejmě nevýhodou je však intravenózní způsob podávání. Současně má remdesivir indikace k terapeutickému použití k léčbě pneumonie u pacientů vyžadující oxygenoterapii.

Užití perorálních antivirotik u onemocnění covid-19 je indikováno u dospělých pacientů s mírnou nebo středně závažnou formou onemocnění bez pneumonie, bez potřeby hospitalizace pro covid-19 a oxygenoterapie, s rizikem progresu do závažné formy onemocnění. Rizikovými faktory progresu do závažné formy jsou věk ≥ 65 let, závažné poruchy imunity, závažné chronické plicní onemocnění a kombinace řady dalších komorbidit (diabetes mellitus, obezita, jaterní cirhóza, plicní hypertenze atd.) (12). Perorální antivirotika se podávají co nejdříve od začátku rozvoje klinických příznaků onemocnění, nejpozději do pěti dnů od začátku. Nirmatrelvir/ritonavir se podává v dávce 300/100 mg $\times$ 12 hodin po dobu pěti dnů, s nutnou redukcí dávky při poruše funkce ledvin. Molnupiravir se podává v dávce 800 mg $\times$ 12 hodin, bez nutnosti redukce dávky při poruše funkce ledvin. U nirmatrelviru/ritonaviru jsou definovány lékové interakce, které je nezbytné kontrolovat před zahájením léčby. Kontraindikací u obou přípravků je podání u těhotných žen (7, 8, 13, 14).

Na základě dat z Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZZ) a Informačního systému infekčních nemocí (ISIN) bylo v období od čtvrtého kvartálu 2021 do prvního kvartálu 2024 registrováno 193 383 podání perorálních antivirotik. Z toho byl nirmatrelvir/ritonavir podán celkem u 30 498 pacientů (21 404 u osob nad 65 let věku) a molnupiravir celkem u 162 885 pacientů (115 244 u osob nad 65 let věku). V roce 2023 bylo 71 % perorálních antivirotik podáno pacientům nad 65 let věku

a 96 % bylo podáno pacientům neočkovaným po 1. září 2023 (15).

Vzhledem k významnému používání obou perorálních antivirotik (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir) v klinické praxi v ČR se prezentovaná práce zaměřila na jejich porovnání. Cílem studie bylo posoudit účinnost těchto perorálních antivirotik proti úmrtí a těžšímu průběhu onemocnění covid-19 a provést vzájemné porovnání na základě analýzy dat z reálné klinické praxe v ČR.

Metodika

Studie byla koncipována jako retrospektivní observační analýza dat získaných od Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), a sice z NRHZZ a ISIN. Z NRHZZ byly získány například informace o použitých, respektive uhrazených léčivých přípravcích, hospitalizacích včetně rozlišení pobytu na jednotkách intenzivní péče (JIP) nebo anesteziologicko-resuscitačních odděleních (ARO) a použití oxygenoterapie (neinvazivní ventilace (NIV), vysoko průtoková oxygenoterapie (HFNO) nebo umělá plicní ventilace (UPV) a vykázaných hlavních diagnózách. Z ISIN byly získány informace o pozitivních testech na onemocnění covid-19, o provedených vakcinacích a úmrtích pacientů.

Pacienti s onemocněním covid-19 byli rozděleni do jedné ze třech kohort: 1) léčba nirmatrelvir/ritonavir; 2) léčba molnupiravirem; 3) jiná léčba bez užití uvedených antivirotik (kontroly). Podmínkou pro zařazení do analýzy byla nepřítomnost kteréhokoliv z definovaných kritérií pro vyloučení. Ta zahrnovala věk mladší 20 let, předchozí léčbu remdesivirem do dvou týdnů od zjištění positivity či současné užití molnupiraviru a nirmatrelviru/ritonaviru. Ze získaného datového souboru byly předem odstraněny nesprávné záznamy implikující pozitivitu po datu úmrtí.

Pro potřeby analýzy byl každý zahrnutý pacient charakterizován následujícími atributy, které sloužily jako možné faktory ovlivňující jejich prognózu: věk (kategorie ≤ 59 , 60–79 a ≥ 80 let), pohlaví, skóre indexu komorbidit (Deyova modifikace indexu

komorbidit dle Charlsonové, DCCI; kategorie 0–4, 5–6, 7+), stav vakcinace (s důrazem na dokončené očkování, definované jako období ≥ 30 dnů po podání posilující dávky) a anamnéza opakovaní infekce (klasifikace zahrnující primoinfekci, reinfekce do 180 dnů, 181–360 dnů a nad 360 dnů).

Vzhledem ke stanovenému cíli porovnání účinnosti obou perorálních antivirov nirmatrelvir/ritonavir a molnupiravir bylo pro analýzu vybráno období, kdy již byly oba léčivé přípravky dostupné na trhu v ČR, tedy období od 1. listopadu 2022 do 1. prosince 2023. Primárním hodnoceným cílovým parametrem bylo úmrtí z jakéhokoliv důvodu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly hospitalizaci z jakéhokoliv důvodu, hospitalizaci na JIP/ARO z důvodu onemocnění covid-19 (hospitalizace s vykázanou diagnózou onemocnění covid-19 jako hlavní nebo vedlejší diagnózou, během které došlo k hospitalizaci pacienta na JIP/ARO) a hospitalizaci s použitím oxygenoterapie (NIV, HFNO nebo UPV) z důvodu onemocnění covid-19 (hospitalizace s vykázanou diagnózou onemocnění covid-19 jako hlavní nebo vedlejší diagnózou a použití oxygenoterapie). Uvedené parametry byly hodnoceny v období do 30 dnů od prvního pozitivního testu.

Statistické metody

Za účelem zajištění porovnatelnosti vyšetřované a kontrolní skupiny byla provedena procedura párování (matching) na základě metody propensity score matching pomocí logistické regresní analýzy. Pro většinu srovnání byl použit poměr 1 : 2, kdy na jednu osobu z vyšetřované skupiny připadaly dvě osoby z kontrolní skupiny. V případě specifického porovnání skupin léčených nirmatrelvirem/ritonavirem a molnupiravirem byl použit poměr 1 : 1. Kvalita párování byla ověřena pomocí standardizovaných rozdílů mezi skupinami před a po párování.

Pro odhad rizika primární události byl použit Coxův regresní model proporcionálních rizik. Fine-Grayův model kompetitivního rizika byl zvolen tehdy, jestliže bylo třeba zohlednit konkuru-

jící rizika (riziko hospitalizace v přítomnosti rizika úmrtí nebo následující infekce).

Analýza zahrnovala časový horizont 30 dnů od pozitivního testu na infekci pro sledování výskytu událostí (hospitalizace a/nebo úmrtí) se stanovenou hladinou významnosti $p < 0,05$. Statistická analýza byla provedena v prostředí R (verze 4.3.3) s využitím relevantních knihoven pro provedení párování a modelování rizik.

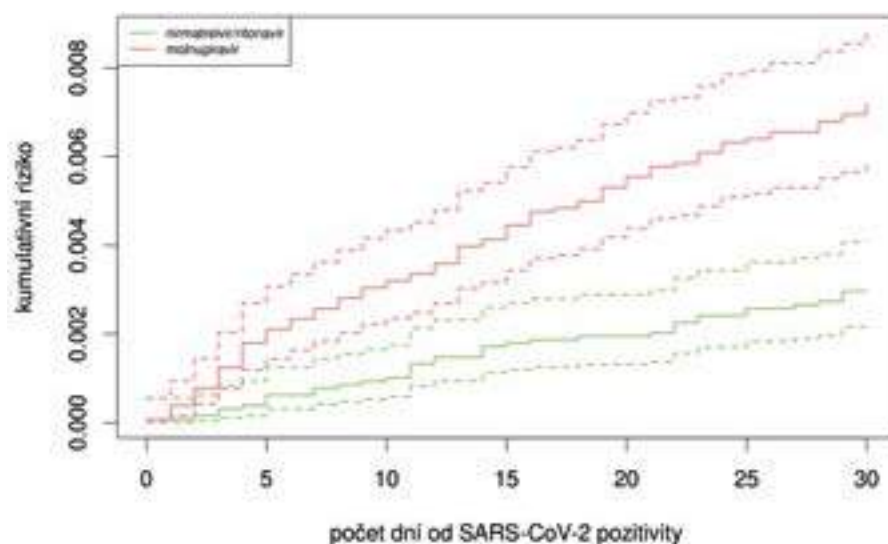
Výsledky

Získaná vstupní data z ÚZIS byla exportem dat z 27. září 2024. Celkový počet všech zaznamenaných infekcí byl 4 761 610. Po odstranění všech případů odpovídajících kritériím pro vyloučení bylo v období 1. listopadu 2022 – 1. prosince 2023 identifikováno 144 966 infekcí pro sledovaný horizont 30 dnů od prvního pozitivního testu. Celkově bylo identifikováno 12 815 infekcí léčených nirmatrelvirem/ritonavirem a 24 957 infekcí léčených molnupiravirem. Počet kontrolních infekcí neléčených ani nirmatrelvirem/ritonavirem, ani molnupiravirem byl 107 194.

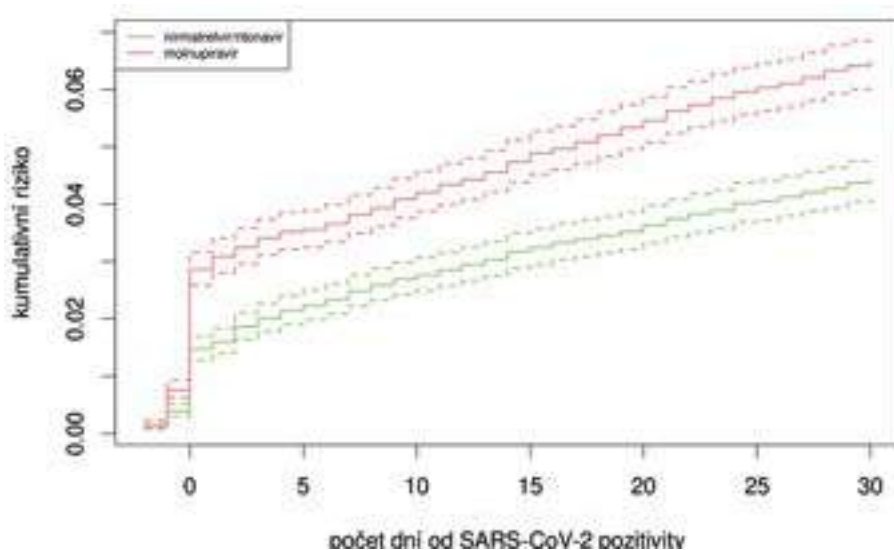
V obou aktivně léčených skupinách ve sledovaném časovém horizontu došlo oproti skupině kontrol k signifikantnímu poklesu počtu úmrtí z jakéhokoliv důvodu. Zaznamenaný počet úmrtí u nemocných léčených nirmatrelvirem/ritonavirem byl 38 (z 12 815 pacientů) versus 845 (z 25 630

pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,09 (95% CI: 0,06–0,12; $p < 0,001$). Při léčbě molnupiravirem bylo zaznamenáno 246 úmrtí (z 24 957 pacientů) versus 1 509 (z 49 914 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,32 (95% CI: 0,28–0,37; $p < 0,001$). Přímým srovnáním obou aktivně léčených skupin bylo zaznamenáno 38 úmrtí z jakéhokoliv důvodu (z 12 815 pacientů) u nirmatrelviru/ritonaviru versus 92 úmrtí (z 12 815 pacientů) u molnupiraviru. Byla zjištěna statisticky významná superiorita nirmatrelviru/ritonaviru při hodnotě Hazard Ratio: 0,41 (95% CI: 0,28–0,60; $p < 0,001$) (graf 1). Relativní riziko úmrtí při léčbě nirmatrelvirem/ritonavirem je přibližně o 59 % nižší, což indikuje výraznou redukci rizika úmrtí ve prospěch nirmatrelviru/ritonaviru.

Rovněž u ukazatele hospitalizace z jakéhokoliv důvodu došlo u aktivně léčených skupin k signifikantnímu poklesu počtu hospitalizací. Zaznamenaný počet hospitalizací u nemocných léčených nirmatrelvirem/ritonavirem byl 567 (z 12 815 pacientů) versus 3093 (z 25 630 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,35 (95% CI: 0,32–0,38; $p < 0,001$). Při léčbě molnupiravirem bylo zaznamenáno 1 866 hospitalizací (z 24 957 pacientů) versus 5 361 (z 49 914 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,67 (95% CI: 0,64–0,71; $p < 0,001$). Přímým srovnáním obou aktivně léčených skupin bylo zaznamenáno 567 hospitalizací (z 12 815 pacientů) u nirmatrelviru/



Graf 1 Riziko úmrtí z jakéhokoliv důvodu.



Graf 2 Riziko hospitalizace z jakéhokoli důvodu.

ritonaviru versus 831 hospitalizací (z 12 815 pacientů) u molnupiraviru. Byla zjištěna statisticky významná superiorita nirmatrelviru/ritonaviru při hodnotě Hazard Ratio: 0,67 (95% CI: 0,61–0,75; $p < 0,001$) (graf 2).

V případě hospitalizací na JIP/ARO z důvodu onemocnění covid-19 byly zaznamenány nižší počty u aktivně léčených skupin než u kontrol. Počet hospitalizací na JIP/ARO u nemocných léčených nirmatrelvirem/ritonavirem byl 32 (z 12 815 pacientů) versus 293 (z 25 630 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,22 (95% CI: 0,15–0,31; $p < 0,001$). Při léčbě molnupiravirem bylo zaznamenáno 136 hospitalizací (z 24 957 pacientů) versus 528 (z 49 914 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,51 (95% CI: 0,43–0,62; $p < 0,001$). Srovnáním obou aktivně léčených skupin bylo zaznamenáno 32 hospitalizací (z 12 815 pacientů) při užití nirmatrelviru/ritonaviru a 59 hospitalizací (z 12 815 pacientů) u molnupiraviru, Hazard Ratio: 0,54 (95% CI: 0,35–0,83; $p = 0,004$) (graf 3).

U hospitalizací s použitím oxygenoterapie z důvodu onemocnění covid-19 byly rovněž zaznamenány nižší počty u aktivně léčených skupin. U osob léčených nirmatrelvirem/ritonavirem byl zjištěný počet 43 hospitalizací (z 12 815 pacientů) versus 689 hospitalizací (z 25 630 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,12 (95% CI: 0,09–0,17; $p < 0,001$). Při léčbě molnupiravirem bylo zaznamenáno 242 hospitalizací (z 24 957 pacientů) versus

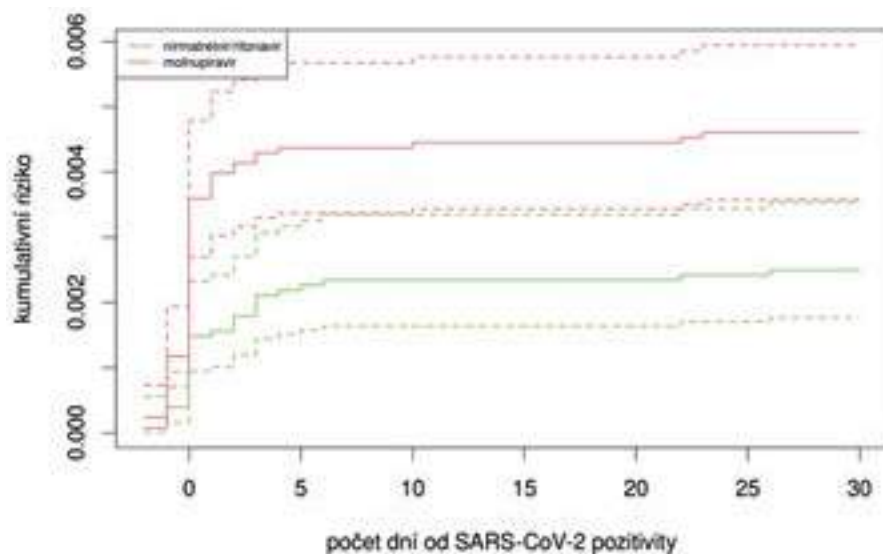
1 247 (z 49 914 pacientů) u kontrol, Hazard Ratio: 0,38 (95% CI: 0,34–0,44; $p < 0,001$). Při srovnání obou aktivně léčených skupin bylo zaznamenáno 43 hospitalizací (z 12 815 pacientů) u nirmatrelviru/ritonaviru a 96 hospitalizací (z 12 815 pacientů) u molnupiraviru, Hazard Ratio: 0,45 (95% CI: 0,31–0,64; $p < 0,001$) (graf 4).

Diskuse

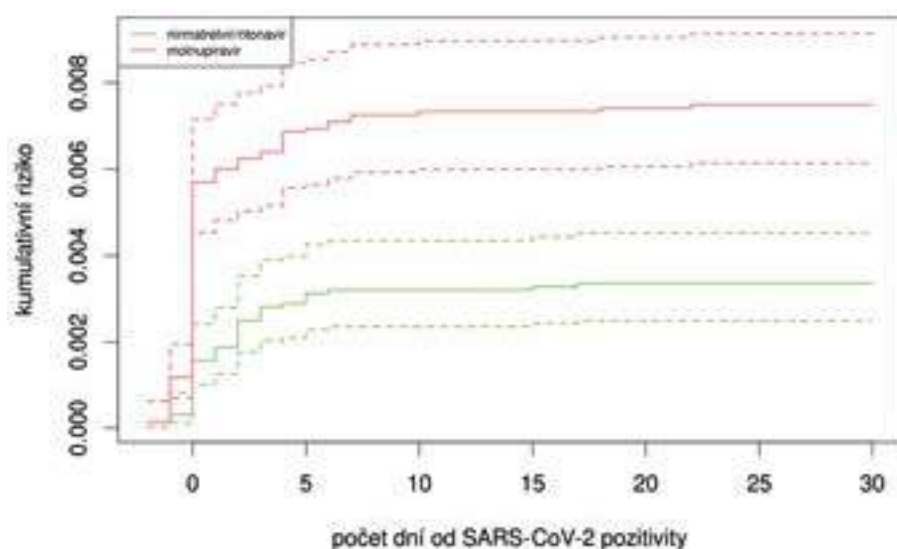
Účinnost nirmatrelviru/ritonaviru byla hodnocena ve studii EPIC-HR, fáze 2-3. Primárním cílem bylo zhodnotit účinnost nirmatrelviru/ritonaviru ve srovnání s placebem u podílu hospitalizovaných pacientů z důvodu onemocnění covid-19 nebo úmrtí z jakékoliv příčiny během 28 dní sle-

dování, a to při zahájení léčby do tří dnů od nástupu příznaků. Výsledky ukázaly, že riziko progresu do těžkého průběhu onemocnění covid-19 je u nirmatrelviru/ritonaviru o 89 % signifikantně nižší ve srovnání s placebem (16). Na základě těchto dat obdržel nirmatrelvir/ritonavir podmíněnou registraci 28. ledna 2022, která byla na zasedání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) 23.–26. ledna 2023 změněna na standardní registraci (17).

Účinnost molnupiraviru byla hodnocena ve studii MOVE-OUT fáze 2-3, kdy splnil prespecifikované kritérium superiority v rámci interim analýzy v čase zařazení 50 % pacientů, sledovaných do 29. dne. Výsledky ukázaly přibližně 50% redukcí rizika hospitalizace z jakékoliv příčiny nebo úmrtí ve srovnání s placebem (18, 19). Avšak po provedení celkové analýzy u všech zařazených randomizovaných pacientů se tato hodnota snížila na přibližně 30 %, s konfidenčním intervalem přesahujícím hranici signifikance, Hazard Ratio: 0,69 (95% CI: 0,48–1,01) (18). Autoři a sponzor přesto i nadále považovali interim analýzu za analýzu „formální účinnosti“, ačkoliv to není v souladu s protokolem ani primárním statistickým plánem analýzy (20). CHMP na svém zasedání 20.–23. února 2023 doporučil zamítnutí registrace pro molnupiravir k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých, když došel k závěru, že klinický přínos molnupiraviru při léčbě dospělých s onemoc-



Graf 3 Riziko hospitalizace na JIP/ARO z důvodu onemocnění covid-19.



Graf 4 Riziko hospitalizace s použitím oxygenoterapie z důvodu onemocnění covid-19.

něním covid-19 nelze prokázat (21). Společnost Merck Sharp & Dohme B.V. následně dne 21. června 2023 požádala o stažení žádosti o centralizovanou registraci molnupiraviru. Důvodem pro stažení byl postoj CHMP, a skutečnost, že není možné stanovit příznivý poměr přínosů a rizik na základě předložených dat (22).

V České republice bylo hodnocení preventivního účinku perorálních antivirotik nirmatrelvir/ritonavir a molnupiravir proti úmrtí a těžkému průběhu onemocnění covid-19 za období 1. ledna – 31. prosince 2022 publikováno v analytické zprávě na základě dat Národního zdravotnického informačního systému (Analytická zpráva) (23). V rámci této analýzy byla zjištěna významná redukce rizika úmrtí do 30 dnů od positivity pacienta u obou antivirotik, ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů s obdobnou strukturou rizikových faktorů a bez antivirotické léčby, stejně tak hospitalizace na JIP i rizika hospitalizace s využitím UPV nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). V přímém srovnání obou antivirotik pak nebyly prokázány rozdíly v účinnosti u sledovaných parametrů. Limitací uvedené Analytické zprávy je absence cílového parametru hospitalizace pacienta na běžném standardním lůžku bez intenzivní péče. Nově byla prezentována aktualizovaná analýza za období 1. ledna 2023 – 31. prosince 2023 (15). Oproti původní Analytické zprávě je zde sledováno více pacientů, kteří

byli léčeni nirmatrelvirem/ritonavirem (13 960 oproti původním 2 382 pacientům), naopak počet pacientů, kteří byli léčeni molnupiravirem je nižší (24 827 oproti původním 74 541 pacientům). Stejně jako v Analytické zprávě, i v rámci této aktualizované analýzy byla zjištěna významná redukce rizika úmrtí, rizika hospitalizace na JIP i rizika hospitalizace s využitím UPV nebo ECMO u obou antivirotik ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů s obdobnou strukturou rizikových faktorů a bez antivirotické léčby. Ovšem přímé porovnání obou antivirotik v porovnání s původní Analytickou zprávou chybí.

Analytická zpráva a aktualizovaná analýza hodnotí pouze nejtěžší typy hospitalizací, které však tvoří zhruba 10 % všech hospitalizací (2, 15, 23). Naše studie si kladla za cíl kromě stanovení účinnosti u obdobných hodnocených ukazatelů jako v Analytické zprávě navíc stanovení účinnosti u parametru všech hospitalizací z jakéhokoliv důvodu. K hospitalizacím na JIP byly přidány případy hospitalizace na ARO, jelikož je pravděpodobné, že takoví pacienti budou v těžkém stavu. Hospitalizace s oxygenoterapií jsme zvolili z důvodu, že jakákoliv oxygenoterapie, nejen pouze UPV, znamená závažný stav (24). Obdobně jako v Analytické zprávě a následně aktualizované analýze, i v rámci zde prezentované studie byla zjištěna významná redukce počtu úmrtí u obou antivirotik, ve srovnání s kontrolní skupinou

pacientů s obdobnou strukturou rizikových faktorů a bez antivirotické léčby (15, 23). Významná redukce byla rovněž zaznamenána u počtů hospitalizací z jakéhokoliv důvodu, počtů hospitalizací na JIP/ARO i významná redukce rizika hospitalizace s použitím oxygenoterapie. Nově tedy byly v ČR analyzovány případy všech hospitalizací z jakéhokoliv důvodu, s významnou redukcí rizika u obou antivirotik ve srovnání s kontrolami.

V případě nirmatrelviru/ritonaviru byly tyto výsledky očekávané, jak dokládají závěry z randomizované studie EPIC-HR (16), tak z recentních metaanalýz hodnotících účinnost nirmatrelviru/ritonaviru v reálné praxi, a to i u očkováných pacientů (25, 26, 27).

Výsledky observačních studií z reálné praxe mohou být na druhou stranu z mnoha důvodů zatíženy významným zkreslením. Na nebezpečí spoléhat se na závěry observačních studií, pokud výsledky randomizovaných studií u stejných léčebných modalit vypadají jinak, upozorňovali někteří autoři již během pandemického období (28). To je právě případ molnupiraviru, jak z hlediska pilotní randomizované studie MOVE-OUT, tak multicentrické, prospektivní randomizované studie PANORAMIC ze zemí Spojeného království (18, 29). Hospitalizace nebo úmrtí ve studii PANORAMIC byly zaznamenány u 105 (1 %) z 12 529 účastníků ve skupině molnupiraviru a u 98 (1 %) z 12 525 účastníků s běžnou léčbou bez antivirotika (adjustované Odds Ratio: 1,06; Bayesovský kredibilní interval 0,81–1,41). Na tomto výsledku se mohl podílet fakt, že 94 % všech účastníků mělo minimálně tři dávky vakcíny proti viru SARS-CoV-2, což lze v době ukončení náběru pacientů v dubnu 2022 považovat za dostatečnou ochranu. Počet očkováných pacientů u naší analýzy byl velmi malý. I výsledky metaanalýz hodnotících účinnost molnupiraviru v reálné praxi naznačují určitou účinnost u neočkováných pacientů, zatímco u očkováných pacientů se prospěšný efekt vytrácí, ve srovnání s pacienty neléčených antivirotiky (27, 30).

Recentně byly publikovány výsledky 30denní mortality v České republi-

ce ze stejných databází a období jako u Analytické zprávy (1. ledna – 31. prosince 2022), ale pouze u pacientů léčených molnupiravirem, bez výsledků případů hospitalizací. Bylo prokázáno jak snížení rizika úmrtí z jakéhokoliv příčiny, Hazard ratio: 0,58 (95% CI: 0,53–0,64), tak úmrtí z důvodu onemocnění covid-19, Hazard ratio: 0,50 (95% CI: 0,42–0,58). Příznivý účinek byl zaznamenán v případě, že molnupiravir byl nasazen do tří dnů od data positivity. Na druhou stranu, pokud byla léčba zahájena 4.–7. den, nebyla vypořádána signifikantní redukce mortality ve prospěch molnupiraviru (31).

Přímým srovnáním obou antiviro- tik byla v naší studii zjištěna významná superiorita nirmatrelviru/ritonaviru u sledovaných ukazatelů. To je i v souladu s metaanalýzami srovná- vajícími obě antivirotika. V metaana- lýze srovnávající nirmatrelvir/ritonavir s dalšími antiviroty šlo u podskupi- ny s molnupiravirem o snížení počtu úmrtí, Odds Ratio: 0,44 (95% CI: 0,05–3,63) a signifikantní snížení počtu hos- pitalizací, Odds Ratio: 0,45 (95% CI: 0,37–0,53) (32). Také v době varianty SARS-CoV-2 Omicron další metaanalý- za 19 studií zahrnujících 57 659 paci- entů ukázala signifikantní rozdíl mezi nirmatrelvirem/ritonavirem a molnu- piravirem u úmrtí z jakéhokoliv příčiny, Odds Ratio: 0,54 (95% CI: 0,44–0,67) a hospitalizací z jakéhokoliv příčiny, Odds Ratio: 0,61 (95% CI: 0,54–0,69) (33).

Naše studie při přímém porovná- ní obou antiviro- tik ukázala odlišné výsledky od Analytické zprávy, kde v rámci srovnatelných pacientů léče- ných přípravky s obsahem nirmatrel- viru/ritonaviru a molnupiraviru nebyly prokázány statisticky významné rozdí- ly ve sledovaných parametrech hod- nocení (23). Jelikož jsou cílové pa- rametry velmi podobné, pravděpodobně je tento nesoulad způsoben odlišnou dobou sledování. Zatímco většina pa- cientů léčených molnupiravirem byla sledována v jarních a letních měsí- cích roku 2022 (celkový počet 74 541 pacientů), nirmatrelvir/ritonavir byl na trhu až od září 2022 (2 382 paci- entů), čili do hodnocení byli zařazeni pacienti sledovaní poslední tři měsíce z roku 2022. Přitom riziko hospitalizací

u jednotlivých variant viru SARS-CoV-2 může být odlišné (34), stejně tak stav proočkovanosti a promořenosti v po- pulaci se může během půl roku vyvi- nout a může zásadně ovlivnit riziko závažného průběhu.

Jako každá observační studie hodnotící data z reálné klinické pra- xe může být i naše studie zatížena zkreslením. Ačkoliv byla použita za účelem zajištění porovnatelnosti vy- šetřované a kontrolní skupiny proce- dura párování (matching) na základě metody propensity score, není mož- né dosáhnout porovnatelnosti jako v randomizovaných klinických studi- ích. Zejména z hlediska věku a DCCI skóre není možné zajistit kompletní rovnováhu u porovnávaných skupin. Z hlediska věku jsme zvolili kategorie ≤59, 60–79 a ≥80 let, stejně jako to bylo v Analytické zprávě. S ohledem na úhradové podmínky pro použití perorálních antiviro- tik v ČR by bylo vhodnější mít kategorie zahrnující věk do 65 let a následně 65 let a více, ne- boť kategorie 60–79 let může být vel- mi heterogenní z hlediska indikačních kritérií. V reálné klinické praxi se navíc lékaři rozhodují při indikaci antiviro- tik rovněž dle dalších faktorů. Zejména se jedná o faktory související s aktuá- lním zdravotním stavem pacienta, kte- ré nemohou být komplexně vyjádřeny pomocí DCCI skóre, jako je například závažnost jednotlivých komorbidit či rozhodování o léčbě na základě po- souzení lékových interakcí. Může tedy být diskutabilní, zda výběr pomocí atributu DCCI je schopno zastihnout srovnatelné spektrum komorbidit v jednotlivých kohortách, zejména pak u mladších pacientů. Rovněž by bylo vhodné při interpretaci výsledků hodnotit i analýzy podskupin dle jed- notlivých rizikových faktorů, zejména věku, nejčastějších komorbidit či doby od posledního očkování či předchozí proběhlé infekce.

Závěr

Prezentovaná studie prokázala sta- tisticky významnou účinnost obou v ČR dostupných perorálních an- tiviro- tik nirmatrelviru/ritonaviru (Paxlovid) i molnupiraviru (Lagevrio) u dospělých osob ve srovnání s kon-

trolní skupinou antiviro- tik neléče- ných pacientů. Vysoká účinnost byla zaznamenána u všech hodnocených ukazatelů účinnosti, které zahrnovaly úmrtí z jakéhokoliv důvodu, hospita- lizaci z jakéhokoliv důvodu, hospitali- zaci na JIP/ARO z důvodu onemocnění covid-19 a hospitalizaci s použitím oxygenoterapie z důvodu onemocnění covid-19. Při přímém srovnání uve- dených perorálních antiviro- tik byla u všech sledovaných ukazatelů zjiš- těna statisticky významná superiori- ta nirmatrelviru/ritonaviru (Paxlovid). Relativní riziko úmrtí při léčbě nirma- trelvirem/ritonavirem bylo přibližně o 59 % nižší a relativní riziko hospi- talizace z jakéhokoliv důvodu o 33 % nižší než při léčbě molnupiravirem.

Literatura:

1. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>.
2. Komenda M, Panoška P, Bulhart V, et al. COVID-19: Přehled aktuální situace v ČR. Onemocnění aktuálně. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2020 [accessed 2024 Dec 6]. Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>.
3. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination roll-out during 2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-roll-out-during-2023>.
5. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Regional Office for Europe. European Respiratory Virus Surveillance Summary. Available from: <https://www.erviss.org/>.
6. Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, Česká pneumologická a fteziologická společnost (ČPFS) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL) et al. Mezioborové stanovisko k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpozici profylaxi COVIDu-19, 2021 Aug 30. Available from: <https://infektologie.cz/Covid2019/MezioboroveMAB0821.pdf>.
7. Souhrn údajů o přípravku, Paxlovid. Available from: <https://sukl.gov.cz/>.

8. Souhrn údajů o přípravku, Lagevrio. Available from: <https://sukl.gov.cz/>.
9. Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Stanovisko k použití molnupiraviru v léčbě covidu-19, 2021 Dec 7. Available from: <https://infektologie.cz/Legislativa/StavoviskoSILmolnupiravir1221.pdf>.
10. Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL) et al. Mezioborové stanovisko k použití antivirotik v léčbě a prevenci progresu covidu-19, 2022 Jul 14. Available from: https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2022/09/MEZIOBOROVE-STANOVISKO-k-pouziti-antivirotik-2022_07_14.pdf.
11. Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Stanovisko k použití antivirotik v léčbě a postexpozici profylaxi COVIDu-19, 2022 Jan 11. Available from: <https://infektologie.cz/DPCovid21/StavoviskoSILAntivir0122.pdf>.
12. Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL). Mezioborové stanovisko k použití antivirotik v prevenci progresu covidu-19, 2023 Apr 20. Available from: <https://infektologie.cz/MezioborCovid0823.htm>.
13. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Diagnostika a léčba covidu-19 mimo nemocnice, aktualizace 06. 11. 2024. Available from: <https://infektologie.cz/>.
14. Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Last updated 2024 Dec 8. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
15. Dušek L. COVID-19: aktuální data a efekty vakcinace a léčby. 10. kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie (KMINE 2024), 2024 Oct 30.
16. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397–408.
17. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 23-26 January 2023, 2023 Jan 27. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-23-26-january-2023>.
18. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509–20.
19. Food and Drug Administration. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting. Emergency Use Authorization (EUA) 000108, 2021 Nov 30. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=fR9FN-SJT64M>.
20. Thorlund K, Sheldrick K, Meyerowitz-Katz G, et al. Making Statistical Sense of the Molnupiravir MOVE-OUT Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(5):1301–4.
21. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hlavní body zasedání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) 2023 Feb 20–23. Available from: <https://sukl.gov.cz/registerce-leciv/jednani-vyboru-chmp/hlavni-body-zasedani-vyboru-pro-humanni-lecive-pripravky-chmp-20-23-unora-2023/>.
22. European Medicines Agency. Lagevrio. Withdrawal of application. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lagevrio>.
23. Jarkovský J, Pavlík T, Dlouhý P, et al. Preventivní účinek orálních antivirotik proti úmrtí a těžkému průběhu covid-19 v ČR v době výskytu varianty SARS-CoV-2 omikron. COVID 19: Přehled aktuální situace v ČR. Onemocnění aktuálně. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2020 [accessed 2023 Sep 1]. Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/preventivni-ucinek-antivirotik>.
24. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Diagnostika a léčba covidu-19 v nemocnici, aktualizace 06. 11. 2024. Available from: <https://infektologie.cz/standardy2/Covid-v-nemocnici-1124.pdf>.
25. Okoli GN, Askin N, Rabbani R. Nirmatrelvir/Ritonavir Regimen for Mild/Moderately Severe COVID-19: A Rapid Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Ann Fam Med*. 2024;22(4):336–46.
26. Ombelet S, Castanares-Zapatero D, Desimpel F, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir on severe outcomes of COVID-19 in the era of vaccination and Omicron: An updated meta-analysis. *J Med Virol*. 2024;96(2):e29434.
27. Mesfin YM, Blais JE, Kibret KT, et al. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir in non-hospitalized adults with COVID-19: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(9):2119–31.
28. Hill A, Mirchandani M. The dangers of non-randomized, observational studies: experience from the COVID-19 epidemic. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(2):323–7.
29. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10373):281–93.
30. Cheema HA, Abdul Rab S, Butt M, et al. Molnupiravir for the treatment of COVID-19 outpatients: An updated meta-analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2024;57(3):396–402.
31. Pavlík T, Jarkovský J, Šanca O, et al. Real Clinical Effectiveness of Molnupiravir Against 30-day Mortality Among 74 541 SARS-CoV-2-Positive Patients: A Nationwide Cohort Study From the Czech Republic. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(12):ofae685.
32. Tian F, Chen Z, Feng Q. Nirmatrelvir-ritonavir compared with other antiviral drugs for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2023;95(4):e28732.
33. Amani B, Akbarzadeh A, Amani B et al. Comparative efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28889.
34. Paredes MI, Lunn SM, Famulare M et al. Associations Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants and Risk of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalization Among Confirmed Cases in Washington State: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e536–e544.

Korespondující autor:

prof. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.
Katedra epidemiologie
Vojenská lékařská fakulta
Univerzita obrany
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové

Spalničky – situace v České republice a ve světě v kontextu aktuální nepříznivé epidemiologické situace

Measles – situation in the Czech Republic and in the world in the context of the current unfavourable epidemiological situation

Radomíra Limberková,¹ Monika Liptáková,² Zdenka Mandáková,² Lada Svobodová,¹ Jan Kynčl²

¹Národní referenční laboratoř pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parvovirus B19,
Státní zdravotní ústav Praha

²Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Státní zdravotní ústav Praha

Souhrn

Spalničky jsou vysoce nakažlivé vážné exantematické virové onemocnění, které je jednou z nejčastějších příčin dětské úmrtnosti a je předmětem eliminační snahy Světové zdravotnické organizace (WHO). V posledních letech je globální situace ve výskytu spalniček nepříznivá a i v evropských zemích, včetně ČR, probíhají epidemie různého rozsahu. Za tento trend odpovídá jednak klesající proočkovanost dětí, ale také postupný pokles postvakcinačních protilátek u dospělých, tzv. vyvanutí imunity. Vzhledem k nepříznivé epidemiologické situaci ve výskytu spalniček a WHO eliminačního programu uvádíme přehled aktuální situace v ČR a ve světě s cílem zvýšit povědomí o uvedené nemoci zejména mezi odbornou veřejností.

Klíčová slova: spalničky, epidemie, počet případů, proočkovanost, eliminace

Summary

Measles is a highly contagious, serious exanthematic viral disease that is one of the most common causes of childhood mortality and is the subject of an elimination effort by the World Health Organization (WHO). In recent years, the global situation in the incidence of measles has been unfavourable, and even in European countries, including the Czech Republic (CZ), outbreaks of various magnitude have been occurring. This trend is partly due to the declining vaccination coverage in children, but also due to the gradual decline of post-vaccination antibodies in adults, the so-called waning of immunity. In view of the unfavourable epidemiological situation in the occurrence of measles and the WHO elimination programme, we present an overview of the current situation in the CZ and worldwide with the aim of increasing awareness of the disease, especially among the professionals.

Keywords: measles, outbreaks, number of cases, vaccination coverage, elimination

Vakcinologie 2024;18(4):184–192

Úvod

Přestože byl výskyt spalniček v evropském regionu Světové zdravotnické organizace (WHO) mezi roky 2020–2022 na svém historickém minimu, v roce 2023 došlo k opětovnému nárůstu tohoto onemocnění. Vzniklá epidemická vlna pokračuje a sílí i v roce 2024, kdy byl jen do konce července zaznamenán vyšší počet případů spalniček než za celý rok 2023 a už nyní dosahuje hodnot z epidemických let 2018–2019. Přestože 98 % onemocnění bylo hlášeno zeměmi mimo

Evropskou unii/Evropský hospodářský prostor (EU/EHP), sílí obavy z možného importu onemocnění a jeho následného šíření ve vnímavé populaci zemí, kde je endemický přenos spalniček již řadu let eliminován. Tyto obavy jsou opodstatněné nejen kvůli migraci obyvatel, ale i kvůli skutečnosti, že proočkovanost v celém evropském regionu WHO stále klesá a žádoucí, nejméně 95% proočkovanosti dvěma dávkami vakcíny dosahuje jen několik států. Pokles proočkovanosti se týká rovněž ČR, kam byl první případ spalniček, po dvou letech nulového

výskytu, importován v listopadu 2023. Do konce srpna 2024 bylo v ČR evidováno 33 hlášených případů onemocnění spalničkami, z nichž devět bylo importováno. Cílená protivirová terapie neexistuje, proto zůstává jedinou prevencí onemocnění spalničkami očkování.

Původce a klinický obraz onemocnění

Původcem spalniček je obalený RNA virus z čeledi paramyxovirů (rod *Morbillivirus*). Virus spalniček prochází replikací náchylnou k chybám stej-

ně jako ostatní RNA viry, postupem času ale zůstává antigenně monotypický a existuje v jediném sérotypu. Genotypů je v současnosti známo 24. Nebezpečí vzniku nových sérotypů přirozenou evolucí je mizivé. Aby došlo k úniku před neutralizačními postvakcinačními protilátkami, muselo by dojít k ablaci nejméně pěti z osmi kodominantních vazebných míst hemaglutininu (povrchový antigen důležitý pro vstup viru do buňky), a to je velmi nepravděpodobné. Vakcinní virus po dobu 60 let od vývoje vakcíny stále zajišťuje účinnou ochranu a indukuje tvorbu protilátek efektivně bránících před onemocněním jakýmkoli genotypem viru spalniček (1).

V oblastech mírného klimatu se spalničky vyskytují od konce zimy do začátku jara. Jediným zdrojem infekce je nemocný člověk, který je nakažlivý od prvních příznaků prodromálního stádia do čtvrtého dne po výsevu exantému. Inkubační doba je obvykle 10 dnů v rozmezí 7–21 dnů. Jedná se o vysoce nakažlivou kapénkovou infekci, jejíž vstupní branou jsou spojivky a sliznice respiračního traktu. Specifická léčba sice neexistuje, ale vzniku onemocnění lze účinně zabránit očkováním.

Spalničky mají dvoufázový průběh. První katarální neboli prodromální stádium se manifestuje slabostí, bolestí svalů, kloubů, teplotou, nechutenstvím, rýmou a kašlem a je následováno stádiem exantematickým. Makulopapulózní exantém má tendenci ke splývání, začíná většinou na krku za ušima, šíří se dále na obličej, hrudník, horní a dolní končetiny, přičemž nevynechává dlaně ani plosky. Výsev exantému trvá většinou pět dnů a celá doba výsevu je provázána teplotami, které přesahují 39 °C a málo reagují na antipyretika. Exantém regreduje postupně, začíná mizet nejdříve z míst, kde výsev začal. Kůže se po vymizení exantému často olupuje. Součástí klinického obrazu je mukopurulentní konjunktivitida, která bývá často přítomna po celou dobu klinické manifestace onemocnění.

V průběhu infekce dochází k přechodnému, i několik týdnů trvajícímu, těžkému potlačení buněčné imunity, které má za následek vznik

časných i pozdních komplikací. Mezi nejčastější časné komplikace patří gastroenteritida, otitida, bronchiolitida a pneumonie, která je buď primární intersticiální, nebo sekundární bakteriální. Klinicky dominuje dušnost s nutností oxygenoterapie. Závažnou komplikací je postižení centrálního nervového systému, akutní encefalitida. Manifestuje se vzestupem teploty v rekonvalescenci, bolestí hlavy, poruchou vědomí a často jsou přítomny křeče. Po onemocnění encefalitou zůstávají neurologické následky. Incidence encefalitid u spalniček je uváděna 1/1 000–2 000 onemocnění (2, 3). Pozdní závažnou komplikací je subakutní sklerotizující panencefalitida, chronické degenerativní onemocnění, které se může rozvinout až za desítky let po akutním onemocnění. Výskyt této komplikace je častější u dětí, které prodělaly onemocnění před druhým rokem života. Příčinou úmrtí u malých dětí je nejčastěji pneumonie, u starších dětí encefalitida (3).

Terapie spalniček je pouze symptomatická, při bakteriálních komplikacích se podávají antibiotika. Výše popsané klinické projevy platí plně pro primoinfikované osoby. Při onemocnění vakcinované osoby, dříve označovaném jako sekundární selhání vakcinace, nyní jako reinfekce (či tzv. průlomová infekce), může být klinický obraz modifikován. Klinické projevy u reinfekcí bývají vyjádřeny jen mírně. Exantém může mít atypický charakter i průběh, například vezikulární či hemoragické projevy, otoky končetin, začátek exantému na končetinách. Po prožití onemocnění vzniká celoživotní imunita.

V diferenciální diagnostice spalniček je nutné zohlednit, že výrazku spalničkového charakteru může způsobit řada infekčních příčin jako zarděnky, parvovirus B19, HHV6, EBV, adenoviry, enteroviry, spála, dengue, ale také řada neinfekčních příčin, z nichž nejčastější je toxoalergický exantém, zejména polékový (4).

Laboratorní diagnostika

Spalničky patří mezi povinně hlášená infekční onemocnění, to se týká ošetřujícího lékaře i virologické laborato-

ře. Tato povinnost a další postup je definován v národní legislativě (5, 6), podle níž vyšetřující laboratoř podává bezodkladně hlášení o laboratorním nálezu zadávajícímu poskytovateli zdravotních služeb a také příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví (místně příslušné Krajské hygienické stanici nebo Hygienické stanici hl. m. Prahy). Jako potvrzený se případ onemocnění spalničkami uzavře až po vyšetření v Národní referenční laboratoři pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parvovirus B19 (NRL), do které laboratoře zasílají IgM pozitivní séra ke konfirmaci.

Za laboratorně potvrzený případ spalniček se považuje ten, který splňuje alespoň jedno z následujících čtyř kritérií: izolace spalničkového viru na tkáňových kulturách, detekce RNA viru spalniček (přímý průkaz), specifická protilátková odpověď proti spalničkovému viru charakteristická pro akutní infekci (nepřímý průkaz – detekce specifických IgM protilátek, sérokonverze či signifikantní vzestup IgG protilátek v párovém séru), poslední možností je přímá detekce virového antigenu monoklonálními protilátkami (7).

V počátku onemocnění z hlediska rychlosti a jednoznačnosti laboratorního potvrzení je vhodnější přímý než nepřímý průkaz. Ideální doba odběru biologického materiálu pro přímý průkaz viru (nazo/orofaryngeální výtěry, moč) je do třetího dne po výsevu exantému, výpovědní hodnota se v této době pohybuje nad 80 %. Odběry nazo/orofaryngeálních vzorků se provádí do virového transportního média, které chrání virus před degradací. Pro sérologické vyšetření se za adekvátní vzorek považuje ten, který je odebrán od čtvrtého do 28. dne po výsevu exantému, tehdy dosahujeme 90–100% zachytnosti IgM protilátek (8). Pro následná protiepidemická opatření je to ale poměrně pozdě. Další nevýhodou sérologického vyšetření je, že musíme vyloučit nespecifickou spalničkovou pozitivitu IgM protilátek vyšetřením křížově reagujících IgM protilátek proti viru zarděnek, parvoviru B19, EBV a HHV6; při interpretaci dále musíme brát v úvahu i recentní vakcinaci (6), po níž mohou

IgM protilátky přetrvávat i více než šest týdnů. Legislativní povinností laboratoří je zasílat do národní referenční laboratoře nejen IgM pozitivní séra ke confirmaci, ale i izoláty RNA či původní materiál PCR pozitivního pacienta k provedení genotypizace a následné sekvenční analýzy – základního nástroje molekulární surveillance (6).

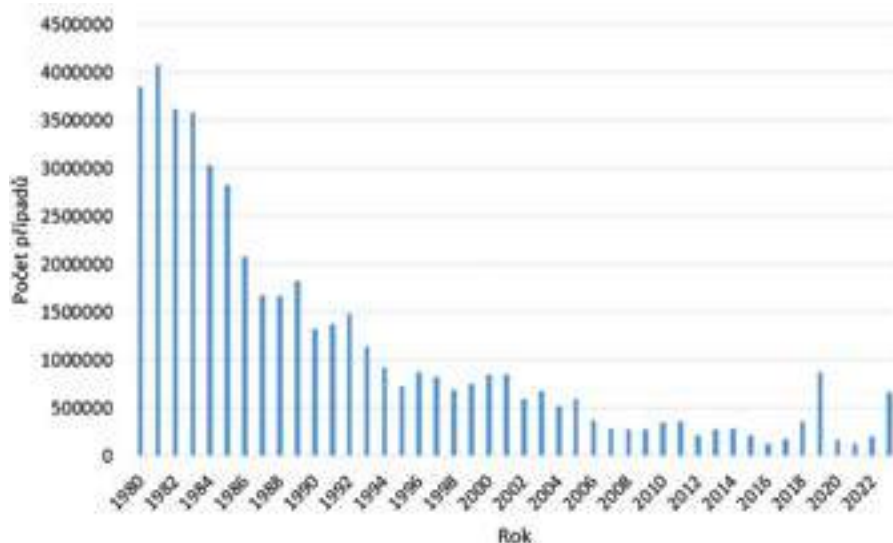
Epidemiologická situace globální

Před zavedením vakcinace (v roce 1963) a jejím následným rozšířením se objevovaly epidemie spalniček každé dva až tři roky a každoročně globálně způsobily asi 2,6 milionu úmrtí (9). Žádná vakcína nebyla účinnější při snižování zátěže nemocí (graf 1), zejména v prevenci dětských úmrtí, než vakcíny obsahující spalničky (10). Ačkoli mezi lety 2000 a 2022 vakcinace celosvětově zabránila přibližně 57 milionům úmrtí, tak ještě v roce 2022 došlo k 136 000 úmrtím, zejména nevakcinovaných dětí ve věku do pěti let (11). Velkou měrou se na tom podílí skutečnost, že v roce 2023 bylo jen 83 % dětí očkových první dávkou vakcíny, což je méně než v roce 2019, kdy bylo očkováno 86 % dětí. Žadoucimi dvěma dávkami vakcíny bylo celosvětově v roce 2023 očkováno pouze 74 % dětí, zatímco 22 milionů dětí očkováno nebylo (12).

Důsledkem nízké proočkovanosti je celosvětové šíření spalniček. V roce 2023 bylo nahlášeno přes 300 000 případů spalniček a hlášené počty v polovině roku 2024 naznačují, že celkový počet onemocnění za rok 2024 bude ještě vyšší. K importům viru mezi zeměmi a kontinenty dochází pravidelně a propuknutí tohoto vysoce infekčního onemocnění se objeví všude tam, kde virus najde „kapsy“ neočkovaných nebo nedostatečně očkových lidí (13).

Epidemiologická situace v zemích evropského regionu WHO

V době pandemie covidu-19, v letech 2020–2022, byl výskyt spalniček minimální. Situace se změnila v roce 2023, kdy bylo nahlášeno 61 070 případů



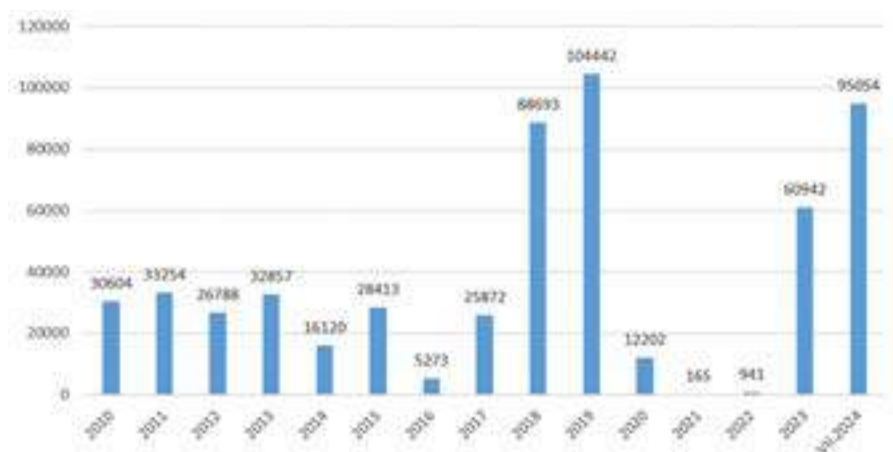
Graf 1 Spalničky – počet hlášených případů celosvětově v období let 1980–2023.

Zdroj: WHO. Global Health Observatory. Measles – number of reported cases

onemocnění, u více než poloviny případů byla nutná hospitalizace, a došlo i k 13 úmrtím. Téměř z poloviny se jednalo o děti do pěti let, což je důsledkem nárůstu počtu dětí, které během pandemie covidu-19 vynechaly rutinní očkování, ale i důsledkem pomalého obnovování proočkovanosti v letech 2021 a 2022 (13). Epidemiologická situace se nadále zhoršuje, během prvních sedmi měsíců roku 2024 bylo v rámci evropského regionu WHO nahlášeno již 95 054 případů spalniček se 17 úmrtími (graf 2). Tento počet hlášených případů již nyní atakuje hodnoty dosažené během evropské epidemie spalniček 2018–2019, kdy bylo nahlášeno 82 596 respektive 104 248 případů onemocnění (14, 15).

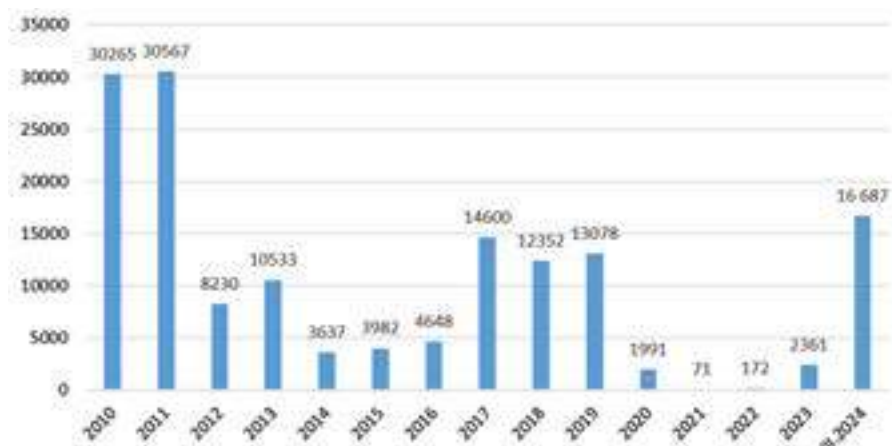
Epidemiologická situace v zemích Evropské unie/ Evropského hospodářského prostoru (EU/EHP)

Epidemiologická situace v zemích EU/EHP kopíruje celoevropský trend výskytu onemocnění a počet hlášených onemocnění překonal již koncem července 2024 počty případů hlášených při epidemii 2018–2019. Během pandemie covidu-19 klesl počet případů spalniček na historické minimum, ale v roce 2023 se počet onemocnění opět začíná zvyšovat a ke konci roku bylo nahlášeno 2 361 případů (graf 3). Největší měrou se na počtu onemocnění podílelo Rumunsko (74,3 %) s celkovým počtem 1 755 případů. Spalničky se objevily také v Rakousku, Belgii, Estonsku, Francii a dalších ze-



Graf 2 Spalničky – počet případů v evropském regionu WHO v období let 2010 – červenec 2024.

Zdroj: WHO European Region, Measles and Rubella monthly update, data as of 05 September 2024



Graf 3 Spalničky – počet případů v zemích EU/EHP v období let 2010 – červenec 2024.

Zdroj: WHO, EpiData

mích. Pouze ze sedmi zemí nebyly hlášeny žádné případy – Bulharsko, Kypr, Řecko, Island, Lucembursko, Malta, Slovensko (16).

Začátkem roku 2024 se epidemiologická situace zhoršuje a spalničky se objevují i v dalších státech, zejména v Itálii, Belgii, Rakousku, Německu, ale také v ČR. Do konce července 2024 bylo zeměmi EU/EHP nahlášeno 16 687 případů (graf 3), nejvíce z Rumunska, a to 11 222 případů onemocnění včetně devíti úmrtí. Epidemiologická situace v této zemi je velmi vážná. Spalničky se tam celoplošně šíří po celém území, což je důsledkem dlouholeté suboptimální proočkovanosti. Vakcinace dvěma dávkami vakcíny se v Rumunsku již od roku 2012 pohybuje pod 90 %, v roce 2015 dosáhla pouhých 67 % a od té doby se pohybuje na úrovni 75 %, s výjimkou roku 2018, kdy se uvádí 81% proočkovanost (17).

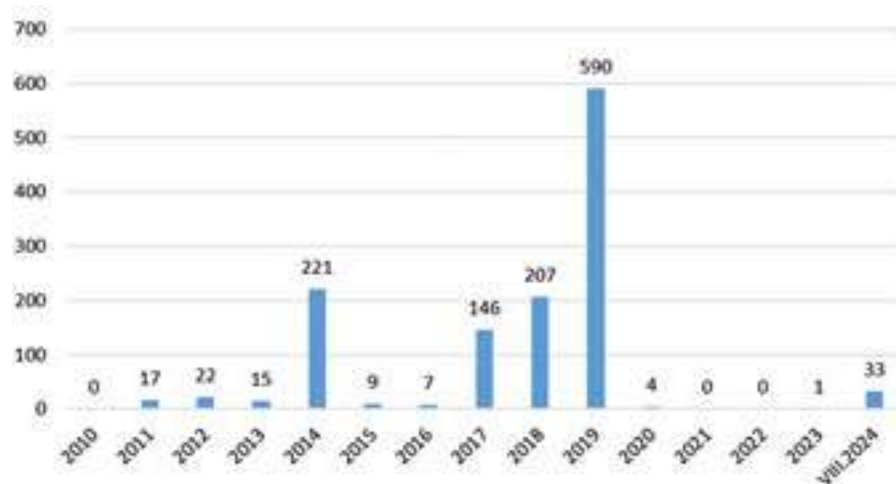
Epidemiologická situace v ČR

Před zavedením očkování byly v ČR každoročně hlášeny desítky tisíc případů onemocnění. Po zahájení celoplošné vakcinace počet onemocnění prudce klesl, úmrtí na spalničky nebylo v ČR zaznamenáno od roku 1980, ale ještě v roce 1971 bylo hlášeno 20 případů úmrtí. Poslední početnější epidemie spalniček v ČR proběhla v roce 1996, onemocnělo při ní 2 421 osob, 80 % z nich tvořily osoby narozené v letech 1971 až 1980. V následujících letech se spalničky vyskytovaly spíše sporadicky obvykle

v souvislosti s importem onemocnění. V roce 2014, po importu onemocnění z Indie, došlo k epidemii v Ústeckém kraji (198 z celkového počtu 221 případů v ČR), mezi nejpostiženější patřily osoby narozené v letech 1970–1980. Dominující byl genotyp B3.

V roce 2017 proběhla epidemie v Moravskoslezském kraji (130 z celkových 146 případů v ČR), nejpostiženější byly děti ve věku 0–3 let a osoby ve věku 35–44 let, epidemii vyvolala jiná varianta genotypu B3. Při epidemii v roce 2018 byla převaha případů v Praze a Středočeském kraji (102, respektive 32 z celkových 207 případů v ČR), nejvíce dospělých nemocných bylo ve věku 35–39 let a 45–49 let, u dětí bylo nejvíce případů mezi 1–4letými. Importováno bylo 45 z 207 případů, převážně z Ukrajiny, kde v té době probíhala rozsáhlá epidemie spalniček. Epidemii

vyvolal genotyp D8. Nepříznivý trend pokračoval i v roce 2019 s dominancí výskytu onemocnění v Praze, Královéhradeckém, Pardubickém a Moravskoslezském kraji. Celkem bylo evidováno 590 případů, importováno bylo 54 z nich, zejména z Ukrajiny. Nejpostiženějšími věkovými skupinami jsou opět 35–39letí a 45–49letí, následují je děti mladší jednoho roku. V roce 2019 dominoval genotyp D8, minoritně byl zachycen i genotyp B3. Kromě toho bylo zachyceno osm vakcinačních kmenů, genotyp A (18). Na začátku roku 2020 byly zachyceny ještě čtyři případy z dozívající epidemie 2019, během let 2021 a 2022 nebyl zachycen žádný případ spalniček. Tato klidná epidemiologická situace trvala až do prosince 2023, kdy byl z Ázerbajdžánu do ČR importován jeden případ onemocnění (genotyp D8). V průběhu roku 2024 se objevily další případy a do konce srpna 2024 jich bylo do informačního systému infekčních nemocí (ISIN) nahlášeno celkem 33 (graf 4). Na začátku roku se jednalo spíše o importovaná onemocnění bez dalšího šíření. Kromě sporadických případů a čtyř rodinných výskytů byla zaznamenána i lokální epidemie v Jihočeském kraji. V jejím rámci onemocnělo 12 osob, z poloviny se jednalo o neočkované děti. S ohledem na nízký počet onemocnění nelze v roce 2024 jednoznačně stanovit nejpostiženější věkovou skupinu. Zastoupení dětí a dospělých je podobné, nejmenších dětí (ve věku 0–4 roky) je šest. Neočkovaných osob je 17/33, jedná



Graf 4 Spalničky – počet případů v ČR v období let 2010 – srpen 2024.

Zdroj: Epidat, ISIN

se o děti, z nichž tři nedosáhly vakcinačního věku a zbývajících 14 jsou děti do 13 let. Očkovaných je 6/33 ve věku 18, 19, 30, 40, 43 a 47 let. U deseti osob je stav vakcinace neznámý. Importovaných případů je devět, po jednom z Ázerbajdžánu, Ruské Federace, Chorvatska, Německa a Velké Británie, po dvou případech z Kazachstánu a Uzbekistánu (19). Prokázané genotypy spalniček v roce 2024 jsou D8 a B3. S ohledem na sezónní výskyt onemocnění je velmi pravděpodobné, že do konce roku ještě počet případů vzroste.

WHO program eliminace spalniček

V roce 2012 schválilo Světové zdravotnické shromáždění WHO globální akční plán pro očkování, který zahrnoval cíl eliminovat spalničky ve čtyřech regionech WHO do roku 2015 a v pěti regionech do roku 2020 (20). Všechny šest regionů WHO vyjádřilo odhodlání dosáhnout regionální eliminace spalniček a zarděnek mezi lety 2021–2030, i když cíle a milníky se mezi jednotlivými regiony liší (21). K dosažení eliminačního cíle je zapotřebí vysoká úroveň imunity, nízký podíl průlomových infekcí a neustálý monitoring imunitního stavu populace a cirkulace viru v populaci (včetně molekulární typizace). Nejvyšší počet případů spalniček se vyskytuje u neočkovaných osob, proto pro dosažení eliminace je klíčové dosáhnout zvýšené proočkovanosti (22).

Stav eliminace spalniček v zemích evropského regionu WHO

O stavu eliminace spalniček v Evropě vypovídají závěry 12. meetingu Regionální verifikační komise (RVC) WHO Europe z roku 2023, které vycházejí z poskytnutých národních dat za rok 2022 a předchozí roky. Podle RVC byly v roce 2022 ve 33 zemích (62 %) eliminovány endemické spalničky (přerušen přenos nejméně po dobu 36 měsíců), v osmi zemích (15 %) byl přenos přerušen, v devíti zemích (17 %) jsou spalničky stále endemické (Bosna a Hercegovina, Gruzie, Kazachstán, Kyrgyzstán, Polsko, Rumunsko, Srbsko, Turecko

a Ukrajina). Ve dvou zemích (4 %) došlo k obnovení přenosu spalniček (Tádžikistán a Uzbekistán). Na meetingu bylo konstatováno, že došlo k poklesu proočkovanosti dvěma dávkami vakcíny i ke snížení počtu hlášených případů během pandemie covidu-19 v letech 2020–2022 (23). Počet evropských zemí s vakcinačním pokrytím dvěma dávkami menším než 90 % se v posledních letech příliš nezměnil, byl však zaznamenán nárůst počtu středně příjmových zemí, kde v letech 2020–2022 proočkovanost klesla pod 90 %. Dokonce i země s vysokým celkovým pokrytím na národní úrovni mají širokou variabilitu proočkovanosti na subnárodní úrovni. V určitých oblastech je tedy vyšší koncentrace dětí do pěti let, které jsou náchylné ke spalničkám, což ukazuje na zvýšené riziko propuknutí spalniček. V některých zemích je riziko šíření importovaných spalniček mezi neimunními dospělými se zbytkovou imunitou (vyvanutí protilátek).

V současnosti se počet případů spalniček v evropském regionu WHO zvyšuje. V první polovině roku 2023 bylo nejvíce případů hlášeno z Arménie, Rakouska, Kazachstánu, Kyrgyzstánu, Rumunska, Ruské federace, Tádžikistánu, Turecka, Spojeného království a Uzbekistánu. Regionální úřadovna WHO stanovila priority pro aktivity zaměřené na eliminaci spalniček a zarděnek v letech 2023–2024, včetně podpory středoasijských zemí, s cílem zajistit financování preventivních očkovacích kampaní a imunizačních kampaní v ohnisku. Pro výše uvedené a další prioritní země se středními příjmy je plánováno posílení připravenosti na epidemii edukací odborných pracovníků a aktualizací národních plánů surveillance (24).

Očkování v ČR a aktuální proočkovanost (očkovací schéma, přechod od administrativní kontroly proočkovanosti k datům zdravotních pojišťoven a současný stav)

V ČR bylo povinné jednodávkové očkování proti spalničkám zahájeno v září 1969. Týkalo se dětí narozených v roce 1968, které byly starší 10 měsíců. V roce 1970 se vakcinace posunula

na 12 měsíců věku dítěte a od roku 1975 se začalo očkovat dvěma dávkami. Následovaly dvě mimořádné vakcinace k podchycení nevakcinovaných a non-respondentů: v letech 1975 až 1978 pro žáky prvních tříd a v letech 1979–1981 pro žáky osmých tříd. V roce 1982 se přešlo na dvoudávkovou vakcinaci, při níž se první dávka aplikovala od prvního dne 15. měsíce věku dítěte a druhá dávka za 6–10 měsíců po první. Poslední úprava očkovacího schématu platí od ledna 2018, první dávka se podává ve 13.–18. měsíci věku a druhá dávka v dokončeném pátém až šestém roce věku dítěte. Nová legislativní úprava rovněž zahrnuje očkování nově přijímaných pracovníků infekčních a dermatovenerologických klinik, vyjma těch, kteří doloží prožití onemocnění či mají IgG protilátky (25). Postupně se používaly následující očkovací látky – monovakcína Movivac v letech 1969–1987, bivakcína Mopavac (spalničky, příušnice) v letech 1987–1994 a trivakcíny Trivivac (spalničky, příušnice, zarděnky) od března 1995 do září 2009 a Priorix od roku 2009 dosud (registrace 1999, od 2003 pro samoplátce). K dispozici je rovněž čtyřvalentní vakcína Priorix Tetra se složkou varicelovou (od 2007 pro samoplátce). V roce 2019 se objevila na českém trhu ještě trivakcína M-M-RvaxPro.

Očkování MMR vakcínou nepředstavuje vyšší riziko než jakékoli jiné očkování. Na rozdíl od febrilních křečí a trombocytopenické purpury, které se po vakcinaci mohou vyskytnout, nebyla souvislost mezi očkováním a autismem, astmatem, leukémií, Crohnovou chorobou či demyelinizačním postižením vědecky prokázána. Účinnost vakcíny proti spalničkám se udává 93 % po aplikaci jedné dávky a 97 % po dvou dávkách. Vakcínu proti spalničkám je možné použít do 72 hodin od kontaktu s nemocným jako postexpoziční profylaxi a očkovat lze také kdykoliv v inkubační době. Očkování v těchto případech sice nezajišťuje stoprocentní ochranu před onemocněním, ale nezhoršuje průběh případného následného onemocnění a nemá vliv na průběh postvakcinační reakce. Kvůli zarděnkové složce je

vakcinace kontraindikována u gravidních, navíc po aplikaci vakcíny by žena neměla měsíc otěhotnět (teratogenní účinek viru zarděnek).

Přeočkování vnímavé dospělé populace se provádí jednou dávkou kombinované vakcíny, což přináší také benefit v podobě boosteru (navýšení) IgG protilátek proti příušnicím a zarděnkám. Protilátky se po aplikaci vakcíny objeví za 12–15 dní, vrcholí mezi 21.–28. dnem, po revakcinaci se protilátky pravděpodobně vytvoří dříve. Mateřské protilátky dětem vakcinovaných matek přetrvávají asi 3–4 měsíce, děti matek přirozeně promořených jsou chráněné téměř 12 měsíců.

K zajištění kolektivní imunity je podle WHO potřeba minimálně 95 % proočkovanost populace dvěma dávkami vakcíny. V ČR se po mnoho let proočkovanost pohybovala nad touto hranicí, od roku 2014 začala postupně klesat a při administrativní kontrole proočkovanosti v roce 2017 byla zjištěna alarmující čísla, v celorepublikovém průměru 83,5 % a v Praze pouhých 71,3 % dvěma dávkami proočkovaných tříletých dětí (26, 27). Poslední data o administrativní kontrole proočkovanosti byla zjišťována k 31. prosinci 2021, následně byla tato aktivita zrušena. Pro zjišťování stavu proočkovanosti v dalším období se využívají data zdravotních pojišťoven. Podle těchto dat (poslední známé údaje k 27. únoru 2024) se ukazuje, že počet dětí očkovaných jednou dávkou

i nadále klesá. V celorepublikovém průměru byly děti narozené v roce 2019 proočkované z 88,6 % a jen 87,0 % dětí narozených v roce 2020 obdrželo první dávku vakcíny (28). Údaje o proočkovanosti v ČR jednou dávkou MMR vakcíny jsou k dispozici na regionální (graf 5) i okresní úrovni (28). Pokles celkové proočkovanosti vede k nárůstu počtu vnímavých jedinců, a tím je dán prostor pro zavlečení nákazy do populace a vznik epidemií.

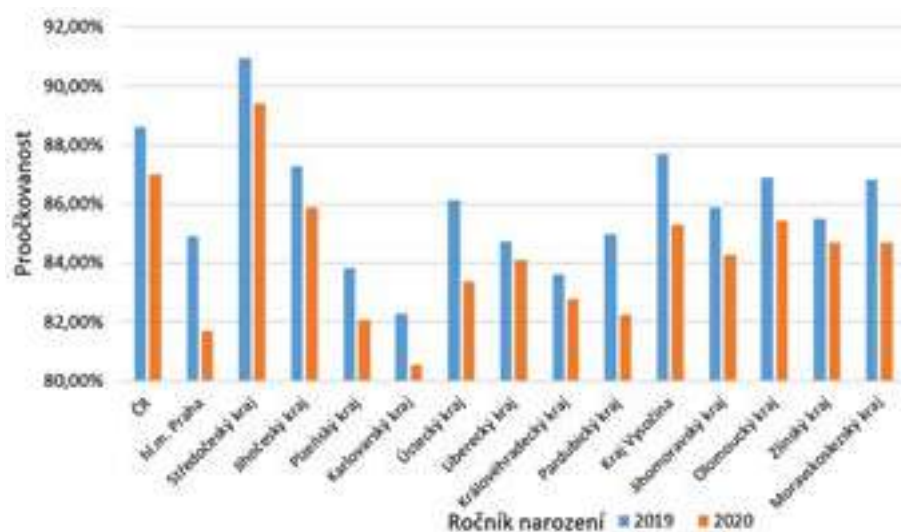
Vnímavost k nákaze

Na ochraně před onemocněním se podílí slizniční, buněčná a humorální imunita. Zásadní roli v ochraně před spalničkami ale hraje buněčná imunita. U lidí s defektem buněčné imunity může dojít k progresivnímu onemocnění plic nebo nervového systému, u těchto osob rovněž chybí charakteristický exantém (29). Pro testování buněčné imunity neexistuje standardizovaná assay, vhodná pro velké množství vzorků, a tak je preferovaným přístupem pro hodnocení imunity testování IgG protilátek. Korelát protekce stanovený není, proto je pozitivita IgG protilátek prokázána jakoukoli sérologickou metodou považována za důkaz odolnosti k nákaze (30). Osobám s hraničními a negativními hodnotami IgG protilátek se doporučuje přeočkování. Podle Poradního výboru pro imunizační praktiky (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP),

kteří existuje v rámci amerického Střediska pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), jsou odolnými ti, kteří se narodili před zavedením plošné vakcinace (31), v ČR jsou to osoby narozené do roku 1968. Podle sérologických přehledů 2013 je mezi těmito osobami jen 1–3 % vnímavých osob. Další skupinou jsou ti, kteří onemocnění prokazatelně prožili, a ti, kteří mají IgG protilátky proti spalničkám – postinfekční či postvakcinační. Poslední, tentokrát diskutabilní skupinu tvoří dvěma dávkami vakcinované osoby. Zkušenosti z našich epidemií posledních let totiž ukazují, že ani dvoudávková vakcinace nepředstavuje jistou záruku ochrany před onemocněním, například při epidemii v roce 2017 bylo 42 % nemocných v minulosti očkováno dvěma dávkami.

Podobně jako u jiných očkování (např. proti tetanu nebo klíšťové encefalitidě) může u osob očkovaných proti spalničkám postupně docházet k „vyvanutí imunity“, to znamená, že i očkovaní se po určité době mohou stát opět vnímavými vůči onemocnění. Očkováním a vysokou proočkovaností došlo sice k významnému omezení cirkulace viru v populaci, což byl požadovaný záměr očkovací strategie. Na druhou stranu však sníženou cirkulací viru v populaci došlo k omezení příležitosti k přirozenému posilování hladin postvakcinačních protilátek, a tím mohlo docházet k jejich postupnému poklesu – vyvanutí. Sérologické přehledy 2013 ukázaly 2 % séronegativních mezi 25–29letými, 14 % mezi 30–34letými, 17 % mezi 35–39letými a mezi 40–44letými už je vnímavá téměř čtvrtina z nich – 23 % (32).

Vysoce rizikovou skupinou pro onemocnění spalničkami představují zdravotníci, kteří se mohou sami nakazit a následně být zdrojem nákazy pro vnímavé osoby. V případě onemocnění většího počtu zdravotníků na jednom oddělení může navíc dojít k ohrožení fungování provozu pracoviště. Při epidemii v roce 2014 onemocnělo 88 zdravotníků (33), v roce 2017 se jednalo o 20 (34) a v roce 2018 o devět pracovníků ve



Graf 5 Proočkovanost primovakcinovaných MMR vakcínou do dvou let věku, ČR a kraje.

Zdroj: NZIP. Datové souhrny: Přehled proočkovanosti vybraných vakcín v rámci krajů a okresů ČR

zdravotnictví. Významná část z nich byla v minulosti řádně očkována dvěma dávkami vakcíny. Na základě této zkušenosti a zhoršující se epidemiologické situace v ČR v letech 2018 a 2019 proběhlo plošné testování imunitního stavu zdravotníků v riziku nákazy, vnímavým osobám bylo následně doporučeno přeočkování jednou dávkou MMR vakcíny. Testování přítomnosti IgG protilátek očekávaně ukázalo, že imunní byly osoby narozené před začátkem očkování, tedy osoby přirozeně promořené. Naopak u osob vakcinovaných byla často prokázána vnímavost k naze. Například sérologická studie provedená na souboru 3 027 zaměstnanců fakultní nemocnice ukázala, že podle ročníku narození je vnímavých přibližně 40 až 60 % vakcinovaných osob narozených mezi roky 1968 až 1998 (35), což je poměrně znepokojivá informace. Na základě sérologické studie u 2 782 zaměstnanců fakultní nemocnice autoři doporučují cílené očkování rizikových zdravotnických pracovníků s neúplným očkováním proti spalničkám nebo s chybějícími informacemi o jejich séro-imunitním stavu, což by mohlo být účinným postupem v případě epidemického výskytu spalniček (36).

Průlomové infekce

V rámci WHO programu eliminace spalniček považujeme za vhodné připomenout problematiku průlomových infekcí. I když existuje bezpečná a účinná živá atenuovaná vakcína, spalničky se mohou vyskytnout u očkovaných osob. V oblastech, které jsou pro spalničky endemické, průlomové infekce představují méně než 10 % všech spalničkových infekcí, zatímco v oblastech s vysokou proočkovaností je to více než 10 % z celkového počtu spalniček v populaci (22). V literatuře se uvádí dva typy selhání vakcinace, a to primární selhání, kdy přibližně u 5 % (rozmezí 2–7 %) osob po očkování nedojde k vytvoření humorální imunitní odpovědi, a sekundární selhání vakcinace, kdy u cca 2–10 % osob dojde k vyvanutí imunity. Selhání vakcinace je obecně spojeno s nižší virovou zátěží

a mírnějším průběhem onemocnění, protože očkování omezuje riziko vzniku komplikací. Zdá se, že k selhání vakcinace dochází mezi šesti a 26 lety po podání poslední dávky vakcíny. Procento případů průlomových infekcí zjištěných v rámci různých studií v různých zemích je variabilní podle úrovně cirkulace viru spalniček v populaci (22). Navzdory občasnému výskytu spalniček u očkovaných jedinců se však průlomové infekce nezdají být přímou hrozbou pro eliminaci spalniček (22). Implementace surveillance spolu s laboratorním vyšetřením spalniček tvoří dva klíčové aspekty, které umožní rychlou identifikaci a sledování průlomových infekcí u spalniček (22). Vzhledem k programu eliminace spalniček je nezbytné posoudit potenciální pokles protilátkové ochrany a zajistit cílené „catch-up“ očkování (22).

Posouzení imunitního stavu populace

Epidemiologická data ukazují, že už nyní v populaci ČR ze 2/3 převažují vakcinované osoby nad osobami přirozeně promořenými, u nichž je zajištěna doživotní ochrana. Převaha proočkované populace bude stále narůstat, což může v budoucnu představovat vyšší riziko výskytu reinfekcí. Posouzení imunitního stavu populace nelze zakládat pouze na procentech proočkovanosti, vyšší výpovědní hodnotu mají informace o přítomnosti IgG protilátek v jednotlivých věkových skupinách, které jsou schopny poskytnout sérologické přehledy. Tyto přehledy byly naposledy realizovány v roce 2013 a odhalily 23% vnímavost k naze ze spalničkami u osob očkovaných v počátcích vakcinace (32). Pro nastavení cíleně namířených účinných protiepidemických opatření je nezbytné sledování imunitního stavu populace, ideálně v pětiletých intervalech. Proto je nutné zajistit pravidelné provádění sérologických přehledů, které by poskytly cenné informace o přetrvávání postvakcinačních protilátek po ukončení očkování v dětství, a to nejen u spalniček, ale u všech nemocí, kterým lze předcházet očkováním.

Zvýšení proočkovanosti – edukace laické i odborné veřejnosti o přínosu očkování

Ve snaze zvýšit proočkovanost je vhodné i nadále pokračovat v edukaci odborné i laické veřejnosti o přínosu očkování. SZÚ ve spolupráci s MZČR připravovalo a připomínkovalo mnoho materiálů věnovaných očkování i spalničkám, například letáčky do ordinací či informace na webových stránkách (28, 37, 38).

Závěr

Globální úspěšnost eliminace spalniček do roku 2030 se zdá být nereálná. Nepříznivá epidemiologická situace v Evropě i ve světě, klesající proočkovanost a vyvanutí imunity jsou tři zásadní aspekty ovlivňující výskyt spalniček. Je důležité mít na paměti, že cílem všech opatření v rámci surveillance spalniček je zabránit šíření onemocnění v populaci a vzniku epidemických výskytů. Proto je nezbytné také zjišťování důkladné epidemiologické anamnézy a při exantematickém onemocnění v diferenciální diagnostice také zvažovat spalničky i s přihlédnutím k tomu, že u infekcí v minulosti očkovaných osob může být spalničkový exantém modifikovaný.

Je důležité připomenout, že závažným až fatálním průběhem spalniček jsou ohroženi zejména kojenci, u nichž došlo k vyvanutí mateřských protilátek a ještě nedosáhli věku vhodného pro aplikaci první dávky vakcíny proti spalničkám, dále vnímavé osoby jakéhokoliv věku a osoby, které nemohou být očkovány z medicínských důvodů, kterými jsou zejména imunosupresivní léčba, protinádorová chemoterapie nebo transplantace orgánů; tyto osoby jsou závislé na ochraně kolektivní imunitou. Ohroženy jsou rovněž skupiny obyvatelstva se suboptimální proočkovaností z důvodu kulturních tradic, náboženských zvyků, obav z nežádoucích účinků očkování nebo z důvodu nedostatku důvěry ve veřejné autority (39).

Spalničky jsou i bez komplikací závažným onemocněním zejména u nej-

menších dětí. Ani ve 21. století není k dispozici cílená protivirová terapie, v ČR je problematická postexpoziční profylaxe u rizikových skupin – chybí doporučený postup pro postexpoziční profylaxi spalniček a rychlá dostupnost imunoglobulinu s dostatečným množstvím protilátek proti spalničkám. Proto zůstává jedinou prevencí onemocnění spalničkami očkování (39).

ČR si zatím udržela status země s eliminovanými spalničkami. Jaký bude další epidemiologický vývoj, zda legislativní úprava očkovacího kalendáře, která vstoupila v platnost od 1. ledna 2018, spolu s větší informovaností laické i odborné veřejnosti o přínosu očkování povede k vyšší proočkovanosti, a tím ke zvýšení kolektivní imunity, uvidíme v průběhu následujících let.

Literatura:

1. Muñoz-Alía MÁ, Nace RA, Zhang L, et al. Serotypic evolution of measles virus is constrained by multiple co-dominant B cell epitopes on its surface glycoproteins. *Cell Rep Med*. 2021;2(4):100225.
2. Limberková R, Mandáková Z, Lexová P et al. Spalničky ve vysoce proočkované populaci – svízelná klinická i laboratorní diagnostika. Referátový výběr z dermatovenerologie. 2019;61(4):29–35.
3. Gershon AA. Measles virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Elsevier, 2005, pp 2031–38.
4. Havlík J. Infektologie. Praha: Avicenum, 1990, pp 236.
5. Vyhláška č. 306/2012 Sb. o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení vybraných zařízení sociálních služeb, ve znění pozdějších předpisů.
6. Vyhláška č. 389/2023 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybraná infekční onemocnění.
7. Prováděcí rozhodnutí Komise (EU) 2018/945 ze dne 22. června 2018 o přenosných nemocích a souvisejících zvláštních zdravotních problémech, které musí být podchyceny epidemiologickým dozorem, a o příslušných definicích případů.
8. Measles and rubella laboratory network: 2007 meeting on use of alternative sampling techniques for surveillance. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(25):225–232.
9. World Health Organization. Measles: What you need to know. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/measles-factsheet-2023.pdf?sfvrsn=daafadce_2&download=true.
10. Durrheim DN, Andrus JK, Tabassum S, et al. Accelerating Global Measles and Rubella Eradication—Saving Millions of Lives, Preventing Disability, and Averting the Next Pandemic. *Vaccines*. 2024;12(6):699.
11. Minta AA, Ferrari M, Antoni S, et al. Progress Toward Measles Elimination — Worldwide, 2000–2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:1262–1268.
12. World Health Organization. Measles – fact sheets. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>.
13. World Health Organization. Joint press release from WHO and UNICEF: measles cases across Europe continue to surge, putting millions of children at risk. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/28-05-2024-joint-press-release-from-who-and-unicef--measles-cases-across-europe-continue-to-surge--putting-millions-of-children-at-risk>.
14. World Health Organization. Measles and rubella monthly update— WHO European Region. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly_update_en_august-2024.pdf?sfvrsn=36799208_2&download=true.
15. World Health Organization. WHO EpiData. Reported measles cases for the period August 2023–July 2024. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/2024-08-epi_data_en_august-2024.pdf?sfvrsn=1665f-9b9_2&download=true.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles on the rise in the EU/EEA: considerations for public health response. 16 February 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
17. Stanescu A, Ruta SM, Cernescu C, et al. Suboptimal MMR Vaccination Coverages—A Constant Challenge for Measles Elimination in Romania. *Vaccines*. 2024;12(1):107.
18. Limberková R, Repelová S, Nováková L, et al. Epidemie spalniček 2017 až 2019 - začátek molekulární surveillance v České republice. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol*. 2022;71(1):40–47.
19. Informační systém infekční nemoci (ISIN), Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky.
20. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-vaccine-action-plan-2011-2020>.
21. World Health Organization. Measles and Rubella Strategic Framework: 2021–2030. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/measles-and-rubella-strategic-framework-2021-2030>.
22. Fappani C, Gori M, Canuti M, et al. Breakthrough Infections: A Challenge towards Measles Elimination? *Microorganisms*. 2022 Aug 4;10(8):1567.
23. World Health Organization. European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). Available from: <https://www.who.int/europe/groups/european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc>.
24. World Health Organization. 12th meeting of the European Regional Verification Commission (RVC) for Measles and Rubella Elimination. Available from: [https://www.who.int/europe/news-room/events/item/2023/09/13/default-calendar/12th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-\(rvc\)-for-measles-and-rubella-elimination](https://www.who.int/europe/news-room/events/item/2023/09/13/default-calendar/12th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-(rvc)-for-measles-and-rubella-elimination).
25. Vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů.
26. Cabrnchová H, Dlhý J, Kyselý Z. Očkování dětí v prvních třech letech života hrazená z veřejného zdravotního pojištění v České republice (ČR). *Vakcinologie*. 2018;12(2):42–47.
27. Dlhý J, Kyselý Z, Renata Ciupek R. Administrativní kontrola proočkovanosti u dětí, Česká republika. *Vakcinologie*. 2023;17(2):54–62.
28. Národní zdravotnický informační portál. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. Available from: <https://www.nzip.cz>.
29. Griffin DE, Lin WW, Nelson AN. Understanding the causes and consequences of measles virus persistence [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):237.
30. WHO Manual for the Laboratory-based Surveillance of measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome, 3rd ed., 2017 (version January 2018).
31. CDC. MMWR, Vol.62/No.4; June 14, 2013. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013 Summary Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
32. Bílková Fránková H, Kloudová A, Zelená H, et al. Víceúčelový sérologický přehled (spalničky, příušnice, pertuse, virová hepatitida B) SP 2013, ČR: Závěrečná zpráva, příloha č. 1. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie. SZÚ, 2014;23:1–36.
33. Trmal J, Limberková R. Vyhodnocení epidemie spalniček v Ústeckém kraji. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol*. 2015;64(3):139–145.
34. Petroušová L, Rožnovský L, Martinková I. Spalničky v dětském věku – zkušenost z epidemie na Ostravsku 2017. *Čes-slov Pediat*. 2018;73 (1): 41–47.
35. Štěpánek L, Nakládalová M, Boriková A, et al. Measles immunity in a Czech tertiary care hospital. *Vaccine*. 2020;38(14):2889–2892.

36. Malinová J, Petráš M, Čelko AM. A serosurvey identifying vulnerability to measles in health care workers. A hospital-based prospective seroprevalence study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17.(12):4219.
37. SZÚ. Spalničky. Available from: <https://szu.cz/temata-zdravi-a-bezpecnosti/a-z-infekce/s/spalnicky-szu/>.
38. MZČR. Spalničky nejsou exotickým onemocněním a nepostihují jen děti. Nejlepší

ochranou je očkování. Available from: <https://mzd.gov.cz/tiskove-centrum-mz/spalnicky-nejdou-exotickym-onemocnenim-a-nepostihuji-jen-deti-nejlepsi-ochranou-je-ockovani/>.

39. Liptáková M, Mandáková Z, Repelová S, et al. Spalničky – aktuální situace v České republice a možnosti prevence. *Pediatr praxi*. 2022;23(2):115–119.

Korespondující autorka:

MUDr. Radomíra Limberková
Centrum epidemiologie
a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 49/48
Praha 10

E-mail: radomira.limberkova@szu.cz

Nové přístupy k očkování proti pneumokokovým nákazám

New approaches to vaccination against pneumococcal infections

Roman Prymula,^{1,2}

¹Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

²RIBS Hradec Králové

Souhrn

Nové pneumokokové vakcíny představují významný pokrok v prevenci onemocnění způsobených bakterií *Streptococcus pneumoniae*. Vakcíny jsou navrženy tak, aby pokrývaly více sérotypů bakterie, což poskytuje širší ochranu proti různým kmenům způsobujícím vážné infekce, jako jsou zápal plic, meningitida a bakteriémie a častější ale méně závažné otitidy. Vylepšené technologie konstrukce vakcín zajišťují silnější imunitní odpověď a delší ochranu, zejména u malých dětí a seniorů. Klinické studie ukazují vysokou účinnost vakcín v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění s minimálním výskytem vedlejších účinků. Oproti starším vakcínám se ukazují účinnější i v oblastech s vysokou mírou rezistence vůči antibiotikům, což je klíčové pro snížení potřeby antibiotické léčby. Nové vakcíny mají potenciál významně přispět ke snížení nemocnosti a úmrtnosti na pneumokokové infekce v různých věkových a rizikových skupinách. V brzké době očekáváme registraci nové 21valentní konjugované vakcíny, ve stádiu klinických zkoušek jsou ale i vakcíny PCV24, PCV25, PCV31 a 24valentní vakcína na bázi Multiple Antigen Presenting System.

Klíčová slova: pneumokoková onemocnění, IPO, vakcíny, PCV

Summary

New pneumococcal vaccines represent a significant advancement in preventing diseases caused by *Streptococcus pneumoniae*. These vaccines are designed to cover multiple bacterial serotypes, providing broader protection against various strains that cause serious infections, such as pneumonia, meningitis, and bacteremia and more frequent but less serious otitis. Improved vaccine technologies ensure a stronger immune response and longer-lasting protection, especially in young children and seniors. Clinical studies show high vaccine efficacy in preventing invasive pneumococcal diseases with minimal side effects. Compared to older vaccines, they are also more effective in regions with high antibiotic resistance, a crucial factor in reducing the need for antibiotic treatment. The new vaccines hold substantial potential to reduce illness and mortality from pneumococcal infections across different age and risk groups. Registration of a new 21-valent conjugate vaccine is expected soon, while PCV24, PCV25, PCV31, and a 24-valent vaccine based on the Multiple Antigen Presenting System are also in clinical trial stages.

Keywords: pneumococcal diseases, IPD, vaccines, PCV

Vakcinologie 2024;18(4):193–198

Úvod

Pneumokokové infekce, které jsou způsobeny bakterií *Streptococcus pneumoniae*, představují významný globální zdravotní problém, který se vyznačuje vysokou morbiditou a mortalitou, zejména u dětí, starších osob a jedinců s oslabeným imunitním systémem. Pneumokoková onemocnění se projevují v různých formách, jako jsou závažné pneumonie, meningitidy, bakteriémie a méně závažné otitidy,

přičemž každý rok dochází k milionům hospitalizací a tisícům úmrtí. Odhaduje se, že ročně zemře na pneumokoková onemocnění 192–366 000 dětí ve věku do pěti let. Smrtnost u invazivních pneumokokových infekcí dosahuje u bakteriémie až 20 % a u meningitidy v nízké- a středněpříjmových zemích až 50 % (1). V reakci na tuto výzvu v oblasti veřejného zdraví byly vyvinuty pneumokokové vakcíny, které se staly klíčovým nástrojem v prevenci těchto onemocnění.

Historie pneumokokových vakcín zahrnuje polysacharidové vakcíny, kterým byla prokázána účinnost od jejich zavedení v 70. letech 20. století, ale které nevytvářely dostatečnou imunitní odpověď u dětí do dvou let věku. S příchodem konjugovaných vakcín od roku 2000, které nabízejí lepší imunogenicitu a trvalejší ochranu, došlo k dramatické změně dynamiky pneumokokové prevence. Tyto vakcíny se staly standardem péče a významně přispěly k pokle-

su incidence pneumokokových infekcí.

Tento literární přehled se zaměřuje na nově vyvinuté pneumokokové vakcíny, které se objevily jako reakce na pokračující globální výzvy v oblasti veřejného zdraví. V posledních letech bylo vyvinuto několik inovativních vakcín, včetně těch, které cílí na širší spektrum pneumokokových sérotypů a zohledňují vznikající rezistence na antibiotika. V této souvislosti je rovněž důležité zhodnotit roli vakcinace v kontextu zhoršené epidemiologické situace způsobené pandemií covidu-19 a jejího vlivu na očkování a přípravu nových vakcín.

Klíčová témata, která se v literatuře objevují, zahrnují srovnání účinnosti a bezpečnosti novějších vakcín ve srovnání se stávajícím standardem péče, jejich dopadů na nemocnost a mortalitu a výzvy v implementaci očkovacích programů v různých populačních skupinách. Jistě je třeba získat více dat o dlouhodobé imunitní odpovědi na nové vakcíny a jejich praktické účinnosti. Je rovněž nutné hlouběji zkoumat faktory, které ovlivňují přijetí a využívání nových vakcín v různých kulturních a sociálních kontextech. Tyto oblasti si zasluhují pozornost výzkumníků, aby bylo možné plně využít potenciál nových pneumokokových vakcín a zlepšit strategii jejich zavádění do praxe. V následujících sekcích zde budou podrobněji analyzovány jednotlivé aspekty nových pneumokokových vakcín, včetně jejich vývoje, mechanismu účinku, klinických studií a faktorů ovlivňujících jejich implementaci a přijetí v praxi.

Vývoj konjugovaných vakcín

Od zavedení první pneumokokové vakcíny byla evoluce pneumokokových vakcinačních strategií charakterizována významnými pokroky, zejména s příchodem konjugovaných vakcín. Sedmivalentní pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV7), uvedená na trh na počátku 21. století, významně snížila výskyt invazivního pneumokokového onemocnění (IPO) u dětí a položila základy pro další vývoj této vakcinační technologie. Jak výzkum pokračoval, stalo se zřejmým omeze-

ním PCV7 pokrytí sérotypů, což vedlo k zavedení 10valentní (PCV10) v roce 2009 a 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (PCV13) v roce 2010, která rozšířila ochranu proti dalším sérotypům (2, 3). Přechod na PCV13 ukázal značné přínosy pro veřejné zdraví, zejména v oblasti snížení zátěže onemocnění ve zranitelných populacích, jako jsou senioři (4).

V následujících letech se vědci zaměřili na zvyšování účinnosti a pokrytí vakcín prostřednictvím nových kandidátních vícevalentních vakcín. 15valentní pneumokoková konjugovaná vakcína (PCV15) byla zavedena v roce 2023 s cílem poskytnout větší ochranu proti více sérotypům spojeným s onemocněním u dětí, čímž se reagovalo na problém náhrady sérotypů (replacement) vypořádaný po očkování PCV13 (5, 6). Následovalo schválení 20valentní pneumokokové vakcíny (PCV20), která dále rozšířila ochrannou zónu tak, aby zahrnovala ještě širší pokrytí sérotypů (7). Po celou dobu vývoje se důraz kladl nejen na zlepšení samotných vakcín, ale také na zkoumání optimálních vakcinačních strategií, včetně zachytých (catch-up) programů pro předtím očkované kohorty, které vykázaly slibnou nákladovou efektivitu v různých zdravotních systémech (8, 9). Směr vývoje pneumokokových vakcín odráží závazek k inovativním řešením zaměřeným na redukcí klinických a ekonomických dopadů spojených s pneumokokovými onemocněními na celosvětové úrovni (10, 11).

Nedávné studie zdůrazňují významnou účinnost PCV13 při prevenci invazivního pneumokokového onemocnění, prokázala se účinnost vakcíny 83,91 % proti případům způsobeným sérotypem 19A u dětí mladších pěti let. Nicméně obavy o nahrazení vakcinačních sérotypů nevakcinačními vedly k dalšímu zkoumání novějších možností, včetně nedávno schválené PCV20, která ukázala, že poskytuje širší ochranu a úspory nákladů ve srovnání se svými předchůdci (12, 13).

Dále výzkumy naznačily, že vakcíny nezávislé na sérotypech mohou posílit imunitní odpověď proti širšímu spektru pneumokokových kmenů.

Například použití kandidátních proteinů jako PhtD (histidin triad protein D) a rPspA (rekombinantní pneumokokový povrchový protein A) prokázalo synergické účinky při vyvolávání robustních protilátkových odpovědí a zlepšení ochrany proti sepsím. Bylo také zkoumáno zavedení nových adjuvans jako dmLT (dvojitě mutantní tepelně labilní toxin) a mmCT (mnohočetně mutovaný cholerycký toxin) a ukázaly se slibné výsledky při zlepšení imunitní odpovědi novorozenců při současném podávání s konjugovanými pneumokokovými vakcínami (2). Navíc ekonomické analýzy ukazují, že integrace catch-up očkovacích programů s novějšími pneumokokovými vakcínami může vést k značným zdravotním přínosům a úsporám, což činí tyto pokroky nejen klinicky prospěšnými, ale také ekonomicky výnosnými (8, 14.). Přesto zůstávají mezery v porozumění optimálním strategiím očkování, zejména v prostředích s různými historicky zavedenými vakcínami a schémata, což vyžaduje další výzkum k upřesnění očkovacích politik a protokolů (10).

Zkoumání nových pneumokokových vakcín bylo obohaceno různými metodologickými přístupy, každý z nich přispívá jedinečnými poznatky do vývoje a účinnosti vakcín. Experimentální studie využívající zvířecí modely prokázaly slibné výsledky pro multivalentní proteinové vakcíny, kde strategie spoluimunizace (např. PhtD a rPspA) přinesly významné zvýšení v protilátkových odpovědích ve srovnání s formulacemi s jedním antigenem. Naopak populační studie, zejména v pediatrických kohortách, ukázaly účinnost konjugovaných pneumokokových vakcín jako PCV13 a nově zavedené PCV15, s důrazem na jejich roli v prevenci invazivního onemocnění a komunitních pneumonií (2, 4). Analýzy nákladové efektivity dále obohacují naše porozumění tím, že hodnotí ekonomické důsledky zavedení nových vakcín proti převládajícím onemocněním. Například Markovův model hodnotící dopad PCV20 ukázal značné společenské úspory a zdravotní zisky, což ukazuje na potenciál úspor ve srovnání se stávajícími vakcínami. Studie založené na dotazní-

kových šetřeních zkoumaly ochotu očkovat v rámci inovativních politik a odhalily výzvy související s veřejným přijímáním a důležitostí snižovat náklady na vakcíny pro zlepšení dostupnosti (5, 6). Interdisciplinární metaanalýzy syntetizovaly údaje z různých prostředí, aby poskytly komplexní poznatky o účinnosti vakcín proti konkrétním sérotypům, a potvrdily, že například PCV13 nabízí významnou ochranu před infekcemi sérotypem 19A u dětí (12). Tyto různé metodologické perspektivy podtrhují multifunkční přístup potřebný k efektivnímu hodnocení a implementaci nových pneumokokových vakcín. Přesto stále chybí data, zejména pokud jde o dlouhodobou účinnost a socioekonomické překážky přijetí vakcín napříč různými populacemi (7, 10).

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na překlenutí těchto mezer, aby bylo možné efektivně formovat iniciativy ochrany veřejného zdraví. Epidemiologie zdůrazňuje potenciál 15valentních a 20valentních konjugovaných vakcín významně snížit zátěž IPO, zejména mezi ohroženými populacemi, jako jsou senioři a pacienti s oslabenou imunitou (2). Výzkum ukazuje, že zavedení takových vakcín by mohlo vést k výraznému poklesu případů pneumonie a snížení hospitalizací, čímž by podpořilo kolektivní imunitu v různých populačních skupinách (4, 5). Teorie zdravotní ekonomie dále doplňuje tento pohled tím, že zkoumá nákladovou efektivitu těchto nových vakcín. Studie naznačují, že novější polyvalentní vakcíny, jako je PCV20, by mohly nejen zabránit tisícům případů onemocnění, ale

také přinést značné úspory ve zdravotnických nákladech, což ukazuje na jejich přínos z pohledu společnosti i zdravotnictví (6, 7, 8). Navíc behaviorální teorie podtrhují důležitost veřejného vnímání a přijetí očkování; zjištění naznačují, že kampaně na zvýšení povědomí o vakcínách mohou výrazně ovlivnit ochotu rodičů a zákonných zástupců očkovat své děti, čímž ovlivní celkovou účinnost očkovacích programů (9, 10). Na druhou stranu však zůstávají některé výzvy, protože váhání s očkováním a logistické překážky mohou oslabit míru očkování (11, 12). Integrace těchto teoretických perspektiv odhaluje složitou krajinu, kde lze prevenci infekčních onemocnění prostřednictvím očkování optimalizovat zaměřením na ekonomické, epidemiologické a behaviorální faktory, a tím konečně účinně podpořit vývoj a nasazení nových pneumokokových vakcín (13). Budoucí výzkum bude zásadní pro promýšlení těchto strategií a maximalizaci jejich zdravotních přínosů pro veřejnost, zejména v různorodých populacích (12, 14).

Klíčové poznatky z tohoto literárního přehledu ukazují, že nedávné pokroky ve vývoji konjugovaných pneumokokových vakcín, zejména zavedení PCV15 a PCV20, výrazně zlepšily pokrytí sérotypů a účinnost ve srovnání s jejich předchůdci. Evoluce od dřívějších sedmivalentních vakcín k současným 21valentním formulacím odráží dynamickou reakci na výzvy spojené s nahrazováním sérotypů a rezistencí na antibiotika. To zdůrazňuje nezbytnost přizpůsobovat vakcíny neustále se měnícímu epidemiologickému obrazu.

V souhrnu tento přehled nových pneumokokových vakcín vymezil pokrok, který byl v oblasti vývoje vakcín učiněn od zavedení první pneumokokové vakcíny. Ukázal důležitost postupů, které upřednostňují širší pokrytí sérotypů podpořených proteiny novými a adjuvovanými formulacemi. Nicméně navzdory těmto slibným pokrokům stále existují významné oblasti vyžadující další zkoumání. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na longitudinální studie zaměřené na zjištění dlouhodobé účinnosti novějších pneumokokových vakcín. Dodatečně jsou také nezbytné interdisciplinární studie, které hodnotí socioekonomické překážky přijetí vakcín, aby bylo možné upřesnit strategie zaměřené na zvýšení ochoty veřejnosti přijímat očkování. Je zásadní zkoumat účinnost nových očkovacích kampaní a edukačních intervencí, aby bylo zajištěno, že rozšířený přístup k těmto inovativním vakcínám se promění v trvalé přínosy pro veřejné zdraví. Rozvíjející se paleta pneumokokových vakcín ukazuje, že pokračující inovace je klíčová v boji proti pneumokokovým infekcím. Prioritizací výzkumu, který zahrnuje tyto dimenze, mohou zúčastněné strany hrát integrální roli ve zlepšení veřejného zdraví a dosažení větší ochrany proti pneumokokovým infekcím po celém světě.

V ČR zatím neregistrované a kandidátní vakcíny

Tabulka 1 ukazuje přehlednou formou, které sérotypy jsou zahrnuty v původních, stávajících a nových vakcínách.

Tab. 1 Zastoupení jednotlivých sérotypů v původních, současných či budoucích vakcínách.

	1	2	3	4	5	6A	6B	7C	7F	8	9N	9V	10A	11A	12F	14	15A	15B	15C	16F	17F	18C	19A	19F	20A	20B	22F	23A	23B	23F	24F	31	33F	35B
PCV7 Prevenar 7				X			X					X				X							X		X						X			
PCV10 Synflorix	X			X	X		X			X		X				X							X		X						X			
PCV13 Prevenar 13	X		X	X	X	X	X			X		X				X							X	X	X						X			
PCV15 Vaxneuvance	X		X	X	X	X	X			X		X				X							X	X	X					X				X
PCV20 Prevenar 20	X		X	X	X	X	X			X	X		X	X	X	X			X				X	X	X			X		X				X
PCV21 Capvaxine			X			X				X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X		X		X	X	X		X	X	X
PCV24 Aflinivax	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X		X	X			X			X
PCV24 VAX-24	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X		X	X			X			X
PCV25 Inventrise	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X		X	X			X	X		X
PCV31 Vax-31	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X
PPSV23 Pneumo 23	X	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X		X				X	X	X	X	X		X			X			X
Vakcíny minulé																																		
Vakcíny současné	X			X	X		X			X			X				X					X		X							X			
Vakcíny budoucí																																		

PCV21 CAPVAXIVE

Nové vakcíny, jako je PCV21 CAPVAXIVE, představují inovaci v prevenci, neboť poskytují širší spektrum ochrany proti různým sérotypům pneumokoků. CAPVAXIVE je americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) již schválená 21valentní pneumokoková konjugovaná vakcína společnosti Merck určená pro aktivní imunizaci k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie u dospělých ve věku 18 let a starších. Evropská registrace zatím ještě ukončena nebyla. PCV21 je speciálně navržena pro dospělé, kde pomáhá chránit před sérotypy zodpovědnými za většinu případů IPO, včetně osmi jedinečných sérotypů 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 a 35B ve srovnání s jinými vakcínami proti pneumokokům. CAPVAXIVE se podává v jedné dávce.

CAPVAXIVE je jediná pneumokoková konjugovaná vakcína schválená FDA, která pomáhá chránit před sérotypy zodpovědnými za ~85 % případů invazivních pneumokokových onemocnění u dospělých ve věku 65 let a starších, ve srovnání s ~51 % u PCV20. Ve srovnání s jinými pneumokokovými vakcínami určenými pro dospělé obsahuje CAPVAXIVE osm jedinečných sérotypů, které jsou zodpovědné za ~30 % IPO u dospělých ve věku 65 let a starších. Nejčastěji hlášené (>10 %) nežádoucí účinky u jedinců ve věku 18 až 49 let, kteří dostávali CAPVAXIVE, byly: bolest v místě injekce (73,1 %), únava (36,0 %), bolest hlavy (27,5 %), myalgie (16,4 %), erytém v místě vpichu (13,8 %) a otok v místě vpichu (13,3 %). Nejčastěji hlášené (>10 %) nežádoucí účinky u jedinců ve věku 50 let a starších, kteří dostávali CAPVAXIVE, byly: bolest v místě injekce (41,2 %), únava (19,7 %) a bolest hlavy (11,0 %) (15, 16).

24valentní vakcína Affinivax/GSK

Společnost Affinivax, akvizovaná GSK, je průkopníkem ve vývoji nové třídy vakcín, z nichž nejpokročilejší jsou pneumokokové vakcíny nové generace. Zahrnují kandidátní 24valentní pneumokokovou vakcínu nové generace (AFX3772), v současné době ve

vývoji ve fázi 2, která je založena na vysoce inovativní technologické platformě Multiple Antigen Presenting System (MAPSTM). V preklinickém vývoji je také více než 30valentní vakcína.

Technologie MAPSTM podporuje vyšší valenci než konvenční konjugací technologie, což potenciálně umožňuje širší pokrytí proti převládajícím pneumokokovým sérotypům a generuje vyšší protilátkové odpovědi proti mnoha individuálním sérotypům než současné pneumokokové vakcíny.

Vývoj 24valentní pneumokokové vakcíny, známé jako Pn-MAPS24v, představuje významný pokrok v boji proti pneumokokovým onemocněním, která i nadále představují značný problém veřejného zdraví. Zaměřením na 24 sérotypů se tato vakcína snaží poskytnout širší imunitu ve srovnání se stávajícími formulacemi, jako je PCV13. Jak bylo prokázáno ve fázi 1 randomizované kontrolované studie, Pn-MAPS24v vykazovala přijatelný bezpečnostní profil, s nežádoucími účinky srovnatelnými s PCV13 a impozantní imunogenicitou, když více než 93 % účastníků prokázalo robustní IgG odpovědi na více sérotypů (17). Tato zesílená imunitní odpověď je klíčová vzhledem k rostoucí incidenci pneumokokových infekcí a antibiotické rezistenci, která některé kmeny učinila virulentnějšími. V důsledku toho by zavedení Pn-MAPS24v mohlo vést k významnému snížení výskytu pneumonie, meningitidy a sepse, což by nakonec vedlo k zlepšení zdravotních výsledků a snížení nákladů na zdravotní péči v populaci, která je stále zranitelná vůči těmto onemocněním.

Vaxcyte: VAX-24, VAX-31

V současné době se objevují další nové kandidátní pneumokokové vakcíny, jejichž implementace by mohla výrazně přispět k ochraně veřejného zdraví a snížení ekonomického zatížení způsobeného pneumokokovými chorobami. Odhady ukazují, že vakcíny jako PCV24 a PCV31 by mohly snížit náklady spojené s akutními respiračními infekcemi a invazivní pneumokokovou chorobou o několik miliard dolarů ročně, což by mělo pozitivní

dopad na zdravotnické systémy (18). Především se očekává, že nové sérotypy zohlední význam nebakteriemické pneumonie, kde snížení její prevalence mezi staršími dospělými by mohlo vést k výraznějšímu snížení hospitalizací a souvisejících výdajů (18). Tyto vakcíny by tak nejenom zlepšily kvalitu života obyvatel, ale také uvolnily finanční prostředky, které by mohly být investovány do dalších oblastí zdravotní péče (18).

Vaxcyte, VAX-24, je 24valentní, širokospektrální PCV, která je vyvíjena pro prevenci IPO a pokračuje do fáze 3. VAX-31, 31valentní PCV nové generace, je dnes kandidátem na PCV s nejširším spektrem pokrytí.

IVT PCV-25 – Inventprise

Kandidátní vakcína IVT PCV-25, jejíž vývoj je financován s podporou Bill & Melinda Gates Foundation. Projekt probíhá ve spolupráci s mezinárodní neziskovou organizací PATH, Kanadským centrem pro vakcinologii (Halifax), Centrem pro hodnocení vakcín (Britská Kolumbie), Colchester Research Group (Nova Scotia) a Centrem de recherche Saint-Louis (Quebec). Současně probíhající studie fáze 2 hodnotí tři různé úrovně dávek IVT PCV25 ve srovnání s Prevnar20 u 220 mladých dospělých ve věku 18–49 let. Primární a sekundární cíle studie zahrnují sledování nežádoucích příhod a imunogenicitu na bázi sledování vazebných a funkčních protilátkových odpovědí. Uspokojivé výsledky u této dospělé populace podpoří zahájení studie fáze 2 u kojenců, plánované v druhé polovině roku 2024. Studie fáze 2 u starších dospělých se také plánuje uskutečnit v druhé polovině roku 2024 (19).

Závěry

Výsledky klinických a populačních studií zdůrazňují transformační dopad nově vyvinutých pneumokokových vakcín na veřejné zdraví, zejména u rizikových populací, jako jsou starší osoby a malé děti. Zavedení vakcín, jako je PCV21 a PCV20, je podpořeno robustními klinickými, sérologickými a epidemiologickými důkazy. Tyto vakcíny prokázaly zvýše-

nou imunogenitu, vyvolávající silné specifické imunitní odpovědi na sérotypy, jak dokazuje studie STRIDE-8 fáze 3, která ukázala, že PCV21 vyvolala silnou opsonofagocytární aktivitu (OPA) a vyvolala vysoké geometrické průměrné titry (GMT) a geometrické průměrné koncentrace imunoglobulinu G (GMC) pro všech 21 sérotypů zahrnutých ve vakcíně. Epidemiologické modelování podložené těmito zjištěními předpovídá významné snížení incidence invazivních pneumokokových onemocnění, přičemž se odhaduje, že PCV21 sníží případy IPO o 33,9 % během deseti let u dospělých v USA, což povede ke snížení přibližně o 14 000 případů ve srovnání s PCV20. Toto snížení je z velké části přisuzováno širšímu pokrytí sérotypů vakcíny PCV21, která zahrnuje sérotypy odpovědné za přibližně 84 % případů IPO u dospělých ve věku 50 let a více, což ji výrazně převyšuje v porovnání s pokrytím PCV20, které pokrývá pouze asi 52 % těchto případů. Profil bezpečnosti těchto vakcín se také ukázal jako příznivý, přičemž nežádoucí účinky byly podobné nebo nižší než u předchozích vakcín. Doporučení poradního výboru Středisek pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) pro imunizační praktiky (ACIP) snížit věkový práh pro pneumokokovou vakcinaci dospělých na 50 let více podtrhuje zásadní roli, kterou tyto vakcíny hrají při ochraně zranitelných populací. Dále ekonomické analýzy naznačují, že integrace těchto nových vakcín do očkovacích programů může přinést značné zdravotní přínosy a úspory nákladů, což je činí životaschopnou volbou z klinického i ekonomického hlediska. Budoucí výzkum však musí řešit dlouhodobou účinnost těchto vakcín, socioekonomické bariéry vakcín a ekonomické dopady jejich velkoplošné implementace, aby maximalizoval jejich dopad na veřejné zdraví. Výsledky klinických studií poskytují pevný základ pro implementaci těchto nových pneumokokových vakcín, což zdůrazňuje jejich potenciál výrazně snížit zátěž pneumokokových onemocnění na celosvětové úrovni. Pokračující vývoj v technologii vakcín a neustálé přizpůsobování se nově

vznikajícím výzvám bude klíčové pro udržení pokroku dosaženého v boji proti těmto infekcím (20, 21, 22).

Implikace pro veřejné zdraví

Implementace nově vyvinutých pneumokokových vakcín, jako je PCV21 a PCV20, má potenciál mít hluboký dopad na veřejné zdraví. Silné klinické, sérologické a epidemiologické důkazy podporující tyto vakcíny zdůrazňují jejich schopnost významně snížit zátěž pneumokokových onemocnění, zejména mezi populacemi s vysokým rizikem. Kromě toho ekonomické analýzy naznačují, že integrace těchto nových vakcín do vakcinačních programů může přinést značné zdravotní přínosy a úspory nákladů, čímž se stávají životaschopnou volbou z klinického i ekonomického hlediska. Probíhající vývoj vakcinační technologie a nepřetržitá adaptace na nové výzvy budou klíčové pro udržení pokroku v boji proti těmto infekcím (22).

Budoucí výzkum

Pokračující pokroky v technologiích pneumokokových vakcín, jak ukazuje zavedení PCV20 a PCV21, zdůrazňují nezbytnost kontinuální inovace a výzkumu, aby se vypořádaly s vyvíjejícími se výzvami, které představují pneumokoková onemocnění. Budoucí výzkumné směry by měly prioritizovat longitudinální studie, aby se zjistila dlouhodobá účinnost a trvanlivost imunitní odpovědi vyvolané těmito novými vakcínami. To je obzvláště důležité vzhledem k dynamické povaze pneumokokových sérotypů a potenciálu pro náhradu jednotlivých sérotypů, které mohou ovlivnit dlouhodobou účinnost těchto vakcín. Interdisciplinární studie, které integrují sociální vědy, veřejné zdraví a ekonomické analýzy, jsou také zásadní pro řešení socioekonomických překážek přijetí a využívání vakcín. Pochopení faktorů, které ovlivňují veřejnou ochotu přijmout očkování, zejména v různorodých populacích, bude klíčové pro maximalizaci veřejně zdravotních přínosů těchto inovativních vakcín. Kromě toho je zapotřebí další ekonomické

modelování, které zohlední různá zdravotnická prostředí a demografii populace, aby byla zajištěna ekonomická životaschopnost těchto vakcín a efektivně se formovala zdravotní politika. Vývoj vakcín, které nejsou závislé na sérotypech, a použití nových adjuvans a proteinových formulací nabízí slibné příležitosti pro budoucí praxi. Experimentální studie využívající zvířecí modely a klinické zkoušky na lidech budou nezbytné k vyhodnocení potenciálu těchto inovativních strategických vakcín, které by mohly zvýšit imunitní odpovědi proti širšímu spektru pneumokokových kmenů.

Literatura:

1. WHO. WHO Position Paper on Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age– February 2019. Weekly Epidemiological Record. 2019 Feb 22. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/pneumococcus/who-pp-pcv-2019-presentation.pdf?sfvrsn=e054efe1_2.
2. Estupiñan JLM, Pind AAA, Pajoohian PF, et al. The adjuvants dmlT and mmCT enhance humoral immune responses to a pneumococcal conjugate vaccine after both parenteral or mucosal immunization of neonatal mice. Front Immunol. 2023 Jan 20;13:1078904.
3. Prymula R, Schuerman L. 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae PD conjugate vaccine: Synflorix. Expert Rev Vaccines. 2009 Nov;8(11):1479–500.
4. Rolak S, Said A, German R, Hayney MS, Caldera F. Optimizing Immunization Strategies in Adult Patients With Chronic Liver Disease and Liver Transplant Recipients. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2022 Apr;18(4):196–206.
5. Yang Y, Zhang T, Wang Y, et al. Willingness of Caregivers to Have Their Children Vaccinated with Pneumococcal Vaccines in the Context of an Innovative Immunization Strategy — Weifang City, Shandong Province, 2021. China CDC Wkly. 2022 May 20;4(20):421–425.
6. Shekhar S, Khan R, Schenck K, Petersen F. Intranasal immunization with the commensal *Streptococcus mitis* confers protective immunity against pneumococcal lung infection. Appl Environ Microbiol. 2019 Mar 6;85(6):e02235–18.
7. Gonçalves VM, Kaneko K, Solórzano C, Macloughlin R, Saleem I, Miyaji E. Progress

in mucosal immunization for protection against pneumococcal pneumonia. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Aug;18(8):781–792.

8. Jiang Y, Yang X, Taniguchi K, Petigara T, Abe M. A cost-effectiveness analysis of re-vaccination and catch-up strategies with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in older adults in Japan. *J Med Econ*. 2018 Jul;21(7):687–697.

9. Castiglia P, Pradelli L, Castagna S, Freguglia V, Palù G, Esposito S. Overall effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: An economic analysis of PHiD-CV and PCV-13 in the immunization of infants in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Oct 3;13(10):2307–2315.

10. Fortunato R, Martinelli D. Pneumococcal pneumonia prevention among adults: is the herd effect of pneumococcal conjugate vaccination in children as good a way as the active immunization of the elderly? *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):543–5.

11. Sikjær M, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: A systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2023 Jan 20;10(1):2168354.

12. Kühne F, Achtert K, Püschner F, Urbanski-Rini D, Schiller J, Mahar E, et al. Cost-effectiveness of use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults in Germany. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec;22(1):921–932.

13. Huang M, Hu T, Weaver J, Owusu-Edusei K, Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of

routine use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in the US pediatric population. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 6;11(1):135.

14. Rozenbaum MH, Huang L, Perdrizet J, Cane AD, Arguedas A, Hayford K, et al. Cost-effectiveness analysis of catch-up vaccination with the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2024 Jan 25;42(3):573–582.

15. Platt H, Omole T, Cardona J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb;23(2):233–246.

16. Začátek formuláře Haranaka M, Yono M, Kishino H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in Japanese healthy adults: A Phase I study. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Aug 1;19(2):2228162.

17. Borys D, Rupp R, Smulders R, Chichili GR, Kovanda LL, Santos V, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in toddlers: A phase 1 randomized controlled trial. *Vaccine*. 2024 Apr 11;42(10):2560–2571.

18. King LM, Lewnard JA. Health-economic burden attributable to novel serotypes in candidate 24- and 31-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2024 Dec 2;42(26):126310.

19. Inventprise. Inventprise completes vaccination of participants in a phase 2 dose-ranging study of its 25-valent pneumococcal vaccine candidate. 2024. Available from: <https://inventprise.com/2024/01/02/inventprise-completes-vaccination-of-participants-in-a-phase-2-dose-ranging-study-of-its-25-valent-pneumococcal-vaccine-candidate/>.

20. Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices recommends PREVNAR 20 for adults aged 50 and older. Biospace. 2024. Available from: <https://www.biospace.com/press-releases/advisory-committee-on-immunization-practices-recommends-prevnar-20-20-valent-pneumococcal-conjugate-vaccine-for-adults-aged-50-and-older/>.

21. Capvaxive. A 21-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Med Lett Drugs Ther*. 2024. Available from: <https://secure.medicalletter.org/TML-article-1713a>.

22. World Health Organization. *Streptococcus pneumoniae*. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumococcal-disease>.

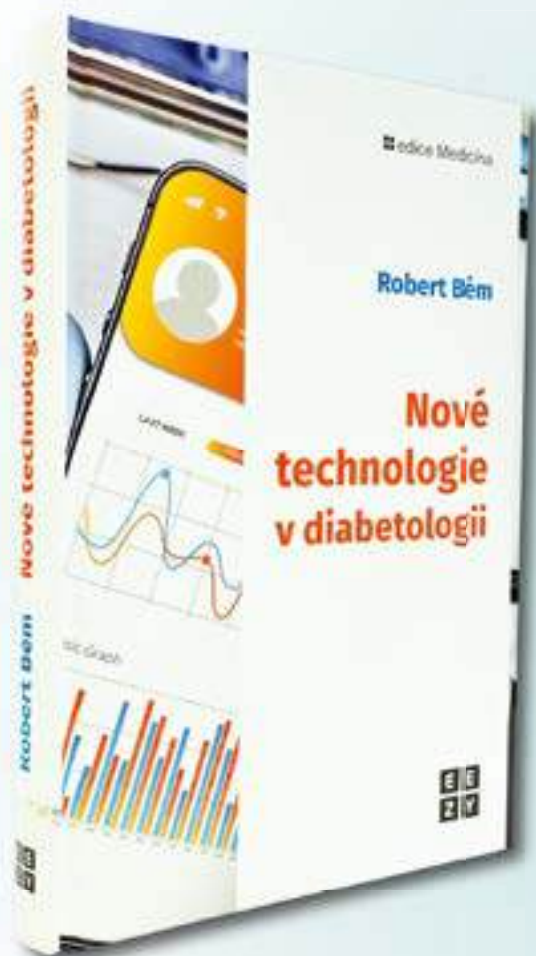
Korespondující autor:

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
LF UK Hradec Králové
Šimkova 870
500 03, Hradec Králové
Tel.: 602 488 620
E-mail: prymular@lfhk.cuni.cz

Představujeme novinku

MUDr. Robert Bém, Ph.D., MHA

Nové technologie v diabetologii



Kniha přináší praktický pohled na využití nejnovějších technologií v léčbě osob s diabetem a v péči o ně.. Autor mapuje širokou škálu technologických inovací, které zásadně změnily diabetologii v posledních letech, od sledování glukózy pomocí kontinuálního monitorování přes léčbu pomocí chytrých inzulínových per až po využití automatických inzulínových pump. Kniha nabízí podrobný přehled nejnovějších trendů a přístupů, přičemž zdůrazňuje jejich význam pro zlepšení kvality života pacientů a efektivitu léčby. Další části se věnují vztahu technologií k fyzické aktivitě a stravě, mobilním aplikacím pro pacienty i lékaře a také technologickým inovacím specifickým pro diabetes 1. a 2. typu, ale i pro různé skupiny pacientů, jako jsou starší osoby, těhotné ženy či křehké skupiny. Dále je pojednáno využití telemedicíny a umělé inteligence v diabetologii a kniha též poskytuje náhled na budoucnost technologického vývoje v oboru. Tento průvodce je nezbytným zdrojem nejen pro odborníky v diabetologii, ale i pro všechny zdravotníky, kteří se zajímají o inovativní přístupy v léčbě diabetu.

Doporučená cena: 499 Kč
**Cena na e-shopu eezy.cz
399 Kč**

EEZY Publishing, s.r.o.
Vyšehrad Garden,
Na Pankráci 322/26
140 00 Praha 4



COVID?

PAXLOVID.

Jednejte rychle.
I u pacientů s lehkými symptomy
může onemocnění rychle přejít
do závažné formy.^{3,4}

**Jediné registrované perorální
antivirotikum k léčbě COVID-19⁵**

Josef, 65 let*

**Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve
po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich
rizikových pacientů.^{1†}**



snížení relativního rizika
hospitalizace nebo úmrtí
ve studii EPIC-HR
ve srovnání s placebem ($p < 0,001$)***

* Výše uvedené hypotetické popisné informace, obrázky a lékařské údaje mají pouze ilustrativní charakter a netýkají se skutečných pacientů. Informace jsou určeny pro odborné zdravotnické pracovníky a jsou poskytovány pouze pro vzdělávací účely. Veškerá rozhodnutí týkající se péče opacienty musí být učiněna s ohledem na individuální charakteristiky pacienta, včetně posouzení možných přínosů a rizik.

** Studie EPIC-HR (N = 2 113) je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze II/III zahrnující nehospitalizované, symptomatické dospělé pacienty s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce virem SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří museli být hospitalizováni v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebo kteří zemřeli z jakékoliv příčiny do 28. dne, pokud u nich byla zahájena léčba do 3 dnů od nástupu příznaků. Sekundární cílový parametr podobným způsobem hodnotil pacienty, u nichž byla léčba zahájena do 5 dní od nástupu příznaků.^{1,2}

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.

COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; **CYP**, cytochrom P450; **EPIC-HR**, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients; **EU**, Evropská unie; **HIV**, virus lidského imunodeficitu; **OPA/Al/PVC**, polyamid/hliník/polyvinylchlorid; **p**, hladina statistické významnosti; **SARS-CoV**, syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV; **SPC**, Souhrnná informace o přípravku.

Reference: 1. SPC Paxlovid. 2. Hammond J et al. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. 3. Siddiqi H. et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. 4. Bestetti R. et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212. 5. Mezioborové stanovisko k použití antivirotik v prevenci progresu covidu-19 (20.4.2023), dostupné na: <https://infektologie.cz/standardy2/MezioborCovid0823p.pdf>, staženo: 11.7.2024

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety. **Složení:** nirmatrelvir 150 mg, ritonavir 100 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** K léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. **Dávkování a způsob podání:** 300 mg nirmatrelviru (dvě 150 mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta). Užívá se společně perorálně, každých 12 hodin po dobu 5 dnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku. Léčivé přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A nebo které jsou silnými induktory CYP3A. Léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s léčivým přípravkem Paxlovid. **Zvláštní upozornění:** Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A. Nepodávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater; opatnost u pacientů s již existujícím onemocněním jater. Byly hlášeny případy hypertenze, je nutno věnovat zvláštní pozornost zejména starším pacientům včetně pravidelného monitorování krevního tlaku. Riziko rozvoje rezistence HIV-1. **Interakce:** S léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A; má afinitu k cytochromu P450, k P-glykoproteinu (P-gp). Interakce s mnoha léčivými přípravky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Kojení má být přerušeno během léčby a z preventivních důvodů i po dobu 48 hodin od dokončení léčby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Neočekává se vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dysgezie, průjem, bolest hlavy, zvracení, nauzea. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** OPA/Al/PVC blistry obsahující 30 tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1625/001. **Datum poslední revize textu:** 3. 10. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, IČO: 49244809, zapsaná v obchodním rejstříku pod spis. zn. C 20616 u Městského soudu v Praze, telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz



Paxlovid®
(nirmatrelvir 150 mg tablety + ritonavir 100 mg tablety)

PP-C1D-CZE-0092