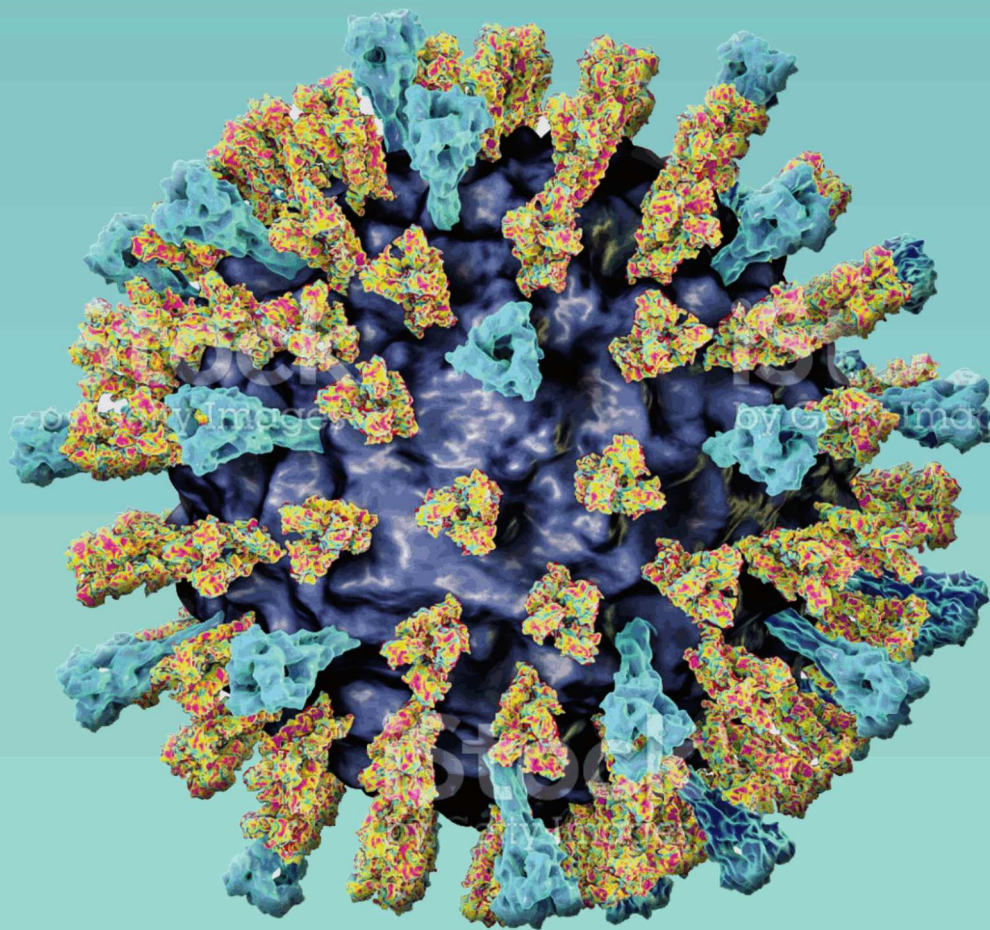


Henrieta Hudečková, Daniel Ševčovič
a kolektív

Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov očkovania ochorení preventabilných očkovaním



**Biomatematické modelovanie
a vyhodnocovanie indikátorov
očkovania ochorení
preventabilných očkovaním**

Henrieta Hudečková, Daniel Ševčovič
a kolektív

Vydal: IRIS, Vydavateľstvo a tlač, s.r.o.

Autori:

prof. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH,

prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc. a kol. ©2017

Recenzenti: doc. MUDr. Mária Štefkovičová, PhD., MPH, Mgr. Ján Somorčík, PhD.

ISBN: 978-80-8200-002-6

Kolektív autorov:

prof. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH
prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.

a

doc. MUDr. Tibor Baška, PhD.
prof. RNDr. Pavol Brunovský, DrSc.
Dr. Zuzana Chladná
Mgr. Soňa Kilianová, PhD.
Bc. Eva Kučmínová
Mgr. Eva Malobická, PhD.
MUDr. Dana Rošková, PhD.
Mgr. Peter Slezák, PhD.
Bc. Barbora Strešková
doc. MUDr. Viera Švihrová, CSc.
MUDr. Veronika Szabóová, PhD.
prof. MUDr. Mária Szilágyiová, CSc.
doc. RNDr. Iveta Waczulíková, PhD.
Mgr. Jana Zibolenová, PhD.

Obsah

Úvod	9
1 Indikátory zdravotného, ekonomického a sociálneho vplyvu očkovania na spoločnosť	13
1.1 Úvod	13
1.2 Globálny pohľad na osýpky	14
1.3 Osýpky ako klinický a epidemiologický problém	16
1.4 Preventívne očkovanie proti osýpkam	19
1.5 Monitoring a kontrola osýpok	23
1.6 Prehľad hlásenej zaočkovanosti po okresoch a krajoch Slovenskej republiky	32
2 Matematické a štatistické modelovanie epidemiologických situácií	39
2.1 Úvod do matematického modelovania dynamických systémov	40
2.2 Typy modelov	46
2.3 Kompartmentové modely v epidemiológii	47
2.3.1 Základný deterministický model šírenia infekčného ochorenia	47
2.3.2 Deterministický model šírenia infekčného ochorenia so zahrnutím očkovania	49
2.3.3 Heterogénne modely	51
2.4 Odhad vnímavosti na osýpky na Slovensku	52
2.5 Osýpky	60
2.5.1 Vekovo štruktúrovaný model	60
2.5.2 Matica WAIFW	65
2.5.3 Priestorovo heterogénny model	66
2.5.4 Stochastický SIR model	69
2.5.5 Vstupné parametre modelov	71
2.5.6 Odhad vývoja vnímavosti v rokoch 2017 – 2025	72
2.5.7 Hodnoty vstupných parametrov v priestorovo heterogénnom modeli	76

2.5.8	Výsledky experimentov	78
2.6	Ovčie kiahne	93
2.6.1	Opis modelu	93
2.6.2	Matica prenosu infekcie (matica WAIFW)	95
2.6.3	Kalibrácia modelu	96
2.6.4	Citlivosť modelu na hodnoty prvkov matice WAIFW	97
2.7	Chrípka	99
2.7.1	Kritická hodnota zaočkovanosti	101
2.7.2	Kritická hodnota miery prenosu	102
2.7.3	Kombinované intervencie a efektívna hranica	102
2.7.4	Znižovanie miery prenosu	103
3	Ekonomické hodnotenie zdravotných programov	105
3.1	Ekonomické hodnotenie očkovania	108
3.2	Priame a nepriame náklady na liečbu a preventívne očkovanie vybraných ochorení preventabilných očkovaním	110
3.2.1	Ovčie kiahne	110
3.2.2	Osýpky	115
3.3	Nákladovo-výstupové metódy hodnotenia zdravotných programov	130
3.3.1	Úvod	130
3.3.2	Základné typy ekonomického hodnotenia	131
3.3.3	CEA/CUA	133
3.3.4	Výpočet QALY	137
3.3.5	Výhody a limitácie QALY	138
3.3.6	Záťaž spoločnosti chorobami a DALY(s)	139
3.3.7	Výpočet DALY a vzťah ku QALY	140
3.3.8	Postup pri výpočte DALY	143
3.4	Hodnotenie zdravotných, ekonomických a sociálnych dopadov očkovania s použitím výsledkov matematického modelovania	146
3.4.1	Základná charakteristika vykonaného zdravotno-ekonomického hodnotenia zvolených scenárov očkovania	146
3.4.2	Metodika vykonaného zdravotno – ekonomického hodnotenia	148
3.4.3	Výsledky výpočtov	150
4	Záver	163
	Literatúra	165
	Register	178

Zoznam skratiek

- BCR** (Benefits to Costs Ratio) pomer medzi ekonomickými prínosmi a nákladmi
- CBA** (Cost-Benefit Analysis) analýza nákladov a prínosov
- CCA** (Cost-Consequence Analysis) analýza dôsledkov (vynaložených) nákladov
- CEA** (Cost-Effectiveness Analysis) analýza efektívnosti nákladov
- CMA** (Cost-Minimization Analysis) analýza minimalizácie nákladov
- CRP** C reaktívny proteín
- CUA** (Cost-Utility Analysis) analýza užitočnosti nákladov
- dg** diagnóza
- EEA** (European Economic Area) Európsky hospodársky priestor
- EPIS** Epidemiologický informačný systém Slovenskej republiky
- EÚ** Európska únia
- EVAP** (European Vaccine Action Plan) Európsky akčný plán pre očkovanie
- HCD** horné cesty dýchacie
- HDP** hrubý domáci produkt
- HRQoL** (Health-Related Quality of Life) kvalita života súvisiaca so zdravím
- IgG** imunoglobulín G
- IgM** imunoglobulín M
- MCV1** (Measles-Containing Vaccine 1st dose) očkovač látka proti osýpkam
1.dávka
- MCV2** (Measles-Containing Vaccine 2nd dose) očkovač látka proti osýpkam
2.dávka
- MMR** morbili, mumps, rubeola
- NIP SR** Národný imunizačný program Slovenskej republiky
- NÚL** nežiaduce účinky lieku
- OČR** ošetrovanie člena rodiny
- PN** pracovná neschopnosť
- SPC** (Summary of Product Characteristics) súhrn charakteristických vlastností lieku
- ŠAS** špecializovaná ambulantná starostlivosť
- ŠÚ SR** Štatistický úrad Slovenskej republiky
- ÚDZS** Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou
- ÚVZ SR** Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky
- VŠZP, a.s.** Všeobecná zdravotná poisťovňa, akciová spoločnosť
- WHO** (World Health Organization) Svetová zdravotnícka organizácia

Úvod

Infekčné ochorenia sú súčasťou histórie ľudstva od nepamäti. Napriek výt-
kom súčasnej modernej doby stále predstavujú nielen individuálny, ale aj verejno-
zdravotný problém. Vznik epidémie môže významne ovplyvniť chod spoločnosti
a spôsobiť nemalé ekonomické náklady. Rozhodujúci význam v prevencii infekč-
ných ochorení má očkovanie. Cieľom očkovania je eliminácia až eradikácia och-
orenia. Očkovanie prispieva ku kontrole výskytu a šírenia infekcie. Niektoré och-
orenia preventabilné očkovaním so závažnými následkami sú nielen u nás, ale aj
v celej Európskej únii eradikované (poliomyelitída – detská obrna) alebo elimino-
vané (záškrt, tetanus). Aj keď epidemiologická situácia vo výskyte ochorení pre-
ventabilných očkovaním v Slovenskej republike je v súčasnosti priaznivá, existuje
reálne riziko importu infekčných ochorení na naše územie. Medzinárodné cesto-
vanie a cestovný ruch, kultúrne a sociálne vplyvy, legálna a najmä ilegálna mig-
rácia, životné podmienky, osobná hygiena, rizikové minoritné populácie, ako aj
nový fenomén, akým je antivakcinačné hnutie, môžu negatívne ovplyvniť priaz-
nivú epidemiologickú situáciu.

Slovensko je jednou z mála krajín EÚ, kde povinnosť očkovať je ustanovená
zákonom. Za iniciatívami prechodu od povinnej očkovacej schémy k odporúčanej
(či dobrovoľnej) stoja najmä pochybnosti rodičov o účinnosti a zmysle očkovania
a tiež obavy z nežiaducich reakcií po očkovaní. Častá medializácia tejto témy v
poslednom období len umocňuje pochybnosti rodičov v zodpovednom rozhod-
vaní o zdraví svojich detí. Inou rizikovou skupinou (z hľadiska očkovania) sú deti
migrantov a ťažko dosiahnuteľných skupín populácie. Vyriešenie tejto problema-
tiky patrí k popredným úlohám verejného zdravotníctva nielen na Slovensku a v
Európskej únii, ale na celom svete.

Počas posledných troch rokov sme sa intenzívne venovali problematike šírenia
infekčných ochorení pri poklese vnímavosti populácie pod hranicu kolektívnej
ochrany v rámci riešenia projektu EPIBIOMAT. Modelovanie šírenia infekčných
ochorení, analýza zdravotného dopadu a vyhodnotenie ekonomického a sociál-
neho vplyvu na spoločnosť vyústila do spolupráce odborníkov z Jesseniovej le-
kárskej fakulty UK v Martine a Fakulty matematiky, fyziky a informatiky UK v
Bratislave.

Svoju pozornosť sme upriamili na osýpky, vysoko nákazlivé ochorenie, epidémia ktorých predstavuje v súčasnosti najväčšiu hrozbu v krajinách EÚ. Pri zostavovaní matematických a štatistických modelov sme vychádzali z dostupných epidemiologických a demografických údajov, údajov o zaočkovanosti a chorobnosti, ako aj z ekonomických priamych a nepriamych nákladov na liečbu a očkovaciu stratégiu. Údaje sme čerpali z národných databáz (ISPO, EPIS, NCZI) a z výročných správ o prenosných chorobách a ročných administratívnych kontrol zaočkovanosti na Slovensku. K dispozícii sme mali aj údaje o výške nákladov za liečbu, diagnostiku i ceny liečiv z najväčšej slovenskej zdravotnej poisťovne.

Aj keď predstavené matematické modely a postupy boli primárne navrhnuté na modelovanie šírenia osýpok, všeobecné princípy sú aplikovateľné aj pri analýze iných infekčných ochorení (ovčie kiahne, chrípka). V knihe uvádzame základné i pokročilé matematické modely šírenia infekčných ochorení. Čitateľovi ponúkame úvod do problematiky modelovania, vysvetlíme základné bilančné metódy, na základe ktorých sú tvorené jednotlivé matematické modely. Všetky matematické pojmy sú vysvetľované pútavým spôsobom bez potreby samostatného štúdia príslušných matematicko-štatistických disciplín. Doplnené sú ilustračnými obrázkami a schémami, ktoré čitateľovi uľahčia pochopenie problematiky matematicko-štatistického modelovania šírenia infekčných ochorení.

Jedným z cieľov publikácie bolo vykonať zdravotno-ekonomickú analýzu stratégie očkovania s využitím epidemiologických údajov a výskumných metód a porovnať uvažované alternatívy Stratégie očkovania k referenčným alternatívam Stratégie neočkovania. Poukázali sme na spoločenské dôsledky zmeny epidemiologickej situácie, ktorá by vznikla ako odpoveď na zmeny v očkovacej stratégii. Výstupy nášho matematicko-štatistického modelovania dokumentujú užitočnosť financovania očkovania proti osýpkam a opodstatnenosť udržania vysokého stupňa zaočkovanosti detskej a dospelujúcej populácie na regionálnej a subregionálnej úrovni. V závere knihy ponúkame modernú analýzu účinnosti a prospešnosti vynaložených nákladov. Posudzujeme relevantné náklady a prínosy spojené s intervenciou (liečba, očkovanie) v dopredu definovanom časovom horizonte. Súčasťou je aj analýza užitočnosti nákladov, pričom zdravotné výsledky a prínosy intervencie/programu sa hodnotia z pohľadu ich kvality a merajú sa v jednotkách QALY(s), teda Quality-adjusted life year(s), predstavujúce roky života upravené na štandardnú kvalitu, ktoré by boli získané pri realizácii posudzovaných scenárov zaočkovanosti.

Veríme, že predkladané komplexné spracovanie problematiky z hľadiska retrospektívno-prospektívneho, ale i modelovania blízkej budúcnosti umožní pochopiť súčasnú hrozbu šírenia infekčných ochorení v prípade, že v rámci NIP SR sa nedosiahne prahový efekt kolektívnej imunity. Monografia je príspevkom k objektívnemu pohľadu na význam očkovania v prevencii šírenia infekčných ochorení pre odbornú ale aj laickú verejnosť.

Autorský kolektív

Na tvorbe tejto publikácie sa podieľal autorský kolektív pozostávajúci z lekárov, odborníkov na verejné zdravotníctvo a epidemiológiu, matematikov a štatistikov. Kolektív pracoval pod vedením prof. Henriety Hudečkovej, ktorá zodpovedala za lekárske a verejno-zdravotnícke aspekty obsiahnuté predovšetkým v kapitolách 1

a 3.1, 3.2 a prof. Daniela Ševčoviča, ktorý zodpovedal predovšetkým za tvorbu kapitol 2 a 3.3, 3.4. Jednotlivé kapitoly na seba systematicky nadväzujú, využívajú sumarizované štatistické prehľady, dosiahnuté výsledky matematického modelovania a vyúsťujú až do záverečných sekcií 3.1, 3.2, 3.3 a 3.4, ktoré poskytujú praktické výstupy v podobe vyhodnotenia ekonomických a zdravotných dopadov.

Kapitola 1 vznikla ako spoločné dielo H. Hudečkovej a V. Švihrovej. Zameriava sa na indikátory zdravotného, ekonomického a sociálneho vplyvu očkovania na spoločnosť. Kapitola 2 o matematickom a štatistickom modelovaní epidemiologických situácií spracoval kolektív autorov pod vedením D. Ševčoviča. Autorsky sa na tvorbe textu podieľali P. Brunovský, Z. Chladná, S. Kilianová a J. Zibolenová. Obsah kapitoly vychádza z publikovaných článkov, na ktorých sa ďalej podieľali T. Baška, E. Kučmínová, E. Malobická, D. Rošková, B. Strešková, V. Szabóová, M. Szilágyiová a D. Ševčovič. S kontrolou obsahu a výsledkov kapitoly pomohla N. Džugasová. Kapitola 3 zameraná na ekonomické hodnotenie zdravotných programov vznikla pod vedením H. Hudečkovej, V. Švihrovej a I. Waczulíkovej. Časti 3.1 a 3.2 spracovali H. Hudečková a V. Švihrová. Časti 3.3 a 3.4 autorsky spracovala I. Waczulíková, V. Švihrová a P. Slezák.

Pod'akovanie

Výsledky, ktoré sú zhrnuté v tejto publikácii, vznikli v rámci riešenia interdisciplinárneho výskumného projektu APVV-0096-12 Agentúry pre podporu výskumu a vývoja *Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov očkovania a ich vplyvu na epidemiologickú situáciu vybraných ochorení preventabilných očkovaním¹* s akronymom EPIBIOMAT.

V neposlednom rade ďakujeme recenzentom publikácie doc. Márii Štefkovičovej a dr. Jánovi Somorčíkovi, ktorí nám svojimi cennými pripomienkami a návrhmi pomohli pripraviť túto publikáciu, ktorá veríme, že prispeje k rozširovaniu vedeckých poznatkov pre odbornú i širšiu verejnosť so záujmom o problematiku biomatematického modelovania a vyhodnocovania indikátorov očkovania ochorení preventabilných očkovaním.

Henrieta Hudečková, Daniel Ševčovič
a kolektív autorov,
v Martine a Bratislave, Jún 2017

¹Projekt EPIBIOMAT ponúka pre odbornú i širokú laickú verejnosť webovskú stránku www.iam.fmph.uniba.sk/institute/sevcovic/apvv s ďalšími užitočnými informáciami a publikáciami, ktoré súvisia s riešením projektu.

Indikátory zdravotného, ekonomického a sociálneho vplyvu očkovania na spoločnosť

1.1 Úvod

Očkovanie patrí k najvýznamnejším preventívnym stratégiám, ktoré významne pozitívne ovplyvňujú zdravie verejnosti. Mnohé z infekčných ochorení v minulosti trápiacich ľudstvo máme dnes pod kontrolou. Podarilo sa eradikovať pravé kiahne, v procese eradikácie je detská obrna a mnohé takto získané poznatky pomohli v úsilí o kontrolu osýpok. Toto ochorenie je len humánne, k dispozícii máme účinnú a bezpečnú vakcínu, kvalitnú surveillance s cieľom identifikovať a reagovať na individuálne prípady osýpok ale aj epidemické výskyty. Samozrejme máme ešte veľa problémov, ktoré musíme vyriešiť, aby sme dosiahli elimináciu osýpok. Najväčšou výzvou je zvýšiť úroveň zaočkovanosti vo všetkých krajinách sveta. To si však vyžaduje posilnenie infraštruktúry verejného zdravotníctva, vypracovanie nových stratégií pre dodávku očkovacích látok a zabezpečenie ich chladového reťazca, skvalitnenie dokumentácie vytvorením registrov očkovaných. V mnohých častiach sveta chýba aj medicínsky vzdelaný zdravotnícky personál pre subkutánne podanie vakcíny. Dodávky vakcín vo forme aerosolu, suchého prášku alebo ako „microneedle patch“ mikroinjekčnej náplasti by mohli výrazne prispieť k zlepšeniu globálneho pokrytia MCV a to znížením nákladov na dávky, lepšou termostabilitou, znížením množstva ostrého odpadu, nižšou potrebou kvalifikovaných pracovníkov. Ďalšou výhodou je aj jednodávkové balenie, ktoré eliminuje plytvanie [23].

Globálna iniciatíva pre osýpky a rubeolu spustila nový globálny strategický plán pre osýpky a ružienku na roky 2012 až 2020. Plán jasne stanovuje stratégie krajiny v imunizácii, spoluprácu s domácimi a medzinárodnými partnermi na dosiahnutie regulácie a eliminácie osýpok a ružienky. Cieľom je zníženie globálnej úmrtnosti na osýpky, eliminácia vrodeného rubeolového syndrómu a do konca roku 2020 eliminácia osýpok a ružienky aspoň v 5 regiónoch WHO [170].

V septembri 2014 členské štáty európskeho regiónu WHO jednotne prijali Európsky vakcinačný plán na roky 2015 až 2020 (EVAP). Jednotlivé štáty sa zaviazali k zaisteniu dlhodobého domáceho financovania imunizácie a k politic-

kému záväzku. Víziou EVAP je, aby bol Európsky región bez chorôb preventabilných očkovaním, kde všetky krajiny poskytujú spravodlivý prístup k vysoko-kvalitným, bezpečným, cenovo dostupným vakcínam a k imunizačným službám počas celého života. Kľúčové aspekty EVAP sú zahrnuté v jednotlivých zámeroch a cieľoch programu [118].

1.2 Globálny pohľad na osýpky

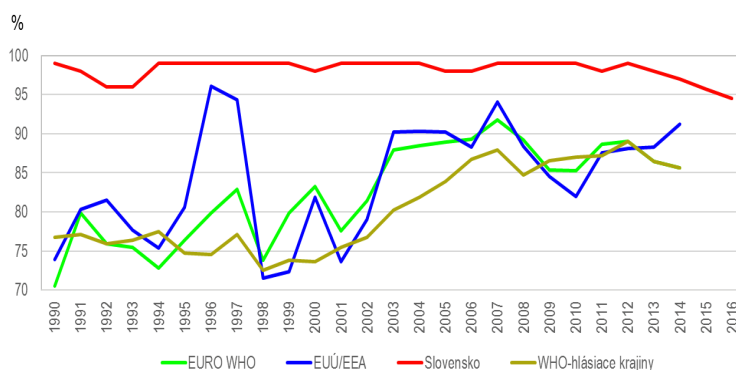
Osýpky stále patria k najzávažnejšej príčine úmrtí detí napriek tomu, že máme k dispozícii bezpečnú a účinnú vakcínu. Silnejúce imunizačné aktivity výrazne ovplyvňujú redukcii úmrtí a znižujú chorobnosť na osýpky. Od roku 2000 bola viac ako 1 miliarda detí očkovaná v rámci masových očkovacích kampaní vo vysoko rizikových krajinách. Viac ako 95% úmrtí bolo zaznamenaných v krajinách s nízkou alebo slabou zdravotníckou infraštruktúrou. Na celosvetovom poklese úmrtí má zaočkovanosť proti osýpkam 71% podiel (medzi rokom 2000 a 2011) [172].

V roku 2000 Valné zhromaždenie OSN prijalo v rámci stratégie „United Nations Millennium Development“ cieľ 4 zameraný na zníženie detskej úmrtnosti o dve tretiny do roku 2015, a to najmä zaočkovanosťou proti osýpkam [150]. V roku 2010 Svetové zhromaždenie stanovilo 3 míľniky pre kontrolu osýpok. Prvým bolo zvýšenie zaočkovanosti (MCV1) rutinným očkovaním pre deti vo veku 1 rok až na $\geq 90\%$ na národnej a $\geq 80\%$ na okresnej úrovni. Druhý bol zameraný na globálne zníženie ročnej incidencie osýpok na < 5 prípadov na milión obyvateľov a tretí na globálne zníženie odhadovanej úmrtnosti od 95% a to od roku 2000. V roku 2012 Svetové zhromaždenie schválilo cieľ dosiahnutia eliminácie osýpok v 4 regiónoch WHO, pričom všetky členské štáty vo všetkých regiónoch prijali ciele eliminácie osýpok [170].

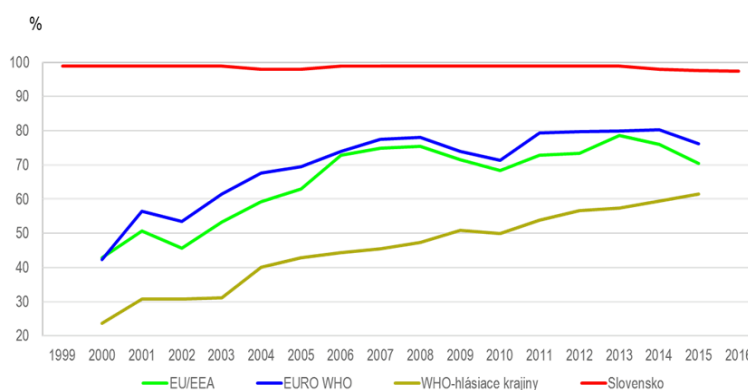
V rámci imunizačných aktivít je snaha objektivizovať globálnu zaočkovanosť MCV1 a MCV2. WHO a UNICEF používa pre svoje odhady údaje z administratívnych kontrol a prieskumov zo 194 členských krajín. V rokoch 2000 až 2015 narástlo pokrytie MCV1 zo 72% na 85%. Súčasne sa zvýšil počet krajín s $\geq 90\%$ MCV1 z 84 (44%) krajín v roku 2000 až na 129 (66%) krajín v roku 2012, s následným poklesom na 119 (61%) krajín v roku 2015. Od roku 2003 krajiny tiež uvádzali počet okresov s $\geq 80\%$ pokrytím MCV1. Medzi krajinami s $\geq 90\%$ MCV1 na národnej úrovni sa zvýšil hlásený podiel okresov s $\geq 80\%$ MCV1 z 2% (1/43) v roku 2003 na 44% (57/129) v roku 2012 s poklesom na 39% (47/119) v roku 2015. V roku 2015 nebolo odhadom rutinne zaočkovaných prvou dávkou MMR vakcíny asi 20,8 mil. detí, z toho asi 11 mil. (53%) v šiestich krajinách: India (3,2 mil.), Nigéria (3 mil.), Pakistan (2 mil.), Indonézia (1,5 mil.), Etiópia (0,7 mil.) a Demokratická republika Kongo (0,6 mil.) [172].

V rokoch 2000 až 2015 narástol aj počet krajín, kde sa aplikuje druhá dávka MMR vakcíny, a to z 97 (51%) na 160 (82%) krajín. Odhadovaná globálna zaočkovanosť MCV2 sa zvýšila z 15% na 61% v sledovanom období. Počas roku 2015 prebiehali aj doplnkové očkovacie aktivity, prostredníctvom ktorých sa navýšilo percento zaočkovaných [172].

Vo svete počet ročne hlásených prípadov osýpok v rokoch 2000 až 2015 klesol o 70% (z 853 479 na 254 928 prípadov) a chorobnosť poklesla o 75% (zo 146 na 36 prípadov na milión obyvateľov). Nárast počtu hlásených ochorení bol zazname-



Obr. 1.1: Zaočkovanosť proti osýpkam – MCV1, hlásenie 1990-2016, porovnanie WHO, EURO WHO, EÚ/EEA, Slovensko. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.



Obr. 1.2: Zaočkovanosť proti osýpkam – MCV2, hlásenie 1999-2016, porovnanie WHO, EURO WHO, EÚ/EEA, Slovensko. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

naný v roku 2015 (v porovnaní s rokom 2014) v troch zo šiestich regiónov WHO: o 33% v AFR, 18% EMR a 83% EUR. V rovnakom období v AMR došlo k 78% poklesu pre prerušenie nákazy v Brazílii, Kanade a USA. A pre pokles chorobnosti v troch krajinách – Číne, Filipínach a Vietname – bol zaznamenaný 50% pokles aj v Západnom Pacifiku [172].

Podľa odhadov OSN v rokoch 2000 až 2015 úmrtia na osýpky klesli o 73% (z odhadovaných 651 600 na 134 200 prípadov), napriek tomu úmrtnosť je stále vysoká. Môžeme ju vyjadriť aj ako 367 úmrtí denne alebo 15 úmrtí každú hodinu v roku 2015. Porovnaním stratégií s očkovaním a bez očkovania proti osýpkam sa odhaduje, že sa v rokoch 2000 až 2015 predišlo očkovaním asi 20,3 miliónom úmrtí na osýpky. Pokles úmrtnosti je len jedným z krokov plnenia rozvojových cieľov, ďalším je eliminácia osýpok, ktorá si vyžaduje $\geq 95\%$ pokrytie oboma dávkami osýpkovej vakcíny [170, 172].

Zaočkovanosť na Slovensku prvou a druhou dávkou očkovacej látky proti osýpkam je znázornená na Obr. 1.1, 1.2 a v Tab. 1.1. V porovnaní s globálnou

Tabuľka 1.1: Hlásený počet ochorení na osýpky za jednotlivé regióny WHO a hlásená zaočkovanosť MCV1 a MCV2, roky 2000 a 2015. Zdroj: upravené podľa [172].

WHO-regióny	rok 2000			rok 2015		
	počet ochorení	MCV1 %	MCV2 %	počet ochorení	MCV1 %	MCV2 %
AFR	520 102	53	5	98 621	74	18
AMR	1 755	93	44	423	94	53
AMR	38 592	72	29	21 335	76	68
EUR	37 421	91	48	25 947	94	89
SEAR	78 558	63	3	29 109	85	71
WPR	177 052	85	2	65 176	96	93
spolu	853 479	72	15	254 928	85	61

(WHO), ale i lokálnymi (EURO WHO, EÚ/EEA) úrovňami je náš podiel očkovaných v jednotlivých ročníkoch narodenia podstatne vyšší. A vďaka dlhoročnej vysokej zaočkovanosti MCV1 a MCV2 máme na Slovensku osýpky eliminované. Ak pokles, ktorý evidujeme v posledných ročníkoch narodenia, bude pokračovať, môže dôjsť ku zmene epidemiologickej situácie.

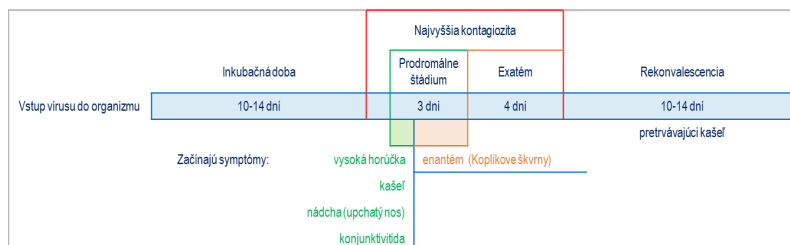
1.3 Osýpky ako klinický a epidemiologický problém

V súčasnosti sú na Slovensku vysoko nákazlivé osýpky eliminované. Za posledných osemnásť rokov (od roku 1999) boli hlásené len importované ochorenia a niekoľko prípadov, ktoré vznikli v úzkom kontakte s postihnutými.

Prameňom nákazy je výlučne chorý človek a k prenosu dochádza kvapôčkovou infekciou, aerosólom pri kašľaní a kýchaní, výnimočne prostredníctvom tretej osoby či kontaminovanými predmetmi. Pôvodcom nákazy je RNA vírus z čeľade *Paramyxoviridae* a rodu *Morbili viridae*. Predstavuje jeden antigénny typ s veľkosťou 100 až 150 nm a má lipidový obal. Vyznačuje sa veľkou citlivosťou na vonkajšie vplyvy najmä éter, detergenty, kyslé pH a teplo. Sliznica nosa a nosohltana, a očné spojivky sú vstupnou bránou do organizmu pre vírusy, najčastejším mechanizmom prenosu je inhalácia pôvodcu [138, 99].

Infekciozita chorého je veľmi vysoká, pretrváva od prvých katarálnych príznakov až do 6. dňa od objavenia sa charakteristického makulopapulózneho exantému. Na osýpky ochorie každý jednotlivec, ktorý nemá protilátky a stretne sa s chorým človekom. Pre toto ochorenie je teda príznačná 100% manifestnosť, ale i všeobecná vnímavosť. Protilátky sa tvoria po prekonaní nákazy alebo po očkovaní osýpkovou vakcínou. Novorodenci získavajú imunitu transplacentárne prenesenými protilátkami od matky, určitú úlohu však zohráva v ochrane aj dojčenie.

Po inkubačnej dobe trvajúcej 10-14 dní nastupujú prodromálne symptómy. Pre katarálne štádium osýpok trvajúce asi 3 až 4 dni je typický vzostup telesnej teploty, začínajúca nádcha s upchatým nosom, kašeľ, konjunktivitída a objavenie sa enantému - Koplikových škvŕn (Obr. 1.3). Tieto sivobelavé makuly lokalizované na bukálnej sliznici za druhými dolnými molármi patria k typickým príznakom a napomáhajú diagnostike osýpok. Typický makulopapulózny exantém sa objavuje



Obr. 1.3: Osýpky – časová schéma priebehu ochorenia.

Tabuľka 1.2: Riziko vzniku komplikácií po infekcii a po očkovaní. Zdroj: upravené podľa [34].

Komplikácie	Riziko po infekcii (na prípad)	Riziko po očkovaní (na dávku vakcíny)
Zápal stredného ucha	7 – 9 %	0
Pneumónia	1 – 6 %	0
Hnačka	6 %	0
Postinfekčná encefalomyelitída	0,5 – 1 / 1 000	1 / 1 000 000
Subakútna sklerotizujúca panencefalitída	1 / 100 000	0
Anafylaxia	0	1 / 100 000 – 1 000 000
Trombocytopénia	– ^a	1 / 30 000 ^b
Úmrtie	0,1 – 1 / 1 000	

^a prípady hlásené po infekcii osýpkami, ale riziko nebolo kvantifikované

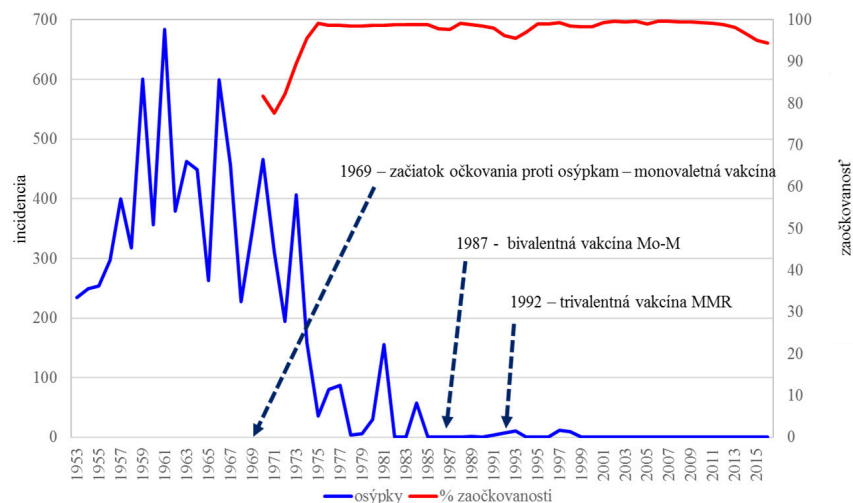
^b riziko hlásené po očkovaní MMR (nemožné pripísať iba osýpkovej komponente)

úmrtnosť 0,05%, v rozvojových krajinách 5 až 15% (malnutrícia – riziko závažných komplikácií)

za ušami, postupuje na záhlavie, tvár, krk, trup i končatiny. Nadobúda sýtočervenú farbu a splýva do väčších plôch. Pretrváva 4 až 5 dní, následne dochádza ku poklesu telesnej teploty a prechodnej pigmentácii kože. Intenzita výsevu je úmerná závažnosti ochorenia, môže mať hemoragický charakter a v dospelom veku i závažnejší priebeh.

V Tab. 1.2 sú uvedené jednotlivé komplikácie osýpok a riziko ich vzniku po infekcii v porovnaní s rizikom vzniku po očkovaní. Primárnou komplikáciou priamo vyvolanou osýpkovým vírusom môže byť intersticiálna pneumónia, laryngitída, hnačka a encefalitída. Tieto komplikácie sú veľmi závažné u dočiat a môžu viesť k ich úmrtiu. V tomto veku sa zaznamenáva pomerne vysoká vekovo špecifická úmrtnosť. Otitídy, bakteriálne pneumónie a sinusitídy môžu vzniknúť ako sekundárna superinfekcia tkanív poškodených vírusom. Dochádza k potlačeniu (obmedzeniu činnosti) imunitného systému až na 6 týždňov [99].

Za 7 až 10 rokov po primoinfekcii môže dôjsť k vzniku neskorej komplikácie, a to k subakútnej sklerotizujúcej panencefalitíde (SSPE). Rizikovým faktorom pre vznik tohto progresívneho a fatálneho ochorenia s mentálnym a motorickým postihnutím je ochorenie na osýpky v nízkom veku. Klinické príznaky súvisia s



Obr. 1.4: Incidencia osýpok na Slovensku, roky 1953 až 2016. Zdroj: ÚVZ SR, vlastné spracovanie.

defektnou formou vírusu prežívajúceho v mozgu. Izolovať toto agens od postihnutých pacientov je veľmi ťažké. Symptómy sú spočiatku nepatrné, napr. len zmena nálady, no nakoniec závažné – záchvaty, kóma a smrť [35].

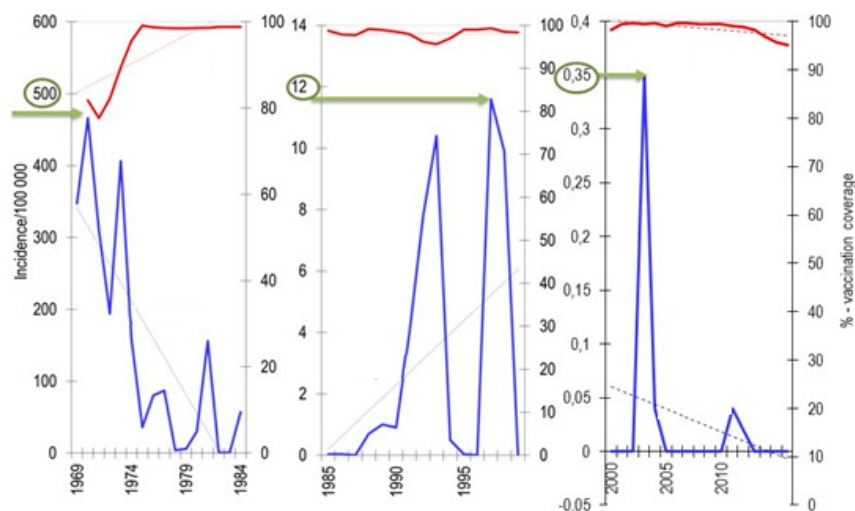
Imunokompromitované osoby (napr. HIV/AIDS) s osýpkami spočiatku reagujú imunitnou odpoveďou (reakciou), neskôr sa imunitný systém oslabuje. V klinickom obraze sa nemusia rozvíjať typické príznaky ako exantém a enantém.

Osýpky sú diagnostikované na základe typického klinického obrazu a potvrdením protilátok (IgM, IgG) v krvi chorého. V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné vylúčiť iné exantémové ochorenia.

V liečbe sa chorým aplikuje nešpecifická antivírusová terapia. Medikamentózna liečba je zameraná na liečbu superinfekcií, hydratáciu organizmu a úľavu bolesti. Ťažko podvyživeným deťom sa podáva vitamín A, ktorý podporuje aj protilátkovú odpoveď a znižuje riziko komplikácií. Najúčinnším preventívnym opatrením pred osýpkami je očkovanie.

Jedným z čiastkových cieľov nášho projektu bola podrobná analýza výskytu osýpok na Slovensku.

Pred zavedením očkovania proti osýpkam na Slovensku sa chorobnosť pohybovala od 200 do 700 prípadov /100 000 obyvateľov (Obr. 1.4). Úmrtnosť dosahovala 0,7/ 100 000, smrtnosť 14%, komplikácie sa vyskytovali v 15% a hospitalizáciu si vyžadovalo 15 až 20% postihnutých. Zavedenie povinného očkovania proti osýpkam významne ovplyvnilo epidemiologickú situáciu. Hlásenie výskytu osýpok na našom území od roku 1969 do roku 2016 sme rozdelili do troch období so špecifickou epidemiologickou charakteristikou (Obr. 1.5). Pre prvé obdobie rokov 1969 až 1984 je charakteristický klesajúci trend chorobnosti a postupne nárast zaočkovanosti najskôr prvou, neskôr aj druhou dávkou očkovacej látky proti osýpkam. Toto obdobie sme označili ako „Začiatok očkovania a jeho vyrovnanie“. Druhé obdobie – „Pokles endemických prípadov“ rokov 1985 až 1999 sa



Obr. 1.5: Zmeny hlásenej chorobnosti na osýpky na Slovensku, roky 1969 až 2016. Zdroj: ÚVZ SR, vlastné spracovanie.

vyznačuje ďalším klesajúcim trendom a stabilizáciou zaočkovanosti priemerne na úrovni 98%. Obdobie rokov 2000 až 2016 sme označili za obdobie „Eliminácie osýpok na Slovensku“ - Tab. 1.3.

Po zavedení očkovania došlo postupne k poklesu chorobnosti s výskytom občasných epidémií, a od roku 1999 boli na Slovensku hlásené len importované prípady a prípady, ktoré vznikli u osôb v úzkom kontakte s chorými na osýpky. Priemerná chorobnosť za roky 1953 až 1968 predstavovala 389,35 prípadov/100 000 obyvateľov, v rokoch 1969 až 1984 o viac ako polovicu menej: 146,24 a v období rokov 1985 až 1999 len 3,35/100 000 obyvateľov. Za ostatných 15 rokov boli hlásené len importované prípady a prípady, ktoré s nimi súviseli (2003 – 19 prípadov, 2004 – 2 prípady, 2011 – 2 prípady, 2012 – 1 prípad).

V období hlásených endemických prípadov rokov 1969 až 1984 najvyššia priemerná vekovo špecifická chorobnosť bola zaznamenaná u detí vekovej skupiny 1 – 4 ročných (928,91/100 000 detí danej vekovej skupiny), 0 ročných (592,51), 5 – 9 ročných (548,10) a 10 – 14 ročných (208,33). S poklesom celkovej chorobnosti klesala aj špecifická chorobnosť detí (Tab. 1.4).

1.4 Preventívne očkovanie proti osýpkam

Z globálneho hľadiska základom dobrého zdravia verejnosti a zníženia nerovnosti a chudoby v populácii je aj komplexný vakcinačný program. Výrazne ovplyvnil zníženie chorobnosti, invaliditu a počet úmrtí na ochorenia preventabilné očkovaním [118]. Z hľadiska ekonomického každé Euro vynaložené v detstve na očkovaciu látku šetrí priame náklady na zdravotnícku starostlivosť a ešte viac nepriame sociálne náklady.

Očkovaním jednotlivcov nepriamo chránime aj vnímavé (neočkované alebo len čiastočne očkované) osoby. Plošným očkovaním v rámci národných imunizač-

Tabuľka 1.3: Zmeny hlásenej chorobnosti na osýpky na Slovensku, roky 1969 až 2016. Zdroj: ÚVZ SR, vlastné spracovanie.

Obdobie	Roky	Slovensko								
		Trend	Incidenca				Zaočkovanosť			
			Endemické prípady		Importované a import-related prípady		%	Najviac postihnuté vekové skupiny	MCV1	MCV2
Abs. počet	Prípady/100000 obyvateľov	Abs. počet	Prípady/100000 obyvateľov							
Začiatok očkovania a jeho vyrovnanie	1969-1984	↓	108091	145,4	0	0	97,7	0, 1-4, 5-9	94,3	x
Pokles endemických prípadov	1985-1999	↓	2474	3,1*	0	0	2,2	0, 1-4	98,1	x
Eliminácia osýpok	2000-2016	↔	0	0	23	0,03	0,1	x	98,2	98,7
Spolu	1969-2016	↓	110565	52,7	23	0,01	100	x	**	**

* porovnanie priemernej incidencie za obdobie rokov 1969-1984 a 1985-1999:
 $p < 0,001$ (95%CU: 63,35 – 222,88)

** údaj nesledovaný

Tabuľka 1.4: Vekovo špecifická chorobnosť, osýpky, Slovensko, roky 1969 až 2016. Zdroj: ÚVZ SR, vlastné spracovanie.

Veková skupina	Priemer 1969-2016	Priemer 1969-1984	Priemer 1985-1999	Priemer 2000-2016
0	205,62	592,51	39,42	0,25
1 - 4	307,80	928,91	14,49	0,15
5 - 9	180,19	548,10	3,70	0,24
10 - 14	69,49	208,33	4,80	0,00
15 - 19	20,62	56,77	6,75	0,03
20 - 24	2,08	5,22	1,23	0,00
25 - 34	0,68	1,40	0,70	0,01
35 - 44	0,12	0,27	0,08	0,01
45 - 54	0,08	0,21	0,03	0,00
55 - 64	0,04	0,11	0,00	0,00
65+	0,08	0,24	0,00	0,00
spolu	48,30	145,43	2,64	0,03

ných programov jednotlivých krajín sa zabezpečuje kolektívna ochrana.

Pre každé ochorenie je potrebná istá úroveň imunity v populácii, aby sa ochorenie prestalo šíriť v komunite. Kolektívna ochrana je dôležitá v prevencii väčšiny infekčných ochorení. Chráni komunitu pred šírením nákaz alebo pred epidémiami. Tvorí základ aj nášho Národného imunizačného programu SR, kontroly infekčných ochorení prostredníctvom očkovania a je súčasťou eliminačných a eradikačných programov. Kvantitatívne hľadisko kolektívnej ochrany je založené na redukcii prenosu infekcie v populácii. Prítomnosť dostatočne imunizovaných jednotlivcov vedie k vymiznutiu infekcie a eliminácii ochorení prostredníctvom očkovacích programov a predstavuje kvalitatívnu stránku problematiky. Tento mechanizmus sa týka len ochorení, pri ktorých dochádza k prenosu nákazy z osoby na osobu [63].

Úroveň zaočkovanosť detí pozitívne ovplyvňuje detskú i dospelú populáciu. Jej vysoká úroveň garantuje zníženie rizika aj pre staršie vekové skupiny, ale nedostatočnosť ovplyvňuje nárast ochorení aj u dospelých. Prostredníctvom očkovania proti osýpkam sa podarilo globálne znížiť výskyt ochorení, ale najmä úmrtnosť malých detí [172].

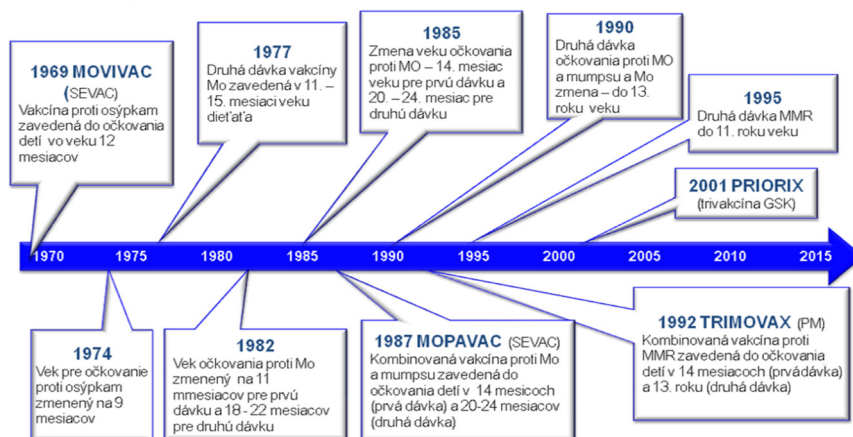
Na preventívne očkovanie proti osýpkam máme k dispozícii živú atenuovanú očkovačiu látku, ktorá sa aplikuje intramuskulárne alebo subkutánne v dvoch dávkach. Používa sa viac ako 40 rokov, je bezpečná, účinná a pomerne lacná. Pre zaistenie imunity a prevenciu epidemických výskytov je potrebné podať dve dávky. Interval medzi ich podaním ovplyvňuje úroveň zaočkovanosť prvou dávkou (MCV1), chorobnosť na osýpky a epidemické výskyt v konkrétnej populácii. Pred zavedením očkovania boli ročne milióny ochorení, ako aj komplikácie na osýpky. I keď po očkovaní musíme počítať s istým rizikom vzniku komplikácií, je ďalej nižšie ako boli komplikácie a následky v predvákcináčnej ére.

Vo vysokom riziku ochorenia na osýpky a ich komplikácie vrátane úmrtia sú neočkované deti a nevakcinované alebo neimúnne tehotné ženy. Ohrozené sú však všetky neočkované alebo očkované osoby, ktoré nevytvorili protilátky. Takéto vysoké riziko je v rozvojových krajinách Afriky a Ázie, kde viac ako 95% úmrtí je zaznamenaných v chudobných krajinách. Osýpky predstavujú veľkú hrozbu aj v krajinách s prírodnými katastrofami alebo vojnovými konfliktami. Poškodenie základného zdravia a infraštruktúry krajiny, prerušenie rutinného očkovania a preľudnenie v táboroch veľmi ovplyvňujú nárast rizika epidémie osýpok, ktoré neustále ohrozujú najmä život detskej populácie [171].

Reálne riziko infikovania sa osýpkami existuje aj pre cestovateľov. Osýpky sú stále bežné v mnohých častiach sveta vrátane niektorých bohatších krajín Európy, Ázie, Pacifiku a Afriky, kde sa nachádzajú turisticky atraktívne destinácie. Neimúnny cestovateľmi a cestujúcimi je možné zavliecť toto ochorenie prakticky do všetkých krajín. A potom ďalšie šírenie infekcie závisí od kolektívnej ochrany tej-ktorej krajiny, regiónu, okresu, ale aj konkrétnej komunity alebo kolektívu [171].

Na Slovensku sa s očkovaním proti osýpkam začalo v roku 1969. Historický prehľad jednotlivých krokov v rámci tejto veľmi účinnej preventívnej stratégie je zaznamenaný na Obr. 1.6.

V priebehu tohto dlhého obdobia sa menili počty aplikovaných dávok, ako aj schémy ich podania. Zmeny neboli náhodné, vždy boli podložené výsledkami kontrolovaných ukazovateľov zaočkovanosť – či už zmenou chorobnosti, výsledkami administratívnej kontroly zaočkovanosť alebo výsledkami imunologickej



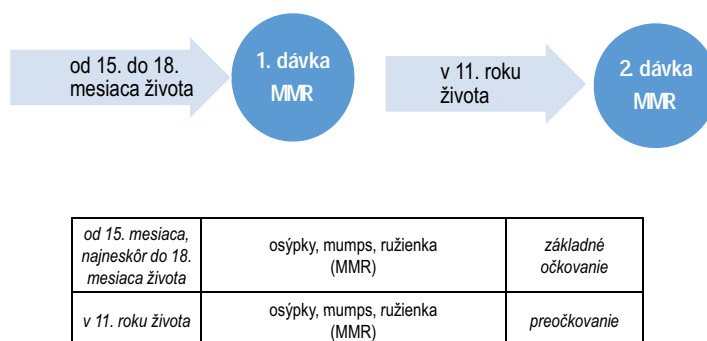
Obr. 1.6: Očkovanie proti osýpkam na Slovensku – historické zmeny. Zdroj: [63] – vlastné spracovanie.

kontroly populácie. Dôležitú úlohu hralo aj zloženie a kvalita vakcíny.

Súčasná očkovacia schéma na Slovensku zohľadnila dlhodobú vysokú zaočkovanosť jednotlivých ročníkov narodenia našej populácie, ako aj stav eliminácie osýpok, ktorý evidujeme od roku 1999 (Obr. 1.7).

Interval medzi podaním prvej a druhej dávky patrí k najdlhším v rámci krajín EÚ/EEA. Rovnako dlhý interval majú v Nórsku, ešte dlhší je vo Švédsku. Zohľadňoval vysokú zaočkovanosť a vynikajúcu epidemiologickú situáciu [37].

V súčasnosti musíme tejto problematike venovať mimoriadnu pozornosť. Obrovský nárast počtu migrantov neustále prichádzajúcich do Európy a ich nízka zaočkovanosť proti osýpkam spolu s nízkou zaočkovanosťou populácie mnohých členských štátov EÚ predstavujú trvalé riziko šírenia a zavlečenia tejto nákazy aj do krajín s eliminovanými osýpkami.



Obr. 1.7: Súčasná očkovacia schéma MMR na Slovensku. Zdroj: [63] – vlastné spracovanie.

1.5 Monitoring a kontrola osýpok

Dosiahnutie eliminácie a v budúcnosti aj eradikácie osýpok nie je jednoduché. Úspech týchto cieľov podmieňujú viaceré faktory. V prvom rade to je monitoring osýpok a kontrola ich chorobnosti, úmrtnosti a možných komplikácií. Včasné zistenie ohniska osýpok, analýza prenosu prebiehajúceho ochorenia a realizácia príslušných protiepidemických opatrení pomáhajú zmierniť závažnosť ochorenia a jeho dopadu na populáciu. Analýza jednotlivých prípadov i celých epidémií je podkladom nielen pre aktuálne represívne opatrenia, ale umožňuje zaviesť účinné preventívne opatrenia najmä očkovanie.

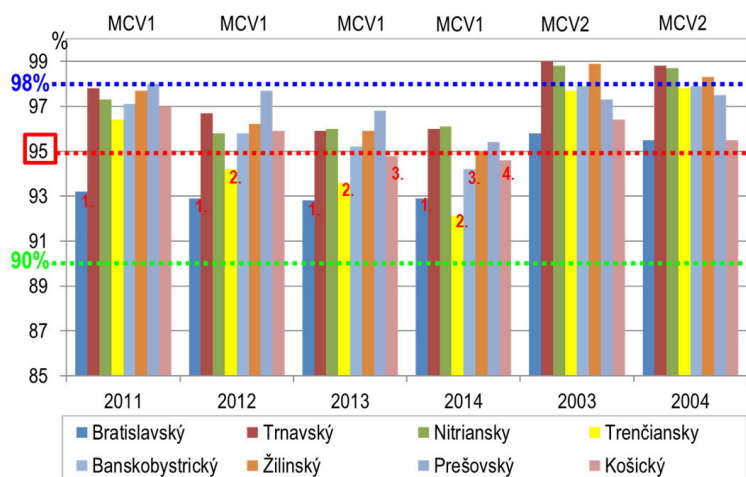
Z hľadiska preventívnej vakcinačnej stratégie je opäť dôležitý monitoring a kontrola podielu očkovaných osôb v populácii – jej zaočkovanosti. Analýzy výsledkov pravidelných administratívnych i imunologických kontrol poukazujú na úspechy ale i problémy ovplyvnené správnymi alebo nesprávnymi postupmi, manažmentom očkovania i manažmentom vakcín. Z najzávažnejších nedostatkov to môžu byť imunitné diery tvorené neočkovanými jednotlivcami v určitej populácii alebo komunite, s čím súvisí i pokles kolektívnej imunity a kolektívna ochrana je nedostatočne účinná.

Vysoká úroveň zaočkovanosti má okrem zdravotných aj sociálne výhody. Šetrí financie na zdravotnej i inej starostlivosti o pacienta – klienta. Tiež sa podieľa na predĺžení strednej dĺžky života, umožňuje bezpečné cestovanie a mobilitu a ovplyvňuje aj ďalšie verejnozdravotné prínosy. Svojím spôsobom je ochranou aj pred možným bioteroristickým útokom (možnosť použiť vírus osýpok ako bojový biologický prostriedok). A samozrejme pozitívnym ovplyvnením zdravia verejnosti podporuje aj hospodársky rast.

Jedným z čiastkových cieľov nášho APVV projektu bolo analyzovať zaočkovanosť MCV1 a MCV2 na Slovensku podľa ročníkov narodenia a poukázať na možné riziko vzniku osýpok a ich ďalšie šírenie v populácii. Pre našu retrospektívno-prospektívnu analýzu sme použili údaje z databázy EPIS SR (epidemiologický systém prenosných ochorení SR), EÚU/EEA – TESSY (The epidemiological surveillance system), WHO CISID (Centralized information for infectious diseases) a z pravidelných ročných správ o administratívnej kontrole zaočkovanosti na Slovensku [36, 155, 154]. Kontrola sa vykonáva podľa metodiky WHO – kontrolujú sa deti po dovŕšení 24 mesiacov a následne po 36 mesiacoch veku, do databázy WHO sa hlási výsledok druhej kontroly.

Na Obr. 1.8 vidíme výsledky administratívnej kontroly realizovanej v roku 2015 a 2016. MCV1 ani v jednom kraji nedosiahla úroveň zaočkovanosti v rozpätí 98 až 100%. Bratislavský kraj sa vo všetkých kontrolovaných ročníkoch pohybuje v rozpätí 91 až 95%, s dvoma kohortami 2012 a 2013 sa tam nachádza aj Trenčiansky a s jednou Banskobystrický kraj. Ročník narodenia 2014 nemá ukončenú kontrolu. Deti boli kontrolované po dosiahnutí 24 mesiacov veku, následná kontrola bude po dosiahnutí 36 mesiacov veku. Úroveň zaočkovanosti MCV2 v kohortách 2003 a 2004 sa pohybovala od 96 do 99%.

Prehľad zaočkovanosti v jednotlivých ročníkoch narodenia a podľa realizovanej kontroly sú v nasledovných tabuľkách. V Tab. 1.5 sú údaje o pokrytí zaočkovanosťou MCV1 ročníkov narodenia 1999 až 2014. Kontroly boli realizované v rokoch 2003 až 2016. Tab. 1.6 obsahuje údaje o pokrytí MCV2 v ročníkoch narodenia 1990 až 2004, kontrola sa uskutočnila v rokoch 2003 až 2016.



Obr. 1.8: Zaočkovanosť proti osýpkam, MCOV1 (kohorta – 2011, 2012, 2013, 2014) a MCOV2 (kohorta – 2003, 2004), Slovensko, porovnanie regiónov (kontrola rok 2015, 2016). Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

Tabuľka 1.5: Výsledky administratívnej kontroly zaočkovanosti MCOV1 v SR, kontrola 2003-2016, kontrolované ročníky narodenia 1999-2014. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

rok kontroly	ročník narodenia	spolu SR		
		počet detí	počet očkovaných	%
2003	1999	55 181	54 928	99,5
2004	2000	53 909	53 690	99,6
2005	2001	50 652	50 144	99,0
2006	2002	49 650	49 438	99,6
2007	2003	50 344	50 163	99,6
2007	2004	51 825	51 512	99,4
2008	2005	52 061	51 787	99,5
2009	2006	51 737	51 494	99,5
2010	2007	52 009	51 718	99,4
2011	2008	54 487	53 986	99,1
2012	2009	56 535	55 891	98,9
2013	2010	55 752	54 734	98,2
2014	2011	55 213	53 438	96,8
2016	2012	55 587	52 935	95,2
2016	2013	54 671	51 342	93,9
2016	2014	55 082	52 080	94,5

Tabuľka 1.6: Výsledky administratívnej kontroly zaočkovanosti MCV2 v SR, kontrola 2003-2016, kontrolované ročníky narodenia 1990-2004. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

rok kontroly	ročník narodenia	spolu SR		
		počet detí	počet očkovaných	%
2003	1990	77 126	76 772	99,5
2004	1991	75 239	74 840	99,5
2005	1992	71 206	70 836	99,5
2006	1993	69 787	69 451	99,5
2006	1994	63 926	63 022	98,6
2007	1995	59 233	58 319	98,5
2008	1996	58 144	57 801	99,4
2009	1997	56 771	56 376	99,3
2010	1998	55 182	54 764	99,2
2011	1999	54 330	53 822	99,1
2012	2000	52 622	52 076	99,0
2013	2001	49 133	48 485	98,7
2014	2002	48 356	47 420	98,1
2015	2003	48 915	47 761	97,6
2016	2004	50 243	48 937	97,4

Tabuľka 1.7: Hlásená zaočkovanosť na regionálnej a národnej úrovni, SR, administratívne kontroly očkovania 2003-2016, MCV1 – ročníky narodenia 1999-2014. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

Dávka	Osýpky 1 dávka (MCV1)								
	BA	TT	NR	TN	BB	ZA	PO	KE	SR spolu
priemerná zaočkovanosť (%) 1999-2014	97,5	99,0	98,8	97,7	98,4	98,8	98,6	98,2	98,3
medián	99,4	99,8	99,7	99,2	99,3	99,6	99,1	99,1	99,3
modus	99,6	99,9	99,9	99,7	99,5	99,8	99,3	99,5	99,5
min. - max.	92,8 - 99,8	96,0 - 99,9	95,8 - 99,9	92,1 - 99,7	94,2 - 99,6	95,0 - 99,9	95,4 - 99,4	94,6 - 99,5	94,5 - 99,6

V nasledujúcich dvoch tabuľkách (Tab. 1.7, 1.8) sú uvedené výsledky hlásenej zaočkovanosti MCV1 a MCV2 na národnej a regionálnej úrovni SR.

Znižovanie podielu očkovaných detí posledných ročníkov narodenia postupne klesá. I keď priemerná zaočkovanosť na regionálnej úrovni sa nedostala pod hranicu 95%, patria do príslušných krajov i okresy s pomerne nízkym podielom očkovaných detí. Túto skutočnosť pozorujem najmä v pokrytí MCV1, menej v MCV2

Tabuľka 1.8: Hlásená zaočkovanosť na regionálnej a národnej úrovni, SR, administratívne kontroly očkovania 2003-2016, MCV2 – ročníky narodenia 1990-2004. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

Dávka	Osýpky 2 dávky (MCV2)								
	BA	TT	NR	TN	BB	ZA	PO	KE	SR spolu
priemerná zaočkovanosť (%) 1990-2004	98,3	99,6	99,2	99,0	98,8	99,3	98,7	98,3	98,9
medián	99,2	99,7	99,5	99,2	99	99,5	98,6	98,8	99,1
modus	99,4	99,8	99,7	99,6	99,3	99,6	98,5	99,1	99,5
min. - max.	95,5 - 99,6	98,8 - 99,9	95,4 - 99,8	97,7 - 99,7	97,8 - 99,4	98,3 - 99,8	97,3 - 99,7	95,5 - 99,6	97,5 - 99,6

Tabuľka 1.9: Hlásená zaočkovanosť MCV1 na okresnej úrovni, SR, administratívne kontroly očkovania 2003-2016, MCV1 – ročníky narodenia 1999-2014. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

rok kontroly	ročník narodenia	Zaočkovanosť											
		100%		98,0 - 99,9		95,0 - 97,9		90,0 - 94,9		< 90,0		spolu	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
2003	1999	23	29,1	53	67,1	3	3,8	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2004	2000	27	34,2	52	65,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2005	2001	27	34,2	51	64,6	1	1,3	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2006	2002	22	27,8	54	68,4	3	3,8	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2007	2003	26	33,3	52	66,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	78	100,0
2007	2004	24	30,4	51	64,6	3	3,8	1	1,3	0	0,0	79	100,0
2008	2005	23	29,1	55	69,6	1	1,3	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2009	2006	25	31,6	52	65,8	2	2,5	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2010	2007	21	26,6	58	73,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2011	2008	10	12,7	61	77,2	8	10,1	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2012	2009	8	10,1	61	77,2	9	11,4	0	0,0	1	1,3	79	100,0
2013	2010	3	3,8	59	74,7	11	13,9	6	7,6	0	0,0	79	100,0
2014	2011	5	6,3	30	38,0	34	43,0	10	12,7	0	0,0	79	100,0
2016	2012	0	0,0	23	29,1	24	30,4	31	39,2	1	1,3	79	100,0
2016	2013	0	0,0	10	12,7	35	44,3	30	38,0	4	5,1	79	100,0
2016	2014	0	0,0	9	11,4	32	40,5	32	40,5	6	7,6	79	100,0

– Tab. 1.9, 1.10 a Obr. 1.9.

Veľmi závažným je každoročný nárast počtu okresov so zaočkovanosťou v rozmedzí 90,0 – 94,9% a hlavne pokles pod 90%.

Súčasným problémom na Slovensku je nedostatočná zaočkovanosť detskej populácie MCV1, a to najmä v ročníkoch narodenia 2010, 2011, 2012, 2013 a 2014 (tento ročník podlieha kontrole aj v roku 2017). I keď priemerná zaočkovanosť

MCV2 v ročníkoch narodenia 2003 a 2004 je nad hranicou 95% (97,7%; 97,6%), časť okresov má priemernú zaočkovanosť v rozmedzí 90,0 až 94,9% (30 až 38,0%; 32 až 40,5%) a pod 90,0% (1 až 1,3%; 1 až 1,3%). Nárast počtu okresov so zaočkovanosťou v rozmedzí 95,0 až 97,9% pozorujeme v kohortách 2010 až 2014 (MCV1), ale i 2003 až 2004.

Tabuľka 1.10: Hlásená zaočkovanosť MCV2 na okresnej úrovni, SR, administratívne kontroly očkovania 2003-2016, MCV2 – ročníky narodenia 1990-2004 Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

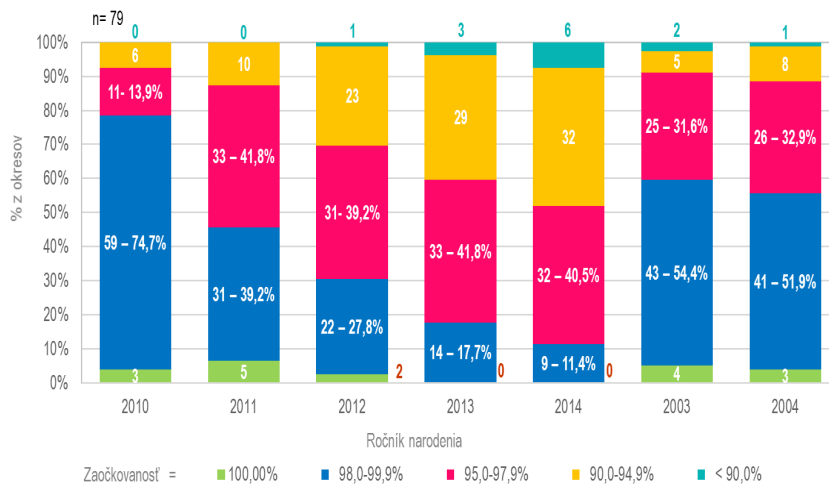
rok kontroly	ročník narodenia	Zaočkovanosť											
		100%		98,0 - 99,9		95,0 - 97,9		90,0 - 94,9		< 90,0		spolu	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
2003	1990	18	22,8	59	74,7	2	1,6	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2004	1991	21	26,6	56	70,9	2	1,6	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2005	1992	22	27,8	54	68,4	3	2,4	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2006	1993	17	21,5	59	74,7	3	2,4	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2006	1994	12	15,2	52	65,8	12	9,5	3	3,8	0	0,0	79	100,0
2007	1995	10	12,7	57	72,2	10	7,9	0	0,0	2	2,5	79	100,0
2008	1996	14	17,7	63	79,7	2	1,6	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2009	1997	15	19,0	59	74,7	5	4,0	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2010	1998	12	15,2	63	79,7	4	3,2	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2011	1999	17	21,5	57	72,2	5	4,0	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2012	2000	13	16,5	59	74,7	7	5,5	0	0,0	0	0,0	79	100,0
2013	2001	5	6,3	61	77,2	12	9,5	1	1,3	0	0,0	79	100,0
2014	2002	3	3,8	56	70,9	15	11,9	5	6,3	0	0,0	79	100,0
2015	2003	4	5,1	44	55,7	24	19,0	6	7,6	1	1,3	79	100,0
2016	2004	3	3,8	43	54,4	23	18,2	9	11,4	1	1,3	79	100,0

Nedostatky v dostatočnej imunite proti osýpkam pozorujeme aj u dospelých. Posledná imunologická kontrola očkovania (imunologický prehľad) na Slovensku bola realizovaná v roku 2002 [151]. Výsledky analýzy tejto séroprevalenčnej štúdie sme porovnali s výsledkami imunologického prehľadu realizovaného v Českej republike v roku 2013 a publikovanými údajmi [155, 154, 151, 11, 146].

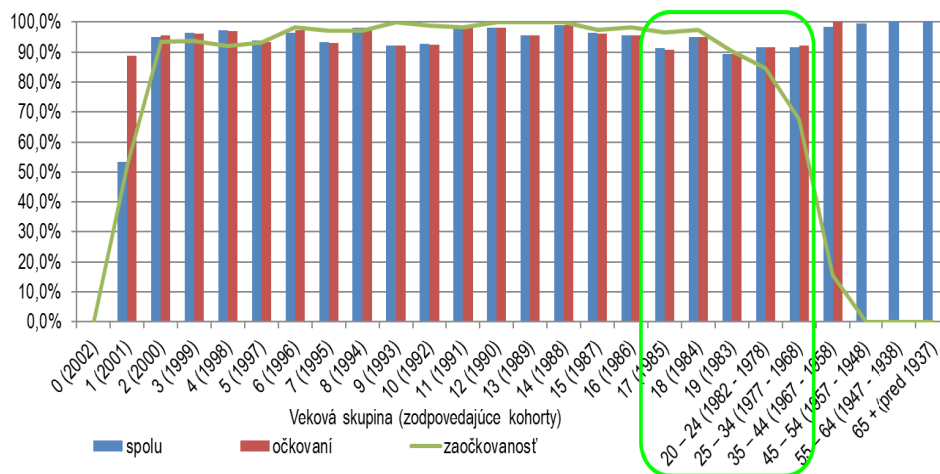
Proporcija pozitívnych bola najnižšia u očkovanej populácie 17 až 19 ročných a vo vekových skupinách 20-24 a 25-44, ktorí sa narodili v rokoch 1968 až 1985 – Obr. 1.10. Výsledky imunologického prehľadu podľa štandardných vekových skupín sú znázornené na Obr. 1.11. V tabuľke pod týmto obrázkom uvádzame aj súčasný vek osôb s nízkou pozitivitou protilátok.

Dnes nemáme k dispozícii výsledky nových imunologických prehľadov na Slovensku. Skúsili sme porovnať naše kontrolované ročníky narodenia 1968 až 1985 v roku 2002 s výsledkami z imunologickej kontroly v Českej republike z roku 2013 – Obr. 1.12.

Porovnanie ročníkov narodenia a vekových skupín poukázalo na to, že v oboch prípadoch (IP SR 2002, IP ČR 2013) najnižšia pozitivita bola zaznamenaná vo vekových skupinách 30 až 44 ročných. Nezískali sme jednoznačný výsledok sérologicky potvrdený. Predpokladáme, že vzhľadom na spoločný postup v rámci očkovacích stratégií v bývalom Československu, situácia v imunite proti osýpkam je v tejto populácii rovnaká.

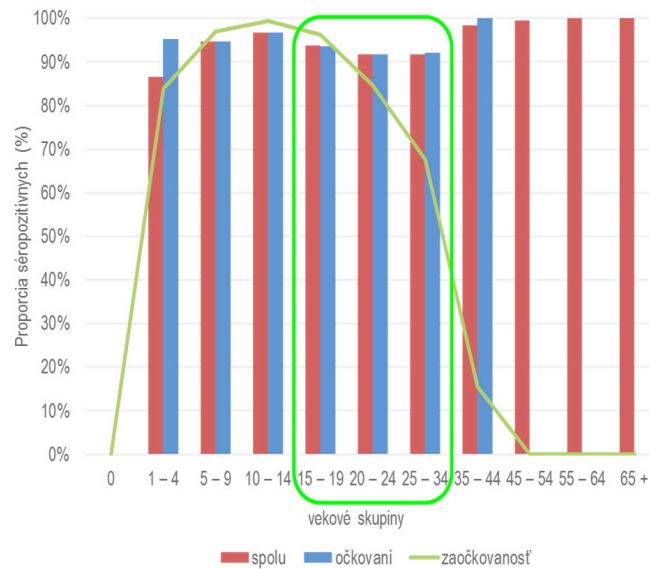


Obr. 1.9: Zaočkovanosť proti osýpkam – MCV1 a MCV2, SR, porovnanie okresov (kontrola 2015, 2016). Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.



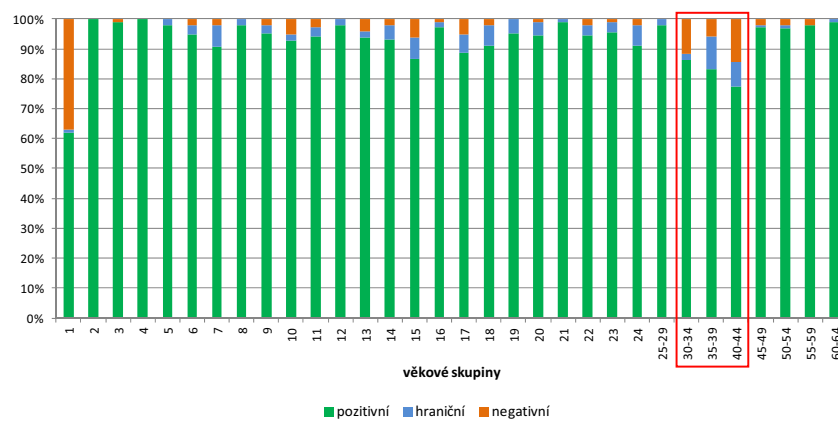
Veková skupina	Ročník narodenia	Očkovaní						Neočkovaní					
		počet		pozitívnych		negatívnych		počet		pozitívnych		negatívnych	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
17	1985	110	96	100	91	10	9	4	4	100	0	0	
18	1984	119	98	113	95	6	5	3	3	100	0	0	
19	1983	76	90	68	89	8	10	8	7	88	1	12	
20 - 24	1982 - 1978	205	85	188	92	17	8	37	34	92	3	8	
25 - 34	1977 - 1968	294	68	271	92	23	8	141	128	91	13	9	

Obr. 1.10: Imunologický prehľad, SR 2002, osýpky. Proporcia pozitívnych a negatívnych podľa veku očkovaných. Zdroj: [151] – vlastné spracovanie.



Ročník narodenia	Vek v rokoch v roku 2002	Vek v rokoch v roku 2017
1985	17	32
1984	18	33
1983	19	34
1982 - 1978	20 - 24	35 - 39
1977 - 1968	25 - 34	40 - 44 (49)

Obr. 1.11: Výsledky imunologického prehľadu SR, 2002, osýpky, proporcia pozitívnych a negatívnych podľa vekových skupín u očkovaných. Zdroj: [151] – vlastné spracovanie.



Obr. 1.12: Osýpky – podiel pozitívnych, hraničných a negatívnych výsledkov vyšetrenia protilátok proti vírusu osýpok, IP ČR, rok 2013. Zdroj: [11].

Na základe administratívnych kontrol zaočkovanosti v SR, porovnaní IP SR 2002 a IP ČR 2013, ako aj literárnych údajov sme sa pokúsili definovať najrizikovejšie skupiny populácie na Slovensku z hľadiska imunity voči osýpkam – Tab. 1.11.

Zistenie poklesu zaočkovanosti detí, ktorá je postupne z roka na rok nižšia, predstavuje veľké riziko pre šírenie pôvodcu nákazy v nedostatočne imúnnej populácii. Rizikovou populáciou pre vznik osýpok sú najmä neočkované deti. Niektoré ešte neboli očkované, lebo sú príliš mladé, ostatné mali menej alebo viac závažné dôvody: do úvahy prichádzajú zdravotné kontraindikácie, či už to je oslabený imunitný systém (podávanie chemoterapie alebo vysoké dávky steroidov), neúplné očkovanie bez aplikácie druhej dávky, alebo imunokompromitované deti (aj keď pred tým dostali MMR). Špecifickým dôvodom neočkovania je jeho odmietanie rodičmi alebo posun do vyššieho veku.

Z hľadiska vlastného zdravia patria k veľmi rizikovej populácii novorodenci a dojčatá. Predpokladáme, že transplacentárne získané protilátky od matky ich chránia maximálne do 6 mesiacov veku. Preto za najrizikovejšiu skupinu považujeme dojčatá vo veku 7 až 14 mesiacov, nakoľko ešte nemohli byť z hľadiska svojho veku očkované. Veľkým problémom je aj nedostatočná compliance rodičov k očkovaniu proti osýpkam, mnohokrát i nevhodné postoje zdravotníckych pracovníkov (najmä detských lekárov), nevhodná a nedostatočná komunikácia o význame a vplyve očkovania. Najväčším problémom je tak pokles detskej zaočkovanosti MCV1 pod 95% a nedodržiavanie včasnosti očkovania.

Z dospelých medzi rizikovou populáciou môžeme zaradiť vekovú skupinu 30 až 45 (49) ročných. Táto časť populácie narodená v rokoch 1968 až 1985 bola opakovane očkovaná v období rokov 1969 až 1984. V rámci IP SR 2002 a IP ČR 2013 v týchto ročníkoch narodenia u očkovaných jednotlivcov bol zistený nižší podiel s pozitívou protilátok (od 86% v ročníku narodenia 1983 do 95% v ročníku narodenia 1984). Tento stav sa vysvetľuje aplikáciou vakcíny, ktorá nebola stabilná. Podmienkou jej skladovania bolo uloženie pri teplote – 20°C, čo v tom čase nebolo možné zabezpečiť na jednotlivých pediatrických obvodoch. Nová stabilnejšia vakcína (uskladňovaná v chladničke pri teplote 4 až 8°C) bola k dispozícii od polovice osemdesiatych rokov 20. storočia [155, 154, 151, 11, 146].

Súčasná situácia na Slovensku sa zhoršuje. Pokles zaočkovanosti proti osýpkam, rizikové skupiny populácie, antivakcinačné aktivity, imunitné diery (najmä pokles zaočkovanosti Rómov), migranti, možné ubúdanie imunity u dospelých (v súčasnosti snahy o jej objektivizáciu). Ovplyvnením kolektívnej ochrany sa vytvára veľmi vhodné prostredie pre cirkuláciu vírusu osýpok v populácii. Môžu vzniknúť epidémie v kolektíve neočkovaných detí, ale aj u dávnejšie očkovaných dospelých so zníženou hladinou protilátok. Na základe definovaných rizík odporúčame nasledovné opatrenia:

Na úrovni dojčiat a batoliat:

- dodržiavať včasnosť očkovania 1. dávkou medzi 15. až 18. mesiacom veku,
- vo veku 7 až 14 mesiacov:
 - očkovať v prípade rizika osýpok (pri ceste do zahraničia, úzkom kontakte s rizikovou skupinou), táto dávka sa nezapočítava do pravidelného očkovania, je nutné podať vakcínu aj medzi 15. až 18. mesiacom veku,

Tabuľka 1.11: Rozdelenie populácie podľa predpokladanej imunity proti osýpkam – predpoklad (vlastné spracovanie). Zdroje: 1 – [146], 2 – [151], 3 – [11], 4 – [155].

Vek	Vek v rokoch (2002)	Ročník narodenia	Poznámka	Zdroj
0 - 6 mesiacov	x	x	- neočkovaní - imunita na úrovni 30-34 ročných - dosiahnutý vek v každom roč. narodenia	1, 2, 3
7 - 14 mesiacov	x	x	- neočkovaní - bez imunity - dosiahnutý vek v každom roč. narodenia	1, 2, 3
		2014	- 94,5 % MCV1 (kontrola 2016)	4
		2013	- 93,9% MCV1 (kontrola 2016)	4
		2012	- 95,7% MCV1 (kontrola 2016) *	4
		2011	- 96,8% MCV1 (kontrola 2014)	4
		2010	- 98,2% MCV1 (kontrola 2013)	4
		2004	- 97,6% MCV2 (kontrola 2016)	4
		2003	- 97,7% MCV2 (kontrola 2015)	4
32	17	1985	- očkovaní - predpoklad 95% imunita - 91% pozit (IP 2002)	1, 2, 3
33	18	1984	- očkovaní - predpoklad 95% imunita - 91% pozit (IP 2002)	1, 2, 3
34	19	1983	- očkovaní - predpoklad 95% imunita - 91% pozit (IP 2002)	1, 2, 3
35 - 39 rokov	20 - 24	1982 - 1978	- očkovaní - predpoklad 95% imunita - 91% pozit (IP 2002)	1, 2, 3
40 - 49 rokov	25 - 34	1977 - 1968	- očkovaní - predpoklad 95 % imunita - 91% pozit (IP 2002)	1, 2, 3
50 roční a starší	35 +	> 1968	- osoby narodené pred rokom 1969 - predpoklad 97% imunita	1

- očkovať urýchlene v ohnisku nákazy najneskôr do 72 hodín od posledného kontaktu, táto dávka sa nezapočítava do pravidelného očkovania, je nutné podať vakcínu medzi 15. až 18. mesiacom veku.

Na úrovni detí predškolského veku:

- zvýšiť zaočkovanosť MCV1 v ročníkoch narodenia 2010 až 2014,
- aplikovať MCV2 už v 6. roku života pred nástupom do školy pre posilnenie kolektívnej ochrany (využiť zvýšenie účinnosti z 95% po MCV1 na 99% po MCV2). Súčasne doočkovať deti s posunom očkovania 1. dávkou, po krátkom intervale aplikovať aj 2. dávku.

Na úrovni detí školského veku:

- zvýšiť zaočkovanosť MCV1 u školákov najmä v ročníkoch narodenia 2010 a 2011,
- presunúť aplikáciu MCV2 do nižšieho veku najmä v ročníkoch narodenia 2010 a 2011.

Na úrovni dospelých:

- pokračovať v očkovaní neimúnnych/nedostatočne imúnnych (ročníky narodenia 1969 až 1985) alebo len 1 dávkou očkovaných zdravotníckych pracovníkov,
- očkovať neimúnnych/nedostatočne imúnnych (ročníky narodenia 1969 až 1985) alebo len 1 dávkou očkovaných v rizikových situáciách,
- očkovať neimúnnych/nedostatočne imúnnych (ročníky narodenia 1969 až 1985) alebo len 1 dávkou očkovaných v ohnisku nákazy.

Najúčinnším opatrením by bol nástup kompletne očkovaných detí do školského zariadenia.

1.6 Prehľad hlásenej zaočkovanosti po okresoch a krajoch Slovenskej republiky

V tejto časti uvádzame prehľad hlásenej zaočkovanosti MCV1 a MCV2 po okresoch a krajoch Slovenskej republiky v období rokov 2003 až 2016 (pozri Tab. 1.12, 1.13).

Tabuľka 1.12: Hlásená zaočkovanosť MCV1 na okresnej úrovni, SR, administratívne kontroly očkovania 2003-2016, MCV1 – ročníky narodenia 1999-2014. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

Bratislavský kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Bratislava I.	100,0	99,7	99,3	99,0	100,0	98,0	99,8	99,4	99,2	97,9	96,6	94,5	90,3	91,4	91,9	94,0
Bratislava II.	99,9	99,9	100,0	100,0	99,9	99,9	99,7	100,0	99,7	99,3	99,2	95,0	91,2	92,6	94,0	93,5
Bratislava III.	99,2	98,9	98,6	99,5	99,6	99,5	99,0	99,5	98,3	97,2	97,6	93,9	91,6	90,9	89,3	91,3
Bratislava IV.	99,9	99,1	99,7	99,7	99,9	99,5	99,8	99,5	99,7	98,5	96,9	95,9	94,0	92,2	92,6	92,3
Bratislava V.	99,3	99,2	99,4	98,7	99,6	99,4	99,2	99,1	98,8	98,7	97,1	94,9	93,0	92,3	92,1	90,9
Malacký	99,5	100,0	99,7	99,3	100,0	99,4	99,5	99,8	100,0	99,7	99,3	98,7	97,4	95,7	95,1	93,3
Pezinok	100,0	100,0	100,0	99,8	99,8	100,0	100,0	99,8	100,0	99,4	99,4	98,6	95,5	96,4	95,0	97,8
Senec	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	100,0	100,0	99,8	99,6	99,0	96,8	93,1	93,3	92,6	92,6
Priemer	99,7	99,5	99,6	99,5	99,8	99,4	99,6	99,6	99,4	98,8	98,1	95,8	93,2	92,9	92,8	92,9

Trnavský kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Galanta	99,8	100,0	100,0	99,9	99,6	99,6	99,4	99,8	100,0	99,5	99,9	99,2	98,3	96,7	96,3	93,8
Hlohovec	100,0	99,8	99,8	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	99,5	98,6	98,3	94,8	97,3
Piešťany	100,0	100,0	100,0	99,8	99,8	100,0	99,8	100,0	99,5	99,7	99,2	98,3	95,0	96,7	93,8	93,3
Senica	99,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	100,0	99,8	99,8	99,8	99,1	97,8	97,2	96,7	97,0
Skalica	99,8	99,8	99,8	100,0	100,0	99,8	100,0	100,0	100,0	99,1	100,0	99,8	98,7	97,3	95,1	95,7
Trnava	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9	99,9	99,7	99,7	99,7	99,7	98,8	98,4	97,4	94,7	95,5	96,5
Priemer	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,9	99,7	99,9	99,8	99,7	99,4	99,0	97,8	96,7	96,0	96,0

Nitriansky kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Komárno	99,8	100,0	100,0	99,7	100,0	99,7	99,5	99,5	100,0	99,6	99,8	99,4	99,3	98,6	98,0	99,3
Levice	99,9	99,9	100,0	99,9	99,6	99,8	99,9	99,8	99,7	100,0	98,6	99,0	97,0	94,6	95,8	95,9
Nitra	99,9	100,0	99,8	96,2	99,8	99,7	99,7	99,9	99,8	99,5	99,1	99,0	95,6	93,3	93,9	95,0
Nové Zámky	99,9	99,6	99,8	99,8	99,7	99,5	99,4	99,2	99,6	99,5	99,3	99,3	97,9	96,9	96,8	95,3
Šaľa	100,0	99,8	100,0	100,0	99,8	99,0	100,0	100,0	100,0	99,4	99,6	97,8	98,1	97,6	97,6	96,3
Topoľčany	100,0	99,8	99,8	99,8	100,0	100,0	100,0	100,0	99,7	99,8	99,6	98,6	97,2	95,8	96,3	97,0
Zlaté Moravce	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,7	100,0	99,1	99,0	99,1	98,5	98,2	96,2	95,2
Priemer	99,9	99,9	99,9	99,8	99,8	99,7	99,7	99,7	99,8	99,6	99,2	99,0	97,3	95,8	96,0	96,1

Trenčiansky kraj

Kontrola v roku kontrolovaný ročník narodenia	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Bánovce nad Bebravou	99,5	99,4	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0	99,4	99,7	100,0	100,0	99,7	99,7	97,5	98,0	96,9
Ilava	99,8	99,6	99,8	99,8	99,2	99,8	99,8	99,0	99,6	98,6	98,5	99,0	97,7	95,5	95,6	95,7
Myjava	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,5	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,1	95,7	96,8	90,7	83,9
Nové Mesto nad Váhom	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	100,0	99,8	99,8	99,6	97,6	97,3	96,8	93,1	92,0	93,7
Partizánske	100,0	99,7	99,2	100,0	99,4	100,0	99,2	100,0	99,0	99,5	99,1	98,6	96,4	93,5	93,7	92,1
Považská Bystrica	99,8	99,7	99,8	99,2	99,8	100,0	99,6	100,0	100,0	99,1	99,5	97,1	93,6	92,4	94,0	90,5
Prievidza	99,4	99,3	99,6	99,7	99,4	99,1	99,3	99,5	99,5	98,5	98,2	97,7	95,8	92,5	90,9	87,9
Púchov	100,0	99,8	100,0	99,5	99,5	99,7	99,8	99,0	100,0	100,0	99,5	99,8	99,1	96,2	94,4	94,1
Trenčín	99,9	99,8	99,8	99,7	99,5	99,8	99,5	99,5	99,9	99,4	98,6	98,4	95,7	94,5	94,5	93,7
Priemer	99,7	99,6	99,4	99,2	99,6	99,7	99,6	99,5	99,7	99,2	98,7	98,2	96,4	94,2	93,6	92,1

Banskobystrický kraj

Kontrola v roku kontrolovaný ročník narodenia	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
B. Bystrica	99,2	99,4	99,5	99,4	99,9	99,8	99,4	99,6	98,5	96,6	98,9	98,0	94,6	92,8	92,6	93,1
B. Štiavnica	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	98,8	100,0	100,0	97,1	92,9	92,1
Brezno	99,2	99,3	99,4	99,6	99,6	99,8	99,3	99,6	100,0	99,6	99,5	99,4	99,4	97,7	97,7	97,6
Detva	100,0	99,6	100,0	100,0	99,6	99,6	100,0	99,1	99,6	99,0	98,8	99,6	98,0	94,7	95,0	89,3
Krupina	99,1	100,0	99,5	100,0	99,2	100,0	100,0	99,5	99,5	99,5	99,5	99,0	97,9	97,6	97,8	97,4
Lučenec	99,5	99,8	99,1	99,9	99,4	98,4	98,7	98,7	99,3	97,5	98,4	98,3	96,4	95,1	95,3	93,7
Poltár	99,4	99,3	98,7	98,9	99,5	99,4	99,5	98,7	98,7	97,9	99,5	98,2	97,8	98,5	97,7	95,9
Revúca	99,8	99,2	99,4	99,1	99,4	98,4	99,3	99,4	99,6	98,8	88,7	99,6	99,3	98,9	98,5	97,0
R. Sobota	99,7	99,6	99,7	99,5	99,7	99,5	99,9	99,0	99,4	99,7	99,4	99,4	99,4	98,9	98,9	97,4
V. Krtíš	99,8	99,3	99,5	99,7	99,7	100,0	99,7	99,9	100,0	100,0	99,5	99,3	99,5	99,1	99,0	98,4
Zvolen	97,9	99,4	99,3	99,2	99,2	99,2	98,7	100,0	98,4	97,1	98,2	94,5	93,0	93,1	88,4	88,4
Žarnovica	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,1	99,6	99,5	98,2	96,4	95,4	93,8	92,6
Žiar nad Hronom	99,6	99,8	100,0	99,7	99,5	100,0	100,0	99,7	99,5	99,2	99,7	98,8	95,9	92,6	94,0	91,3
Priemer	99,3	99,5	99,5	99,6	99,6	99,4	99,4	99,5	99,2	98,8	99,1	98,4	97,1	95,8	95,2	94,2

Žilinský kraj

Kontrola v roku kontrolovaný ročník narodenia	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Bytča	100,0	99,5	100,0	100,0	100,0	100,0	99,4	100,0	100,0	99,7	99,4	99,4	99,3	99,0	96,9	98,7
Čadca	99,4	99,8	99,9	99,9	99,9	100,0	99,6	100,0	99,8	99,9	99,6	99,6	99,5	98,3	97,2	98,8
Dolný Kubín	100,0	99,8	100,0	99,5	100,0	99,8	100,0	100,0	100,0	99,8	99,3	99,8	97,5	94,2	96,5	92,6
Kysucké Nové Mesto	100,0	100,0	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,4	100,0	100,0	98,3	98,1	98,1	98,9
Liptovský Mikuláš	99,6	100,0	99,8	100,0	99,8	99,7	99,7	99,8	99,3	100,0	99,5	99,5	97,0	94,1	94,4	93,2
Martin	99,1	99,6	99,8	99,4	100,0	99,0	99,8	99,9	98,6	99,0	98,0	98,4	96,6	95,7	94,4	93,5
Námestovo	99,8	100,0	100,0	99,9	100,0	99,8	99,9	99,7	99,9	99,9	99,8	99,8	98,5	97,8	98,2	97,2
Ružomberok	100,0	100,0	99,8	100,0	100,0	100,0	100,0	98,9	99,8	99,6	99,7	99,1	98,1	97,2	94,4	94,3
Turčianske Teplice	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,0	100,0	96,6	96,6	93,5
Tvrdošín	99,8	99,8	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	100,0	99,2	99,3	99,0	99,0	95,7	94,5	93,2	89,4
Žilina	99,3	99,6	99,5	99,9	99,9	99,6	100,0	99,9	99,6	99,5	98,9	99,0	97,2	95,4	95,7	94,5
Priemer	99,6	99,8	99,8	99,8	99,9	99,7	99,8	99,8	99,6	99,6	99,2	99,3	97,7	96,2	95,9	95,0

Prešovský kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Bardejov	99,6	100,0	99,3	99,8	99,6	98,7	99,9	100,0	99,6	99,3	100,0	99,6	99,5	99,6	98,5	98,2
Humenné	99,7	99,7	99,8	97,2	99,3	98,8	98,8	98,8	99,0	99,8	99,3	99,6	99,3	97,5	98,1	97,0
Kežmarok	99,9	100,0	99,6	100,0	99,9	99,9	99,7	100,0	99,8	99,6	99,9	99,3	99,5	99,6	99,1	98,2
Levoča	99,8	100,0	100,0	99,3	99,7	99,8	99,7	98,9	99,5	100,0	98,4	98,8	95,6	95,4	93,3	91,3
Medzilaborce	100,0	99	98,1	97,6	91,4	93,7	98,2	95,0	98,0	98,1	100,0	99,1	100,0	100,0	94,8	89,7
Poprad	99,9	100,0	99,1	99,9	99,9	99,5	99,7	99,8	99,1	99,1	99,3	98,4	98,0	97,0	96,3	95,8
Prešov	98,9	98,3	96,7	99,3	98,6	97,8	97,8	97,7	98,1	96,7	97,9	97,8	96,0	95,4	93,8	91,6
Sabinov	99,8	100,0	98,3	99,8	99,5	99,6	98,5	99,7	99,6	98,3	99,2	98,8	98,0	98,3	98,7	95,7
Snina	100,0	99,8	99,7	98,8	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	99,7	99,7	100,0	100,0	99,0	98,4	98,7
Stará Ľubovňa	98,8	98,9	99,4	98,7	99,4	98,8	99,4	99,7	100,0	99,4	99,6	98,7	99,4	99,0	97,2	97,4
Stropkov	99,6	98,9	98,9	100,0	100,0	100,0	99,0	100,0	99,6	98,9	100,0	99,5	98,2	98,0	99,1	97,9
Svidník	100,0	99,3	99,9	99,4	100,0	100,0	99,3	99,7	99,7	100,0	100,0	99,3	100,0	99,7	99,3	97,7
Vranov nad Topľou	97,1	99,4	98,0	99,5	99,2	99,3	99,5	99,4	99,3	98,0	98,4	98,5	96,4	98,1	97,3	95,0
Priemer	99,3	99,4	98,8	99,4	99,3	99	99,1	99,2	99,2	98,7	99,1	98,7	98,0	97,7	96,8	95,4

Košícký kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2007	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Gelnica	99,5	99,5	99,7	100,0	100,0	99,5	100,0	99,8	99,5	99,8	99,3	99,6	99,8	100,0	99,3	97,6
Košice I	99,7	100,0	99,7	99,7	99,9	99,3	99,5	99,6	99,6	98,3	97,8	97,8	96,2	95,1	91,8	92,3
Košice II	99,8	99,1	99	99,2	98,9	97,7	99,1	99,6	98,7	98,7	96,7	94,8	92,3	89,9	88,2	90,0
Košice III	99,1	100,0	100,0	99,7	99,7	99,7	100,0	99,1	99,5	98,0	98,9	98,8	97,2	94,9	93,1	92,1
Košice IV	99,5	99,5	99,6	99,6	99,8	98,9	99,3	99,0	99,8	98,7	99,5	97,3	97,5	95,3	96,1	95,1
Košice okolie	99,6	99,9	99,7	99,8	99,4	99,4	99,4	99,4	99,6	99,3	99,2	98,2	97,6	97,5	97,4	97,8
Michalovce	99,5	99,7	99,4	99,3	99,6	98,9	99,6	99,2	99,3	98,8	98,9	99,3	99,5	98,6	96,7	95,2
Rožňava	99,9	99,9	100,0	99,7	100,0	99,8	99,4	99,7	99,5	99,5	99,7	98,5	99,2	98,9	97,9	98,8
Sobrance	99,6	100,0	99,5	99,5	99,1	99,5	99,1	100,0	100,0	99,0	99,5	99,0	98,5	99,0	97,6	94,8
Spíšská Nová Ves	99,1	98,8	99,5	99,3	99,6	99,8	98,2	99,2	98,8	98,6	98,9	97,4	95,9	93,1	91,9	91,8
Trebišov	97,5	98,8	99,1	99,5	98,9	97,8	98,9	98,7	98,1	97,7	95,5	94,4	96,7	97,3	97,1	95,7
Priemer	99,3	99,4	99,5	99,5	99,5	98,9	99,2	99,3	99,2	98,7	98,3	97,4	97,0	95,9	94,8	94,6

Tabuľka 1.13: Hlásená zaočkovanosť MCV2 na okresnej úrovni, SR, administratívne kontroly očkovania 2003-2016, MCV1 – ročníky narodenia 1990-2014. Zdroj: [155, 154] – vlastné spracovanie.

Bratislavský kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Bratislava I.	97,4	98	97,6	97,2	96,5	95,9	99,7	98,1	96,8	98,2	98,1	95,2	91,5	93,2	93,6
Bratislava II.	99,9	100,0	99,9	100,0	99,7	99,7	100,0	99,8	99,6	99,7	99,6	97,9	97,1	97,4	96,6
Bratislava III.	98,7	98,4	98,2	99,7	97,7	97,5	99,6	98,6	97,9	98,9	95,9	96,0	95,4	94,2	95,2
Bratislava IV.	99,7	99,6	99,8	99,9	98,4	100,0	99,5	99,7	99,6	98,9	97,2	96,4	95,8	95,1	93,7
Bratislava V.	99,4	98,6	99,2	99,5	95,8	99,0	99,1	99,0	99,4	98,9	98,2	97,0	93,6	95,1	94,3
Malacky	99,1	99,0	99,4	99,2	99,0	99,6	99,2	98,7	99,5	99,6	98,3	99,3	97,3	95,1	97,5
Pezinok	100,0	99,7	100,0	99,9	99,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	99,8	98,3	93,1	98,2
Senec	99,9	99,9	99,8	100,0	98,4	88,5	99,8	100,0	99,6	99,6	98,7	99,1	96,3	95,3	94,6
Priemer	99,4	99,3	99,4	99,5	97,9	98,9	99,6	99,3	99,2	99,2	98,3	97,6	95,7	95,8	95,5

Trnavský kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Dunajská Streda	99,9	99,8	99,7	99,9	99,8	99,9	99,8	99,7	99,6	99,9	99,6	99,8	99,7	99,5	99,5
Galanta	99,6	99,8	99,8	99,5	99,6	99,4	99,6	99,3	99,1	99,3	99,0	99,2	98,3	98,7	98,3
Hlohovec	99,8	100,0	100,0	99,8	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	99,6	99,8	99,7	99,7	99,0	99,0
Piešťany	99,7	99,9	99,9	99,5	98,9	99,3	100,0	99,7	99,8	99,5	99,5	99,6	98,7	99,2	97,9
Senica	99,9	99,9	99,9	99,7	99,7	99,8	99,8	100,0	99,8	100,0	100,0	99,6	99,8	99,6	98,6
Skalica	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	99,8	100,0	100,0	99,8	99,7	99,2	99,2	99,0	98,9
Trnava	99,9	99,8	99,8	100,0	99,9	99,8	99,7	99,9	99,4	99,7	99,5	99,2	98,7	98,6	99,1
Priemer	99,8	99,9	99,8	99,8	99,7	99,7	99,8	99,8	99,6	99,7	99,5	99,5	99,1	99,0	98,8

Nitriansky kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Komárno	100,0	99,9	99,7	99,9	99,8	99,7	99,7	99,4	99,9	99,6	99,6	98,8	99,7	99,5	98,9
Levice	99,9	99,7	100,0	99,9	100,0	99,8	99,7	99,8	99,7	99,7	99,3	99,7	99,3	98,9	99,2
Nitra	99,7	99,7	99,6	99,6	99,7	99,4	99,8	99,4	99,2	99,6	99,5	99,0	98,5	97,9	98,1
Nové Zámky	99,7	99,7	99,8	99,5	98,3	99,3	99,8	99,9	99,8	99,8	99,8	99,6	99,3	99,0	98,4
Šaľa	100,0	99,7	100,0	99,7	99,8	99,5	99,6	99,5	99,1	100,0	99,6	99,6	99,5	99,2	99,6
Topoľčany	99,7	98,8	99,3	99,3	98,9	99,8	99,7	99,9	99,7	99,5	99,1	99,5	98,8	99,3	99,1
Zlaté Moravce	99,8	100,0	100,0	100,0	99,6	99,8	100,0	99,7	100,0	99,7	99,7	98,2	98,0	98,4	98,4
Priemer	99,8	99,7	99,7	99,7	99,4	95,4	99,8	99,6	99,6	99,7	99,5	99,4	99,1	98,8	98,7

Trenčiansky kraj

Kontrola v roku kontrolovaný ročník narodenia	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Bánovce nad Bebravou	99,8	99,8	99,8	100,0	99,8	99,5	99,7	99,5	99,2	100,0	100,0	99,4	99,1	99,4	99,7
Ilava	99,8	99,9	99,9	100,0	100,0	99,8	99,8	99,5	99,8	99,6	100,0	99,6	98,9	99,5	99,4
Myjava	100,0	100,0	100,0	99,7	100,0	99,2	97,4	100,0	99,0	100,0	100,0	98,4	96,9	96,0	96,2
Nové Mesto nad Váhom	99,7	99,9	99,5	100,0	99,1	99,7	99,5	99,3	99,5	99,1	98,9	99,6	99,8	97,3	97,0
Partizánske	99,0	99,2	99,2	99,6	98,7	85,6	99,6	100,0	99,8	99,0	98,6	98,0	99,2	98,9	96,4
Považská Bystrica	99,9	99,7	99,8	99,3	97,6	98,2	99,0	99,2	99,4	99,2	98,7	98,4	98,6	96,4	97,1
Prievidza	99,0	99,5	99,5	99,3	98,7	98,8	98,6	99,2	98,5	97,0	98,9	97,5	98,4	96,0	96,6
Púchov	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	99,3	100,0	99,8	99,5	99,8	99,4	98,4
Trenčín	99,8	99,8	99,4	99,6	99,7	99,5	99,4	99,5	99,1	99,2	98,5	98,9	97,2	98,0	98,7
Priemer	99,6	99,7	99,6	99,6	99,2	99,2	99,3	99,5	99,2	98,9	99,1	98,6	98,5	97,7	97,8

Banskobystrický kraj

Kontrola v roku kontrolovaný ročník narodenia	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
B. Bystrica	98,9	99,6	99,4	99,8	95,8	97,5	99,1	97,2	98,5	99,3	98,7	98,4	97,9	94,7	97,3
B. Štiavnica	99,6	100	100	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,2	98,6	99,4	97,6
Brezno	99,7	99,2	100	99,8	99,1	99,7	99,9	99,7	99,8	99,5	100,0	99,8	99,5	99,6	99,1
Detva	100,0	100	100	98,6	98,7	95,6	99,0	97,3	99,0	99,7	99,2	99,6	99,6	99,6	97,4
Krupina	100,0	100,0	100,0	99,3	99,3	99,6	99,2	99,3	100,0	100,0	98,7	100,0	99,5	99,1	99,0
Lučenec	98,9	97,9	98,2	98,6	97,5	99,0	98,1	98,9	99,1	99,1	98,6	98,3	100,0	95,5	95,5
Poltár	100,0	97,9	97,4	97,9	98,6	98,6	96,9	96,6	99,1	100,0	98,9	99,4	93,7	98,3	100
Revúca	99,7	99,6	99,3	98,8	96,2	99,5	99,8	99,8	99,8	99,4	98,8	99,4	98,8	99,4	98,3
R. Sobota	99,9	99,7	99,5	99,6	99,3	97,8	99,4	99,4	98,7	99,2	99,5	98,6	98,5	99,5	98,9
V. Krtíš	99,4	99,5	100,0	99,6	97,5	98,8	99,5	98,9	100,0	100,0	100,0	99,6	100,0	100,0	99,4
Zvolen	98,4	98,2	98,6	97,9	94,9	98,3	99,6	99,0	98,5	98,2	97,4	98,9	97,9	97,0	98,4
Žarnovica	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,7	99,1	98,1	99,0	98,6
Žiar nad Hronom	100,0	99,7	100,0	99,8	99,8	99,8	99,4	100,0	99,5	99,3	98,6	99,2	98,6	96,9	97,2
Priemer	99,4	99,2	99,3	99,3	97,8	98,6	99,3	98,9	99,2	99,3	98,9	99,0	98,7	97,9	97,9

Žilinský kraj

Kontrola v roku kontrolovaný ročník narodenia	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Bytča	100,0	99,8	98,2	100,0	98,6	98,4	100,0	95,5	100,0	100,0	99,7	99,4	99,2	100,0	99,4
Čadca	100,0	100,0	95,9	99,6	98,0	99,8	99,9	99,8	99,7	99,6	99,8	99,6	99,7	99,7	99,6
Dolný Kubín	100,0	100,0	99,5	99,2	99,8	99,8	99,8	99,6	99,5	99,2	99,5	98,8	99,3	97,6	98,5
Kysucké Nové Mesto	99,4	100,0	99,6	99,6	100,0	99,5	100,0	98,9	99,0	99,4	99,4	100,0	98,3	97,6	99,4
Liptovský Mikuláš	99,8	99,6	100,0	99,6	98,4	99,5	99,9	99,5	99,5	99,4	99,4	99,5	97,1	99,3	98,1
Martín	99,2	99,4	99,8	99,4	99,6	99,1	99,5	99,3	98,6	98,7	99,0	99,4	98,5	98,4	95,9
Námestovo	99,8	99,8	99,9	99,8	99,9	100,0	100,0	99,8	99,9	99,9	99,7	100,0	99,7	99,1	99,3
Ružomberok	99,8	99,0	99,7	99,9	99,7	99,7	99,7	99,7	99,8	99,8	99,0	99,8	99,0	99,6	98,2
Turčianske Teplíce	100,0	99,6	100,0	100,0	99,5	98,9	99,4	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6	100,0	99,1	97,3
Tvrdošín	99,7	100,0	100,0	100,0	96,6	100,0	99,8	99,3	100,0	100,0	99,3	100,0	99,3	98,2	99,0
Žilina	99,6	99,6	99,6	99,4	98,6	98,7	99,8	99,6	99,8	99,1	99,3	99,2	98,0	98,4	97,6
Priemer	99,7	99,7	99,2	99,6	98,9	98,8	99,8	99,6	99,6	99,5	99,2	99,5	98,8	98,9	98,3

Prešovský kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Bardejov	99,8	100,0	99,8	99,8	99,8	95,4	99,8	99,8	99,7	99,9	99,1	99,9	99,8	99,9	99,5
Humenné	99,9	99,9	98,6	98,6	93,1	99,0	98,9	99,4	97,6	97,5	97,1	98,8	96,9	96,2	96,3
Kežmarok	99,9	99,8	99,8	99,8	99,8	98,3	100,0	99,6	99,9	99,9	99,8	99,3	99,8	99,9	99,4
Levoča	100,0	100,0	99,8	99,8	99,6	99,8	99,3	99,1	99,8	99,6	96,7	98,4	92,0	92,2	92,5
Medzilaborce	99,4	100,0	98,6	98,6	98,5	96,2	99,2	100,0	98,2	99,2	100,0	99,2	98,5	100,0	100,0
Poprad	99,9	99,8	99,7	99,7	98,7	99,6	99,9	99,6	99,5	99,6	99,0	99,1	98,9	98,2	98,5
Prešov	99,7	99,6	99,2	99,2	97,8	97,7	98,1	97,3	97,3	96,6	97,6	96,4	96,7	94,8	96,0
Sabinov	98,1	100,0	99,5	99,5	99,7	99,6	98,3	99,4	99,4	95,9	98,2	98,5	98,3	97,3	97,4
Snina	100,0	99,8	99,4	99,4	92,2	100,0	99,8	100,0	98,8	99,7	99,7	99,7	98,4	98,8	98,7
Stará Ľubovňa	99,5	99,2	99,5	99,5	99,7	98,1	99,1	98,8	100,0	99,6	99,7	99,1	99,1	97,8	97,7
Stropkov	100,0	99,2	100,0	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0	99,1	100,0	100,0	99,5	99,5	99,5	100,0
Svidník	99,3	99,6	100,0	100,0	100,0	99,3	99,1	99,3	99,6	99,1	100,0	98,8	98,5	99,7	99,3
Vranov nad Topľou	99,6	99,7	99,9	99,9	99,3	99,3	99,6	98,5	99,1	99,0	98,8	98,0	98,3	95,5	96,4
Priemer	99,6	99,7	99,5	99,5	97,8	98,5	99,2	99,0	99,0	98,5	98,6	98,5	98,2	97,3	97,5

Košícký kraj

Kontrola v roku	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2016
kontrolovaný ročník narodenia	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Gelnica	99,5	99,6	100,0	99,8	99,6	99,7	99,8	100,0	99,8	99,3	100,0	99,7	99,7	99,4	98,0
Košice I	99,9	99,1	99,8	99,7	98,6	98,7	98,9	98,7	99,0	98,3	98,5	97,9	97,6	97,5	97,0
Košice II	98,9	99,0	99,1	98,2	97,3	97,9	98,3	99,6	99,9	98,5	99,1	97,6	95,5	95,8	94,2
Košice III	100,0	100,0	100,0	99,2	98,8	98,4	98,9	99,3	98,1	98,1	98,2	96,9	97,0	96,3	93,7
Košice IV	98,9	99,0	98,1	98,7	98,7	98,1	98,4	97,6	98,2	98,2	98,1	96,1	94,6	97,0	94,9
Košice okolie	99,9	99,9	99,7	99,8	99,2	99,3	99,4	99,4	99,7	99,2	99,7	99,1	98,6	98,4	97,3
Michalovce	99,5	99,1	99,0	99,5	98,8	99,5	99,8	99,4	99,8	99,8	99,4	99,6	99,0	97,9	99,0
Rožňava	99,9	100,0	99,9	99,9	100,0	99,7	99,6	99,7	99,6	100,0	99,9	99,7	99,5	99,8	98,5
Sobrance	99,7	100,0	99,7	100,0	100,0	99,2	100,0	99,2	99,6	100,0	100,0	99,1	99,5	100,0	99,5
Spišská Nová Ves	98,4	98,9	99,0	98,1	97,4	97,8	97,1	98,7	97,3	97,6	98,8	96,1	91,4	89,2	87,3
Trebišov	97,0	99,3	99,2	99,2	96,6	99,2	99,4	98,8	98,0	95,1	95,1	94,6	96,4	96,3	96,8
Priemer	99,1	99,3	99,3	99,2	98,4	98,8	98,9	99,1	98,9	98,4	98,5	97,7	96,7	96,4	95,5

Matematické a štatistické modelovanie epidemiologických situácií

Matematická epidemiológia je interdisciplinárny odbor, ktorého cieľom je modelovať alebo predpovedať výskyt ochorení v populácii pomocou matematických metód a nástrojov. Oproti klasickej epidemiológii skúma matematická epidemiológia výskyt ochorení v teoretickej rovine. Matematický model vo všeobecnosti je priblížením reality, pričom miera tohto priblíženia závisí od hĺbky detailu, ktorý z reality do modelu prenášame. Keďže realita býva takmer vždy komplexným javom, v matematických modeloch sa s touto komplexnosťou vysporadúvame pomocou zjednodušujúcich predpokladov. Dôvodom toho je, že postihnúť a opísať všetky najmenšie detaily reality by bolo matematicky extrémne náročné až nemožné. Zjednodušujúce matematické modely majú veľmi veľkú výpoveď o dôležitých kvalitatívnych vlastnostiach správania sa komplexného reálneho modelu. Matematické modely šírenia infekčných ochorení sú preto dôležitým nástrojom na porozumenie toho, ako sa správa dynamický systém šírenia ochorenia a čo je dôvodom tohto správania. Teoretické modely môžu byť doplnené numerickými simuláciami, ilustrujúcimi možnosti priebehu ochorenia v závislosti od hodnôt rôznych parametrov. Numerické výsledky modelov neposkytujú absolútnu predikciu stavu, ale jeho kvalitatívneho správania sa a približnú výpoveď o jeho vlastnostiach. Preto je potrebné rozlišovať medzi reálnou populáciou a reálnym šírením ochorenia v tomto komplexnom systéme a modelovou populáciou so zjednodušujúcimi predpokladmi, vedúcimi k rôznej miere aproximácie reality. Hlavným cieľom matematických modelov je umožniť nahliadnuť do princípov vývoja šírenia ochorenia, a nie poskytnúť absolútne predikcie. Keďže z etických alebo ekonomických dôvodov nie je obvykle možné vykonávať experimenty týkajúce sa šírenia infekčných ochorení, je modelovanie často jediný spôsob, ako odpovedať na výskumné i praktické otázky.

Matematické modely môžu byť veľmi odlišné v závislosti od toho, čo je ich cieľom. Môžu siahať od veľmi jednoduchých „školských“ modelov, ktoré slúžia na pochopenie základných zákonitostí, až ku komplexným modelom zahŕňajúcim rozličné efekty, ktorých úlohou je približne predpovedať budúci vývoj šírenia ochorenia v závislosti od nastavenia parametrov. Detail výstižnosti (presnosti) a

detail prehľadnosti (a tým náročnosti jeho implementovateľnosti) sú vo vzájomnej výmene a je potrebné nájsť vhodnú rovnováhu, ktorá umožní odpovedať na hľadané otázky.

Pod výstižnosťou modelu rozumieme schopnosť modelu reprodukovat' pozorované dáta a spoľahlivo predpovedať dynamiku systému. Výstižnosť sa obvykle zvyšuje s rastúcou komplexnosťou modelu, ako napríklad zahrnutím heterogenity populácie, či detailnejším zohľadnením rôznych relevantných biologických údajov.

Prehľadnosť modelu priamo súvisí s jeho zrozumiteľnosťou. V snahe zahrnúť do modelu čo najviac detailných aspektov komplexného reálneho systému sa rýchlo stráca jeho prehľadnosť, a tým i naša schopnosť systém analyzovať a výsledky správne interpretovať. Preto je potrebné do modelu zahrnúť najpodstatnejšie vplyvy, a tie menej podstatné zanedbať.

Vďaka symbolickému zápisu matematických modelov je relatívne ľahké ich prispôbovať novým skutočnostiam, napríklad novým hodnotám parametrov.

Principiálne nie je možné vytvoriť úplne presný model. Vždy existujú prvky správania sa hostiteľa alebo vlastnosti ochorenia, ktoré sú neznáme alebo nemeasurable. Presný model šírenia infekčného ochorenia by mohol napríklad vyžadovať zahrnutie vplyvu teploty a klímy na prenos, musel by poznať každodenné pohyby a presné interakcie napr. miliónov jednotlivcov v populácii, ich vnímavosť k ochoreniu, zdravotný stav, životné návyky každej osoby, atď. Je očividné, že v takýchto modeloch by mala silný vplyv náhoda, a náhody vieme opisovať opäť iba približnými štatistickými metódami. Preto nikdy nebude možné úplne predpovedať presný priebeh šírenia ochorení, ani to, ktorí ľudia budú infikovaní. Najlepšie, čo nám model môže poskytnúť, je interval spoľahlivosti pre výskyt ochorenia a stanoviť riziko infekcie pre rozličné skupiny ľudí [73].

2.1 Úvod do matematického modelovania dynamických systémov

Matematika je jazyk na vyjadrovanie a dorozumievanie medzi odborníkmi, najmä v prírodných a technických vedách. Matematický model je pretlmočenie, niekedy zjednodušujúce, inokedy zovšeobecňujúce realitu. Modely používajú symbolické označenia premenných a parametrov, čo im dodáva prehľadnosť a flexibilitu. Ako rozumieť takýmto matematickým zápisom modelov, si vysvetlíme v tejto kapitole. Pozrieme sa na pojem prírastku funkcie za časové obdobie, na prechod od prírastku k derivácii, a napokon sa budeme zaoberať myšlienkami stojacimi za vytvorením diferenciálnych rovníc, opisujúcich vývoj dynamického systému v čase (napríklad vývoj počtu infekčných osôb v populácii). Tieto pojmy a myšlienky tvoria základ konkrétnych modelov šírenia infekčných ochorení, ktorým sa budeme venovať v ďalších kapitolách.

Prírastok funkcie za časové obdobie

Keď pozorujeme stav nejakého javu (napríklad počtu ľudí) každý deň, vieme si prirodzene predstaviť, čo sa myslí pod pojmom prírastok: ak v dni t je počet ľudí $N(t)$ a v ďalšom dni je ľudí už iný počet $N(t+1)$, tak prírastok počtu ľudí za deň

t je prirodzene

$$N(t + 1) - N(t).$$

Prírastky však nemusíme merať iba každý deň, ale aj častejšie (napríklad každú hodinu, minútu, sekundu, tisícinu sekundy, atď.) alebo menej často (raz za týždeň, mesiac, rok). Takýto všeobecný časový rozdiel sa v matematike zvykne označovať symbolom Δt . Potom prírastok v počte ľudí medzi časmi t a $t + \Delta t$ je

$$N(t + \Delta t) - N(t).$$

V matematických modeloch opisujúcich dynamický vývoj systémov je vždy najprv potrebné zvoliť časovú jednotku, v ktorej budú vyjadrené všetky premenné a parametre. Ak napríklad zvolíme časovú jednotku jeden deň a prírastky počítame každú hodinu (čiže $\Delta t = 1/24$, jedna dvadsaťštvrtina dňa), tak potrebujeme vyššie uvedený vzorec pre prírastok prepočítať na 1 deň. Ak za jednu hodinu je prírastok v počte ľudí $N(t + \Delta t) - N(t)$, tak za jeden deň bude prírastok

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t},$$

pretože hodinový prírastok potrebujeme vynásobiť počtom hodín 24, čiže hodnotou $1/\Delta t$, aby sme dostali denný prírastok.

Okrem *absolútneho* (skutočného, fyzického) počtu ľudí nás môže niekedy zaujímať prírastok, vyjadrený ako percento pôvodnej hodnoty. Takémuto prírastku hovoríme *relatívny*. Za čas Δt je jeho hodnota vyjadrená ako absolútny prírastok vydelený pôvodnou hodnotou, čiže

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{N(t)}.$$

Ak je tento relatívny prírastok napríklad za jednu hodinu, môžeme ho opäť prepočítať na denný relatívny prírastok tým, že ho prenásobíme číslom $1/\Delta t = 24$:

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{N(t)} \frac{1}{\Delta t}.$$

Povedzme, že hodnotu takéhoto prírastku označíme gréckym písmenom π . Môžeme teda napísať

$$\pi = \frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{N(t)} \frac{1}{\Delta t}.$$

Prenásobením pravej aj ľavej strany tejto rovnosti členom (číslom) $N(t)$ dostaneme

$$\pi N(t) = \frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t}. \quad (2.1)$$

Tento výraz tvorí základ pojmu *derivácia* funkcie N v čase t , k vysvetleniu ktorého teraz pristúpime.

Limita prírastku a derivácia funkcie v čase

V predchádzajúcej časti sme sa pozreli na absolútny a relatívny prírastok funkcie za časové obdobie Δt . Veľkosť Δt pritom mohla byť napríklad jeden deň, jedna

hodina alebo akýkoľvek iný časový horizont. Keď sa budeme pozerat' na prírastok funkcie (napr. počtu ľudí) za veľmi malý časový úsek, napr. tisícinu sekundy, milióntinu sekundy, atď., dostávame sa k pojmu *limita* prírastku. Limita prírastku

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t} \quad (2.2)$$

je číslo, ku ktorému sa blíži hodnota uvedeného zlomku, ak veľkosť intervalu Δt bude nekonečne malá. Bude to teda taká hodnota, ku ktorej sa bude blížiť uvedený zlomok, ak budeme za Δt brať jednu tisícinu sekundy, desaťtisícinu, stotisícinu, milióntinu, atď. Budeme teda počítat' prírastok v počte ľudí medzi dvoma veľmi blízkymi časovými okamihmi. Toto sa v matematike označuje symbolom $\Delta t \rightarrow 0$ a slovné sa vyjadruje ako „delta t sa blíži k nule“. V takomto prípade sa teda hodnota zlomku na pravej strane vzorca (2.1) resp. (2.2) môže blížiť k nejakému ustálenému stavu, ktorý sa nazýva *limita* uvedeného zlomku v čase t (pretože keď je Δt nekonečne malé, tak časový okamih $t + \Delta t$ sa takmer zhoduje s časovým okamihom t) a označuje sa symbolom

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t}. \quad (2.3)$$

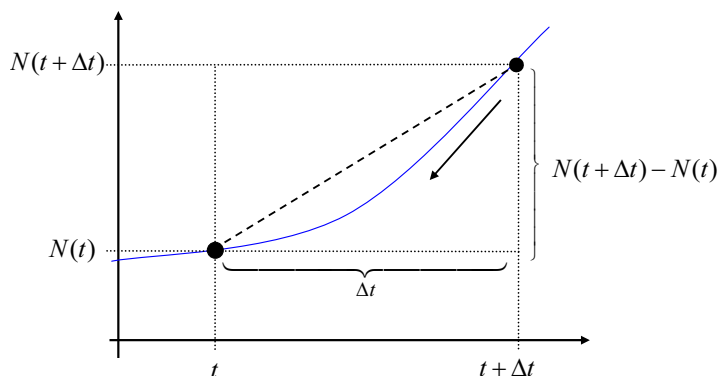
Limitu môžeme počítat' z rôznych funkcií, avšak limita zo zlomku (2.3) má špeciálny význam aj meno. Nazýva sa *derivácia* funkcie N v bode t , označuje sa symbolom

$$N'(t) \text{ alebo } \frac{dN(t)}{dt}$$

a jej význam si vysvetlíme na Obr. 2.1. Sú na ňom znázornené dva body: bod so súradnicami $[t, N(t)]$ a bod so súradnicami $[t + \Delta t, N(t + \Delta t)]$. Príslušné rozdiely v hodnotách funkcie ($N(t + \Delta t) - N(t)$) a v hodnotách času (Δt) sú znázornené pomocou svoriek. Podiel týchto dvoch čísel je zlomok vystupujúci v limite v (2.3). Limita tohto zlomku pre časový rozdiel $\Delta t \rightarrow 0$ znamená, že druhý bod posúvame bližšie k prvému bodu - vieme si pritom predstaviť, ako sa menia hodnoty znázornené vo svorkách, a teda aj hodnota zlomku. Limita hodnoty zlomku je jeho hodnota, ak sme druhý bod posunuli nekonečne blízko k prvému (a teda spojnicou týchto dvoch bodov sa stáva dotyčnicou ku grafu funkcie N).

Pojem derivácie poznáme z každodenného života. Jednoduchým príkladom je auto pohybujúce sa po ceste. Vieme merať jeho polohu (vzhľadom na nejaký zvolený začiatkový bod), rýchlosť, zrýchlenie, a taktiež čas, ktorý uplynul počas jeho pohybu. Poloha auta môže predstavovať funkciu N , ktorú sme používali vyššie: v čase t je poloha auta $N(t)$ kilometrov od zvoleného začiatkového bodu. Keď v nejakom okamihu zmeriame rýchlosť auta, predstavuje to rýchlosť zmeny jeho polohy (teda rozdiel $N(t + \Delta t) - N(t)$) vzhľadom za príslušný uplynutý čas od okamihu t po okamih $t + \Delta t$. Okamžitá rýchlosť auta, ako ju poznáme, je presne limita podielu zmeny polohy auta $N(t + \Delta t) - N(t)$ a rozdielu času Δt , čiže zlomok (2.3). Okamžitá rýchlosť auta je teda deriváciou jeho polohy. Derivácia derivácie, teda derivácia rýchlosti auta (nie jeho polohy), je zase jeho zrýchlenie (rýchlosť, akou sa mení rýchlosť pohybujúceho sa auta).

V prípade infekčných ochorení môže funkcia $N(t)$ predstavovať napríklad počet ľudí v populácii, ktorí sú vnímaví voči danému ochoreniu, alebo infekční či



Obr. 2.1: Grafické zobrazenie pojmu derivácie.

imúnni. V ďalšej podkapitole sa oboznámime s niektorými základnými matematickými modelmi šírenia infekčných chorôb, kde budeme pracovať práve s týmito skupinami obyvateľstva: $S(t)$ bude počet vnímavých osôb v časovom okamihu t , $I(t)$ počet infekčných a $R(t)$ počet imúnnych. Budeme teda už vedieť, že derivácia $\frac{dS(t)}{dt}$ bude označovať zmenu počtu vnímavých ľudí za časovú jednotku (ak si zvolíme časovú jednotku jeden deň, tak to bude zmena počtu vnímavých za jeden deň), čiže

$$\frac{dS(t)}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t}. \quad (2.4)$$

Aby sme mohli takého hodnoty počítať, musíme predpokladať, že nielen čas t plynie spojitě, ale aj počty osôb $S(t)$ vieme počítať v ľubovoľne malých množstvách, napríklad aj na milióntiny človeka. Tak sa môže stať (a bude sa to stávať neustále), že počet vnímavých osôb v týchto modeloch bude desatinné číslo, napríklad $S(t) = 10,58$ človeka. Tomuto sa hovorí, že modely sú spojité. Samozrejme, existuje aj diskretná verzia týchto modelov, v ktorej čas aj počty osôb sú diskretné, „skáču“ po hodnotách (napríklad po jednotkách, nie desatinných číslach). So spojitými modelmi sa v matematike však ľahšie narába, a preto ich často volíme na modelovanie dynamicky sa vyvíjajúcich systémov. Spojité systémy sú teda priblížením reality, priblížením diskretných systémov. Hoci by sa dalo namietat, že pre počty osôb by bolo vhodnejšie používať priamo diskretné systémy, aby sme nemuseli pracovať s polovicami alebo inými dielmi človeka, spojité modely sú výborným priblížením a umožňujú získať rôzne kvalitatívne poznatky o správaní sa študovaného dynamického systému.

Ako vznikajú diferenciálne rovnice

V modeloch šírenia infekčných chorôb budeme používať *diferenciálne rovnice*¹, ktoré budú opisovať zmenu počtu vnímavých, infekčných alebo imúnnych osôb za jednotku času (1 deň). Budú to rovnice, kde na ľavej strane bude výraz derivácie príslušných funkcií počtu osôb a na pravej strane budú výrazy, ktoré vplyvajú

¹Názov „diferenciálne“ pochádza zo slova rozdiel, diferencia.

na zmenu počtu týchto osôb. Jednoduchým príkladom takejto diferenciálnej rovnice môže byť

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu N(t), \quad (2.5)$$

kde $N(t)$ predstavuje počet osôb v uvažovanej populácii v čase t . Aby sme tejto rovnici porozumeli, pozrieme sa na ňu v diskretnom tvare. Deriváciu na ľavej strane vieme približne nahradiť zlomkom ako v (2.2), čiže diskretná verzia uvedenej (spojitej) diferenciálnej rovnice je (diskretná) *diferenčná* rovnica

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t} = \mu N(t).$$

Po prenasobení oboch strán výrazom Δt môžeme túto rovnosť vyjadriť tiež ako

$$N(t + \Delta t) - N(t) = \mu N(t) \Delta t,$$

a následným presunutím člena $N(t)$ z ľavej na pravú stranu ako

$$N(t + \Delta t) = N(t) + \mu N(t) \Delta t. \quad (2.6)$$

Z tejto rovnice sa dá ľahko vyčítať, čo sa vo vývoji funkcie počtu osôb $N(t)$ deje. Predstavme si, že parameter μ označuje mieru pôrodnosti, čiže podiel počtu živonarodených detí a veľkosti populácie: napríklad, ak veľkosť populácie je tisíc obyvateľov a narodí sa 20 detí, tak miera pôrodnosti je $\mu = 20/1000 = 0,02$, čiže dve percentá. Opačne, ak je známa miera pôrodnosti na úrovni $\mu = 0,02$ a aktuálna veľkosť populácie je napríklad päť miliónov ($N(t) = 5000000$), tak priemerný počet narodených detí za jednotku času je $\mu N(t) = 0,02 \times 5000000 = 100000$, čiže za jednotku času sa narodí stotisíc detí. To znamená, že výraz $\mu N(t)$ na pravej strane rovnice predstavuje počet narodených detí v čase t (avšak normovaný na jednotku času), ak aktuálna veľkosť populácie bola $N(t)$. Ak máme za jednotku času zvolený časový úsek 1 deň a vo vyššie uvedenej diferencnej rovnici nás zaujíma počet ľudí každého pol dňa, čiže $\Delta t = 0,5$ dňa, tak počet narodených detí za pol dňa je $\mu N(t) \Delta t$. Teraz už teda rozumieme, že posledný výraz v rovnici (2.6) predstavuje počet novonarodených detí v čase od t po $t + \Delta t$ v populácii o veľkosti $N(t)$.

Slovne rovnicu (2.6) vieme teda prečítať takto: počet osôb v čase $t + \Delta t$ (výraz na ľavej strane, $N(t + \Delta t)$) sa rovná počtu osôb, ktoré boli v čase t (člen $N(t)$ na pravej strane rovnice), plus počet novonarodených detí za časové obdobie od t po $t + \Delta t$. Ak sa budeme na počet ľudí v skúmanej skupine pozerat' nie každý deň, pol dňa či každú hodinu alebo minútu, ale v nekonečne krátkych časových intervaloch (spojito), tak z takejto prirodzenej diferencnej rovnice (2.6) sa stane diferenciálna rovnica (2.5).

Aby bola diferencná či diferenciálna rovnica „dobrá“, je potrebné, aby na pravej strane takejto rovnice boli zahrnuté všetky objekty alebo javy, ktoré vplývajú na zmenu skúmanej funkcie. V prípade veľkosti populácie N to môže byť nielen pôrodnosť, ale i úmrtnosť alebo prechody osôb medzi skúmanou populáciou a inými populáciami. S týmto sa budeme stretávať pri modeloch typu SIR, v ktorých, ako sme už spomenuli vyššie, bude $S(t)$ predstavovať počet vnímavých osôb v časovom okamihu t , $I(t)$ počet infekčných a $R(t)$ počet imúnnych. Populácia (napríklad obyvateľstvo Slovenska) je v týchto modeloch rozdelená do

týchto troch skupín (S, I, R) a vývoj počtu osôb v jednej skupine môže závisieť od vývoja počtu ľudí v druhej skupine. Napríklad, ak sa osoba zo skupiny vnímavých na ochorenie (teda zo skupiny S) nakazí, tak pri budovaní diferenciálnych (alebo diferencných) rovníc jednak týchto ľudí odoberieme zo skupiny S , a jednak ich pridáme do skupiny I . Vo veľmi zjednodušenom ilustračnom príklade to môžeme formulovať nasledovne:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -bS(t) + \mu S(t) - \nu S(t) \quad (2.7)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = bS(t) - \gamma I(t) - \nu I(t), \quad (2.8)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \nu R(t), \quad (2.9)$$

kde b je podiel obyvateľstva, ktoré sa nakazí za jednotku času (napríklad $b = 0,01$ by znamenalo, že za jednotku času sa nakazí jedno percento zo subpopulácie vnímavých o veľkosti $S(t)$, čiže jedno percento z počtu $S(t)$ ľudí v čase t ; počet novonakazených za jednotku času by v tomto prípade teda bol $bS(t)$). Toto množstvo ľudí sme odobrili zo skupiny vnímavých (teda z rovnice pre zmenu funkcie S) a pridali sme ho do skupiny infekčných (teda do rovnice pre zmenu funkcie I). Do skupiny vnímavých sme pridali ešte novonarodené deti v počte $\mu S(t)$ a odobrili sme počet zomrelých $\nu S(t)$. Podobne v rovnici pre zmenu počtu infekčných sme zahrnuli počet novoinfikovaných osôb vyjadrený členom $bS(t)$, odpočítali počet vyzdravených ako podiel γ z počtu infekčných (výraz $-\gamma I(t)$), a tiež sme odobrili zomrelých infekčných (výraz $-\nu I(t)$). Napokon v rovnici pre zmenu počtu imúnnych R sme pridali počet vyzdravených (výraz $\gamma I(t)$, ktorý sme odobrili zo skupiny infekčných) a odobrili počet zomrelých osôb v rámci tejto skupiny imúnnych, čiže $-\nu R(t)$. Označenie skupín $S - I - R$ pochádza z anglických slov Susceptible-Infected-Recovered.

Vidíme teda, že diskrétné diferencné ako aj spojité diferenciálne rovnice sú jednoducho bilančné rovnice, ktoré zostavujeme podľa prirodzených zákonitostí fungovania uvažovaného dynamického systému.

Teraz už môžeme pristúpiť k niektorým konkrétnym matematickým modelom šírenia infekčných chorôb, ktorých zložitost' sa môže medzi jednotlivými modelmi navzájom odlišovať v závislosti od miery detailu, s ktorou pristupujeme k budovaniu pravej strany diferenciálnych rovníc (teda od miery, s akou sa snažíme priblížiť realite). Matematické modely často nereflektujú realitu v jej najjemnejších detailoch, ale ju približujú vo vhodnej miere a v miere dostatočnej na to, aby sa z modelu dali spraviť kvalitatívne a niekedy i kvantitatívne závery. Úplné vystihnutie reality je totiž často nemožné - pri modelovaní vývoja skupiny subpopulácií (napr. populácia vnímavých, populácia infekčných a populácia imúnnych, populácie jednotlivých miest a obcí na Slovensku, či všetkých vekových skupín) treba totiž brať do úvahy špecifiká každej uvažovanej subpopulácie a interakcie medzi nimi. Práve tento aspekt modelovania je obtiažny, nakoľko je prakticky nemožné zisťovať presný detailný pohyb a interakciu obyvateľstva v takto veľmi rozdrobených subpopuláciách. Aby bol model prehľadný a mohol poskytnúť užitočné informácie, používajú sa väčšie skupiny subpopulácií (v rôznej miere priblíženia realite to môže byť napríklad jedna populácia za celé Slovensko alebo 8 subpopulácií podľa krajov, resp. jedna celá populácia vzhľadom na vek alebo niekoľko subpopulácií vymedzených vekových skupín).

2.2 Typy modelov

Každé infekčné ochorenie a populácia majú svoje špecifiká. Rovnako i hĺbka uvažovanej reality môže byť v rôznych modeloch rôzna. Ako sme už spomenuli, v niektorých prípadoch môžeme k populácii a k regiónu pristupovať ako k celku, v iných prípadoch ich môžeme rozdeliť na menšie časti, napríklad skupiny vekových kategórií alebo na jednotlivé subregióny.

V modeli sa môžeme ďalej zaujímať o krátky časový úsek (jeden rok alebo menej) alebo o dlhší časový úsek (viac rokov). Pri krátkych časových úsekoch obvykle môžeme zanedbať aspekty, ako sú migrácia, pôrodnosť a prirodzená úmrtnosť, pretože sa dá predpokladať, že ich vplyv na vývoj infekčného stavu populácie je v takom krátkom časovom horizonte zanedbateľný. V tomto prípade hovoríme o takzvaných uzavretých modeloch, lebo z celkovej populácie žiadne osoby neubúdajú, ani do nej nepribúdajú, iba sa mení ich imunologický status. Ide teda o uzavretú populáciu. V prípade dlhšieho sledovaného časového obdobia môže byť vhodnejšie uvedené javy ako migráciu, pôrodnosť a prirodzenú úmrtnosť do modelu zahrnúť, nakoľko ich vplyv na vývoj veľkosti a zloženia populácie už je väčší. Vtedy ide o tzv. otvorené modely a otvorenú populáciu. Voľba uzavretého alebo otvoreného typu modelu závisí od povahy ochorenia a cieľa, ktorý modelovaním sledujeme. Napríklad pri modelovaní šírenia osýpok s ohľadom na vývoj zaočkovanosti populácie môže byť vhodné zvoliť otvorený model s dlhším časovým úsekom, pri modelovaní šírenia chrípky je vhodnejší uzavretý model s kratším časovým úsekom, nakoľko vírus sa z roka na rok mení.

Z pohľadu členenia populácie môžu modely pristupovať ku každému jednotlivcovi osobitne alebo v skupinách (napríklad podľa veku alebo regiónu). V prvom prípade hovoríme o tzv. individuálnych modeloch a tieto môžu nadobudnúť obrovskú zložitosť. Museli by sme poznať vlastnosti každého jednotlivca a jeho návyky, ktoré sú podstatné pre opis šírenia ochorenia (napríklad koľko má každý človek z niekoľkomiliónovej populácie denne kontaktov, ako sa pohybuje v zmysle migrácie za prácou, aký je stav jeho imunity, atď.). V druhom prípade ide o skupinové modely, v ktorých v rámci populácie rozlišujeme iba väčšie skupiny ľudí. Príkladom takéhoto členenia populácie môže byť napríklad skupina vnímavých, skupina infekčných, skupina imúnnych, pričom každá z nich môže byť navyše ešte členená podľa regiónu alebo podľa vekovej štruktúry. Práve takéto modely sú pre opis šírenia infekčných ochorení najpoužívanejšie.

Z pohľadu predpokladov a parametrov modelu môžeme ďalej rozlišovať deterministické a stochastické modely. Pri tých prvých sú hodnoty parametrov pevne dané a nepodliehajú žiadnej náhodnosti. Ochorenie sa podľa nich šíri podľa pevne daných pravidiel a jeho vývoj sa dá presne predpovedať. V stochastických modeloch je prítomná náhodnosť, a to buď v niektorých parametroch alebo v spôsobe správania sa jedincov alebo samotného ochorenia. Náhodný môže byť napríklad počet kontaktov každej osoby alebo dĺžka infekčnosti.

Existuje veľké množstvo modelov, pričom každý z nich je iným priblížením reality. Každý model je aproximácia skutočnosti, akýsi zjednodušený pohľad na situáciu. Môžeme to prirovnať ku kresleniu s rôznou mierou detailu - umelci, akokoľvek realistickí, nikdy nezachytia každý jeden detail (každý vlas na hlave, každé steblo trávy, každú vlnku na hladine vody, atď.), ale realitu zachytávajú viac alebo menej hodnoverne v závislosti od zvolenej hĺbky detailu. Napriek týmto

zjednodušeniam máme o znázornenom objekte dobrú predstavu. Pridávanie veľmi jemných detailov by znamenalo neúnosne ťažkú až priam nerealizovateľnú prácu pre maliara, pričom pridaná hodnota týchto detailov k dielu by bola zanedbateľná a možno až zbytočná. Je teda zrejmé, že pri maľbe je zachytenie úplnej reality prakticky nemožné, nemysliteľné a zbytočné. Rovnako je to aj s matematickými modelmi šírenia infekčných chorôb - preto sa v nich k osobám z populácie prístupuje obvykle nie jednotlivo, ale v skupinách s rôznou mierou detailu.

Z toho dôvodu vzniklo v matematickej epidemiológii veľké množstvo rozličných typov modelov. O žiadnom z nich nie je možné povedať, že je najlepší, ani neexistuje univerzálny model vhodný pre všetky ochorenia a populácie. Každý z modelov má svoje výhody a nevýhody, či už z pohľadu hĺbky zachytenej skutočnosti alebo z pohľadu výpočtovej náročnosti. Pre modelovanie šírenia infekčných ochorení sa stredná cesta považuje za dostatočne dobrú - poskytuje pohľad na základné črty javu a jeho správania sa v čase. Stredná cesta je kompromisom medzi hĺbkou zachyteného detailu a náročnosťou realizácie modelu.

2.3 Kompartmentové modely v epidemiológii

V matematickej epidemiológii sa na predikciu šírenia infekčného ochorenia štandardne používajú tzv. *kompartmentové* modely. Ide o dynamické modely, ktoré popisujú vývoj pozorovaných premenných v priebehu plynúceho času. Ich história siaha až do roku 1926, keď britský lekár A.G. McKendrick publikoval prácu *Application of mathematics to medical problems* [95]. Táto práca položila základ matematickému modelovaniu infekčných ochorení. Autor v nej po prvýkrát navrhol opísať šírenie infekčného ochorenia pomocou diferenciálnych rovníc. Svoju myšlienku ďalej rozpracoval spolu so škótskym lekárom a epidemiológom W. O. Kermackom v práci *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics* [76], kde predstavili epidemiologický model dnes známy pod skratkou SIR (susceptible-infected-recovered).

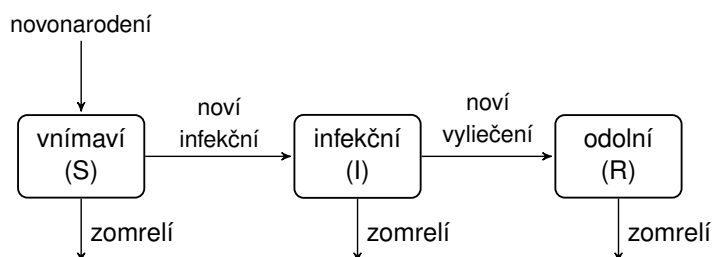
2.3.1 Základný deterministický model šírenia infekčného ochorenia

V tradičnom deterministickom SIR modeli je populácia rozdelená do nasledujúcich troch skupín na základe ich epidemiologického statusu:

- S (z angl. susceptible, vnímavý): do tejto skupiny patria osoby, ktoré môžu ochorieť pri kontakte s infekčnou osobou na danú chorobu,
- I (z angl. infected, infekčný): do tejto skupiny patria osoby, ktoré sú infekčné a šíria chorobu,
- R (z angl. recovered/removed, odolný, rezistentný): do tejto skupiny patria imúnne osoby, ktoré ochorenie prekonali prirodzenou cestou a nie sú už infekčné, resp. osoby, ktoré majú získanú imunitu vďaka očkovaniu.

Pri výskyte ochorenia, t. j. pri kontakte infekčnej a vnímavej osoby, dochádza k presunu medzi epidemiologickými skupinami S a I . Dynamika vývoja počtosti v jednotlivých skupinách je schematicky znázornená na Obr. 2.2. Novoinfekčné osoby sa presúvajú zo skupiny vnímavých (S) do skupiny infekčných (I).

Zo skupiny infekčných (I) do skupiny rezistentných (R) sa presúvajú novovyliečené osoby. Novonarodené deti vstupujú do skupiny vnímavých. Zo systému odchádzajú osoby v dôsledku prirodzeného úmrtia. V tomto modeli neuvažujeme o smrti ako možnom dôsledku nakazenia sa.



Obr. 2.2: Schéma základného deterministického SIR modelu.

Matematicky môžeme presuny medzi epidemiologickými skupinami S, I, R vyjadriť pomocou nasledujúceho systému diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t)}{dt} &= \mu N - \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \mu S(t), \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t), \\
 \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) - \mu R(t).
 \end{aligned}
 \tag{2.10}$$

V systéme (2.10) parameter N označuje veľkosť skúmanej populácie a μ reprezentuje mieru natality, resp. mortality. Výraz μN predstavuje počet novonarodených osôb za jednotku času. Podobne, výrazy $\mu S(t)$, $\mu I(t)$ a $\mu R(t)$ v systéme (2.10) predstavujú počet osôb, ktoré opúšťajú skupinu S, I resp. R v dôsledku prirodzeného úmrtia. V tomto modeli predpokladáme, že miera natality a mortality je identická. Tento predpoklad zabezpečí konštantnosť populácie N v každom kroku pozorovania, čo zjednoduší niektoré ďalšie výpočty.

Ďalším dôležitým parametrom je miera vyliečenia sa, t. j. rýchlosť, akou nakazená osoba prestáva byť infekčnou a stáva sa odolnou voči danému ochoreniu. Tento parameter označujeme γ . Jeho prevrátená hodnota $1/\gamma$ zodpovedá dĺžke infekčnosti ochorenia. Súčin $\gamma I(t)$ v systéme (2.10) predstavuje počet uzdravených osôb za jednu časovú jednotku.

Parameter β označuje riziko nákazy vnímavej osoby za jednotku času. Jeho hodnota je determinovaná priemerným počtom kontaktov a pravdepodobnosťou prenosu ochorenia z infekčnej na vnímavú osobu. Ak je v čase t v populácii o veľkosti N počet infekčných osôb $I(t)$, potom pravdepodobnosť, že vnímavá osoba stretne infekčnú osobu, sa rovná približne hodnote $\frac{I(t)}{N}$. Z toho dostávame, že jedna vnímavá osoba sa nakazí s pravdepodobnosťou $\beta \frac{I(t)}{N}$ za jednu časovú jednotku. Ak je v čase t v populácii $S(t)$ vnímavých osôb, súčin $\beta \frac{I(t)}{N} S(t)$ môžeme interpretovať ako počet novonakazených osôb za jednu časovú jednotku.

K úplnej špecifikácii modelu je nutné definovať počiatočný stav. Ak za východisko považujeme teoretický čas $t = 0$, počiatočný stav predstavujú hodnoty

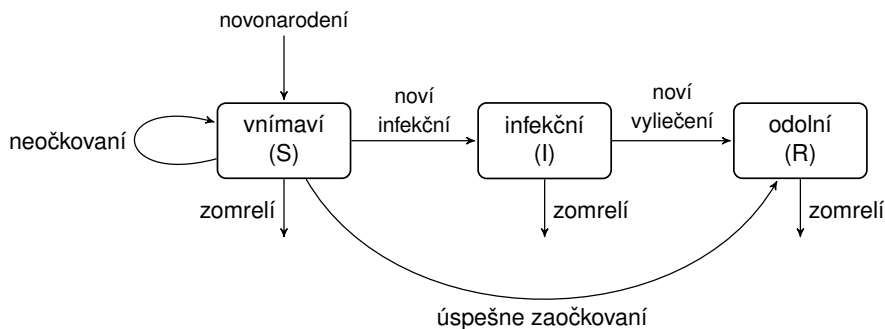
$S(0)$, $I(0)$ a $R(0)$. Predpokladáme, že tieto hodnoty sú známe. Napríklad, ak čas $t = 0$ zodpovedá reálnemu času, povedzme 31. marec 2015, tak $S(0)$, $I(0)$ a $R(0)$ sú aktuálne počty vnímavých, infekčných a odolných osôb v populácii k tomuto dátumu. Znalosť východiskového stavu populácie je základom pre výpočet prírastkov počtu osôb v jednotlivých imunologických skupinách S , I , R v ďalších časových okamihoch.

Numerické implementovanie riešenia rovníc (2.10) vyžaduje stanovenie časového horizontu T , počas ktorého sledujeme šírenie infekčného ochorenia. Zvyčajne volíme dĺžku časového intervalu $[0, T]$ jeden rok.

Aby systém diferenciálnych rovníc (2.10) bol vnútorne konzistentný, musia byť všetky parametre vyjadrené v rovnakých časových jednotkách. Časová jednotka bude jeden deň.

2.3.2 Deterministický model šírenia infekčného ochorenia so zahrnutím očkovania

Teraz sa pozrime na situáciu, keď uvažujeme infekčné ochorenie, proti ktorému máme vyvinutú očkovaciu látku (napríklad osýpky). Modifikovaná schéma SIR modelu je znázornená na Obr. 2.3.



Obr. 2.3: Schéma deterministického SIR modelu s očkovaním.

Ako vidíme na Obr. 2.3, oproti modelu bez očkovania v tomto modeli navyše dochádza k presunu medzi epidemiologickými skupinami S a R v dôsledku očkovania. Úspešne zaočkované osoby sa presúvajú zo skupiny vnímavých S do skupiny imúnnych R . Osoby, ktoré nie sú zaočkované, resp. tie, u ktorých došlo k zlyhaniu vakcíny, ostávajú v skupine vnímavých. Pre jednoduchosť predpokladáme, že sa očkuje hneď po narodení.

V tomto modeli je potrebné rozlíšiť aktuálnu a priemernú zaočkovanosť. Aktuálna zaočkovanosť je daná počtom zaočkovaných novonarodených osôb v danom roku. Tento parameter označíme symbolom x . Pod priemernou zaočkovanosťou budeme rozumieť priemernú odolnosť obyvateľstva voči danému ochoreniu. Hodnotu priemernej zaočkovanosti populácie určuje stav osôb v skupine imúnnych (R).

Systém diferenciálnych rovníc pre deterministický SIR model s očkovaním má

tvar:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta IS}{N} + \mu(1-x)N - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \mu x N - \mu R.\end{aligned}\tag{2.11}$$

Ako sme už spomenuli, jediný rozdiel oproti modelu (2.10) predstavuje zohľadnenie vstupu novonarodených osôb do systému. Ak predpokladáme, že k očkovaní dochádza hneď po narodení a očkovanie zabezpečuje okamžitú imunitu voči danému ochoreniu, novonarodené zaočkované osoby ($x\mu N$) priradíme do skupiny imúnnych. Do skupiny vnímavých v modeli s očkovaním vstupujú len novonarodené nezaočkované osoby ($(1-x)\mu N$).

Reprodukčné číslo

V matematickej epidemiológii sa infekčné ochorenie často charakterizuje pomocou tzv. *reprodukčného čísla* (z angl. reproduction number). Toto číslo udáva priemerný počet sekundárne nakazených osôb, ktoré v plne vnímavej populácii nakazí jedna infekčná osoba.

Podľa [72] vieme reprodukčné číslo R_0 vyjadriť pomocou vzťahu:

$$R_0 = mpd.\tag{2.12}$$

Vo vzťahu (2.12) vystupuje parameter m , ktorý reprezentuje priemerný počet aktívnych stretnutí medzi vnímavou a infekčnou osobou. Ďalším parametrom je p , ktorý udáva pravdepodobnosť, že pri stretnutí medzi infekčnou a vnímavou osobou dôjde k prenosu ochorenia. Posledným parametrom vo vzťahu (2.12) je d . Tento parameter reprezentuje priemernú dobu, počas ktorej jedna osoba šíri ochorenie.

Reprodukčné číslo sa v matematickej epidemiológii používa ako identifikátor kontrolovateľnosti šírenia ochorenia. Ochorenie sa nebude šíriť, ak prírastok počtu infekčných osôb za jednotku času (dI/dt) bude menší ako nula. Na základe tejto podmienky v deterministickom SIR modeli popísaného systémom (2.10) môžeme reprodukčné číslo alternatívne vyjadriť ako

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I < 0 \\ \frac{\beta S}{N} &< \gamma + \mu \\ R_0 &= \frac{\beta}{\gamma + \mu} < \frac{N}{S}.\end{aligned}\tag{2.13}$$

V plne vnímavej populácii je $S = N$, t. j. hodnota výrazu N/S je rovná jednej. Výraz na ľavej strane v (2.13) je alternatívnym vyjadrením reprodukčného čísla pre model (2.10). Ak definujeme $\beta = mp$ a $d = 1/(\gamma + \mu)$, dostávame vzťah (2.12).

Vo všeobecnosti platí, že ak $R_0 < 1$, choroba sa nerozšíri. Ak $R_0 > 1$, choroba sa rozšíri a vznikne epidémia. Čím väčšia hodnota reprodukčného čísla, tým ťažšia regulácia šírenia ochorenia. Napríklad pre osýpky sa hodnota reprodukčného čísla podľa [160] nachádza v intervale 12 – 18, ovčie kiahne 5 – 7 a chrípku 2 – 4.

Reprodukčné číslo nám umožňuje jednoduchým spôsobom definovať hranicu tzv. *kolektívnej ochrany*. Táto hranica udáva percentuálne zastúpenie imúnnych osôb, ktoré zabezpečí, že sa ochorenie nebude šíriť v populácii. Označme túto hodnotu ako X_{crit} . Ak R_0 udáva počet sekundárnych prípadov v plne vnímavej populácii, potom výraz

$$R_{adj} = (1 - X_{crit})R_0 \quad (2.14)$$

definuje počet sekundárne nakazených osôb v populácii s percentuálnou vnímavosťou voči ochoreniu $(1 - X_{crit})\%$ (bez výskytu ochorenia). Podobne, ako sme už spomenuli vyššie, ochorenie sa nebude šíriť, ak hodnota R_{adj} bude menšia ako jedna. Ak z tejto podmienky vyjadríme X_{crit} dostávame:

$$\begin{aligned} (1 - X_{crit})R_0 &< 1 \\ X_{crit} &> 1 - 1/R_0. \end{aligned} \quad (2.15)$$

Podmienka (2.14) definuje hranicu kolektívnej ochrany. Tá je zabezpečená, ak úroveň odolnosti populácie je nad hranicou $1 - 1/R_0$. Pre osýpky je táto hodnota približne 95%, ovčie kiahne 84% a chrípku 67%.

2.3.3 Heterogénne modely

Modely (2.10) a (2.11) charakterizujeme ako homogénne: populáciu v jednotlivých epidemiologických skupinách nerozlišujeme na základe žiadnych vlastností, pracujeme s tzv. *priemernou osobou*. To znamená, že celá populácia pozostáva z osôb, ktoré sú rovnako dlhú dobu infekčné a majú rovnako veľa kontaktov s inými osobami (tento predpoklad je kľúčovou charakteristikou pri modelovaní šírenia ochorenia). Ďalším skrytým predpokladom predstavených modelov je dobrá *premiešanosť* populácie. Pod týmto pojmom rozumieme, že osoby z jednotlivých epidemiologických skupín (vnímaví (S), infekční (I), imúnni (R)) sú rovnomerne rozptýlené v populácii. Priamym dôsledkom týchto modelov je neschopnosť analyzovať situácie, keď populácia vykazuje zhluky osôb z rovnakej epidemiologickej skupiny. Podobne model (2.11) nie je možné použiť na analýzu v prípade, ak charakteristiky osôb vykazujú významné rozdiely, napríklad v počte denných kontaktov, v miere infekčnosti či úrovne vnímavosti populácie. Namiesto je preto otázka rozšírenia základného modelu (2.10), resp. (2.11) tak, aby sme boli schopní takéto javy zachytiť. Existujú viaceré typy heterogenosti, ktoré sa v reálnej populácii môžu vyskytnúť. Najznámejšími z nich sú veková a priestorová heterogenosť, pri ktorých sa populácia rozdelí na podskupiny podľa regiónu alebo veku. Ako sme už vysvetlili skôr, takéto modely sú kompromisom medzi úplne jednoduchými modelmi a príliš zložitými modelmi, zachytávajúcimi realitu do najmenšieho detailu.

V častiach 2.5–2.7 si predstavíme niekoľko konkrétnych kompartmentových modelov šírenia vybraných infekčných ochorení: osýpok, ovčích kiahní a chrípky.

2.4 Odhad vnímavosti na osýpky na Slovensku

Osýpky boli v minulosti jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich detských ochorení na území Slovenska. Od zavedenia plošného očkovania v roku 1969 dochádzalo k plynulému poklesu výskytu tohto ochorenia. Od roku 1999 po súčasnosť sa u nás nevyskytol žiaden endemický prípad, bolo hlásených len niekoľko importovaných prípadov [153].

Aj keď sa v posledných rokoch na Slovensku osýpky nevyskytli, stále ostávajú hrozbou pre súčasnú populáciu. Na jednej strane stále časť populácie očkovanie odmieta, a teda zostáva voči ochoreniu vnímavá. Na druhej strane sa na základe doterajších poznatkov predpokladá, že po očkovaní dochádza k postupnému poklesu hladiny protilátok, a tým potenciálne k zvýšeniu zastúpenia vnímavej populácie [84, 48, 98, 24, 83, 80, 79, 28]. Tomuto javu hovoríme *ubúdanie imunity* a jeho modelovaniu sa budeme venovať v tejto kapitole. Vychádzajúc z [177] predstavíme kohortový model a odhadneme vnímavosť na osýpky v jednotlivých vekových skupinách v slovenskej populácii v roku 2015. Takýto teoretický prístup je v súčasnosti jedinou možnosťou, ako zistiť stav vnímavosti populácie, nakoľko posledný imunologický prehľad bol vypracovaný v roku 2002.

Dáta

Údaje o zaočkovanosti boli prevzaté z administratívnych kontrol očkovania, ktoré sa vykonávajú každý rok k 31.8. daného roka [152]. Údaje pre prvú dávku vakcíny (MCV1) sú dostupné od kohorty 1992, pre druhú dávku vakcíny (MCV2) od kohorty 1983. Ak bola daná kohorta kontrolovaná viackrát, vždy sme brali do úvahy posledný zaevidovaný údaj: pre prvú dávku vakcíny a kohorty 1992 – 2003 to bola zaočkovanosť 4-ročných, pre kohorty 2004 – 2012 zaočkovanosť 3-ročných detí. Obdobne v prípade druhej dávky vakcíny pre kohorty 1983 – 1993 to bola zaočkovanosť 11-ročných detí a pre kohorty 1994 – 2003 zaočkovanosť 10-ročných.

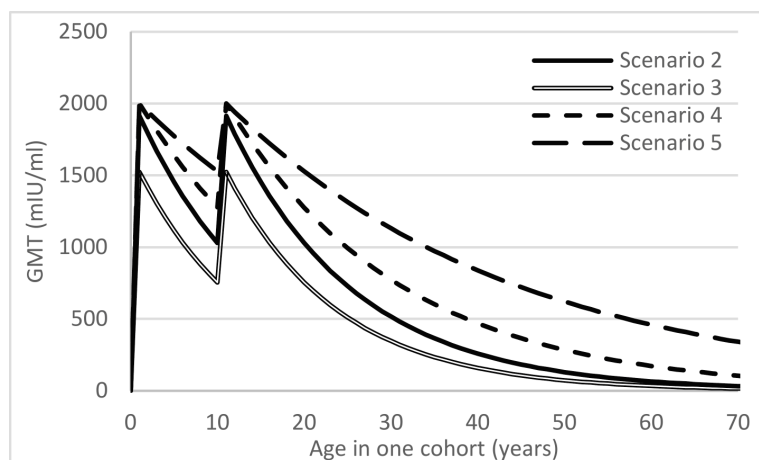
V rámci imunologického prehľadu bolo v roku 2002 vyšetrených 3640 osôb, z toho 1537 sér z detskej populácie (do 15 rokov) a 2103 z populácie staršej ako 15 rokov. Zozbierané vzorky boli analyzované kvantitatívnou metódou určovania IgG protilátok v teste ELISA [12]. V súčasnosti sú dostupné len agregované dáta o séronegativite/séropozitivite podľa jednotlivých vekových skupín. Pre potreby modelu považujeme séronegatívnych za vnímavých a séropozitívnych za imúnnych.

Údaje o vekovom zložení populácie boli prevzaté z databázy DataCube [127]. Veková štruktúra populácie bola použitá na odhad absolútneho počtu vnímavých jedincov v populácii v rokoch 2002 a 2015.

Pravdepodobnostný model ubúdania imunity

Pri očkovaní rozlišujeme dva typy zlyhania. *PVF* (angl. primary vaccine failure) je zlyhanie vakcíny, ktoré sa prejaví tým, že u očkovanej osoby nedôjde k tvorbe protilátok a osoba ostáva vnímavou. Príčina nastatia *PVF* je spojená s nie sto-percentnou účinnosťou vakcíny, s chybami pri jej podávaní či skladovaní, ako i s

¹Nasledujúca kapitola 2.4 v krátkosti predstavuje odhad vnímavosti na osýpky na Slovensku. Podrobnejší popis modelu je možné nájsť v článku [177].



Obr. 2.4: Priebeh GMT v závislosti od veku v jednej kohorte. Zdroj: [177].

imunitným stavom očkovaného. V modeli predpokladáme, že pravdepodobnosť nastatia PVF je $PVF = 0,05$. To znamená, že po podaní jednej dávky vakcíny sa vyvinie imunitná odpoveď u 95% očkovaných, predtým vnímavých jedincov.

SVF (angl. secondary vaccine failure) je zlyhanie vakcíny spojené s poklesom hladiny protilátok pod kritickú protektívnu hranicu, teda s ubúdaním imunity. Pri odhade SVF vychádzame z modelu autorov Lee a Nokes [84]. Predpokladáme, že koncentrácia protilátok IgG proti osýpkam má po očkovaní v jednotlivjej vekovej kohorte log-normálne rozdelenie s geometrickým priemerom $GMT(t)$. Pokles protilátok sa týka len tej časti populácie, ktorá bola zaočkovaná a zároveň reagovala tvorbou protilátok (teda u ktorej nenastalo PVF).

Predpokladáme, že ak nedôjde ku kontaktu s ochorením ani k ďalšiemu očkovaniu, tak s časom t od očkovania geometrický priemer $GMT(t)$ hladiny protilátok exponenciálne klesá podľa vzťahu

$$GMT(t) = GMT(0)e^{-wt}, \quad (2.16)$$

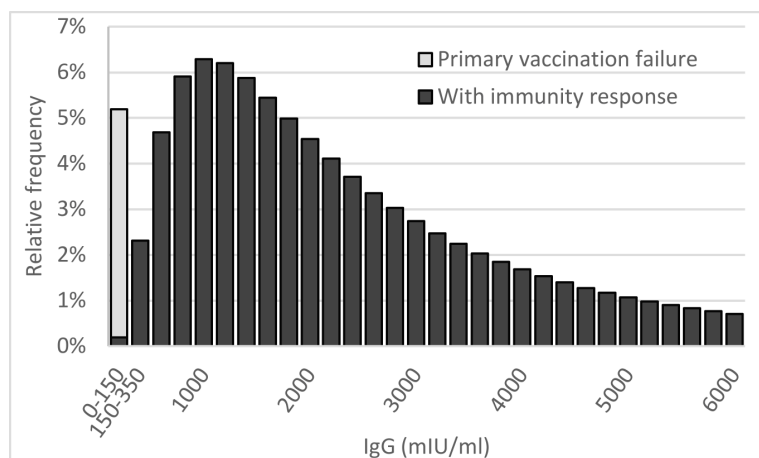
kde parameter w (angl. waning rate) označuje rýchlosť ubúdania protilátok [84, 48]. Priebeh funkcie $GMT(t)$ v závislosti od času je znázornený na Obr. 2.4.

Za séropozitívnu (teda imúnnu) budeme považovať osobu, ktorej hladina protilátok je vyššia než stanovená kritická hranica C_{krit} . Keď hladina protilátok klesne pod túto hranicu, potrebnú na udržanie ochrany voči osýpkam, osoba sa stáva opäť vnímavou.

Označme C hladinu protilátok a $x = \ln C$ ich logaritmizovanú hodnotu. Porporciu vnímavých (spomedzi všetkých zaočkovaných osôb) v dôsledku SVF v čase t môžeme potom vyjadriť ako pravdepodobnosť poklesu množstva protilátok pod kritickú hranicu C_{krit} :

$$SVF(t) = P(x \leq \ln(C_{krit})) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\ln C_{krit}} e^{-\frac{(x - \ln GMT(t))^2}{2\sigma^2}} dx, \quad (2.17)$$

Podľa predpokladu (2.17) je teda x náhodná premenná s normálnym (gausovským) rozdelením so strednou hodnotou $\ln GMT(t)$ a smerodajnou odchýlkou σ



Obr. 2.5: Rozdelenie protilátok v zaočkovanej populácii po zaočkovaní prvou dávkou. Sivý stĺpec predstavuje séronegatívne osoby (bez imunitnej odpovede na očkovanie), PVF . Čierne stĺpce zobrazujú imunitnú odpoveď pre parametre zo scenárov 4 a 5. Zdroj: [177].

[84]. Pre každú kohortu sa hodnota SVF zvyšuje s časom t uplynutým od posledného očkovania osôb z danej kohorty. Poznamenajme, že z vlastností normálneho rozdelenia, na ktorom je uvedený model založený vyplýva, že SVF má aj v čase $t = 0$ nenulovú hodnotu. Podľa [98] a vo všetkých našich uvažovaných scenároch (bližší popis v kapitole Scenáre ubúdania imunity) je však táto hodnota oproti PVF zanedbateľná (pozri Obr. 2.5).

Z pohľadu očkovania prvou dávkou môžu nastať tri prípady [177]:

- dieťa je zaočkováné a jeho telo si následne vytvorí imunitu. Pravdepodobnosť tejto situácie je $MCV1 \times (1 - PVF)$, kde výraz $MCV1$ predstavuje pravdepodobnosť, že dieťaťu bola podaná prvá dávka vakcíny.
- dieťa je zaočkováné, ale imunita nebola uňho vytvorená. Pravdepodobnosť tejto udalosti je $MCV1 \times PVF$.
- dieťa nie je zaočkováné a zostáva vnímavým. Pravdepodobnosť tejto situácie je $(1 - MCV1)$.

Po druhej očkovej dávke v jedenástom roku života rozlišujeme nasledujúci imunitný status osôb:

- osoba zaočkováaná druhou dávkou zostáva imúnna, pričom druhá dávka je dávkou umožňujúcou vytvoriť protilátky tým osobám, ktoré po podaní prvej dávky nevytvorili žiadne protilátky. Napriek možnému ubúdaniu imunity v medziočkovacom období sa znova navracia účinnosť na úrovni získanej po prvej dávke.
- osoba, ktorá je očkováaná prvou dávkou, ale druhého očkovania sa nezúčastnila, zostáva naďalej imúnna, pokiaľ úroveň jej protilátok neklesne pod kritickú hranicu C_{krit} . V tomto prípade sa SVF takejto osoby počíta od času prvého očkovania.

- osoby, u ktorých po podaní prvej dávky vakcíny nastala PVF , môžu pri druhej dávke vykazovať rovnakú reakciu ako vyššie uvedené tri možnosti po prvom očkovaní. Jediným rozdielom je, že percento zaočkovanosti je $MCV2$. Ďalej predpokladáme, že hodnoty PVF po prvej a po druhej dávke sú rovnaké a nezávislé.

Aby sme mohli odhadnúť stav zaočkovanosti v populácii v roku 2015 vychádzajúc z posledného imunologického prehľadu z roku 2002, je potrebné si uvedomiť, akým spôsobom sa populácia v priebehu tohto obdobia zmenila. Na jednej strane pribudli kohorty narodené v rokoch 2003 – 2015. Na strane druhej z odhadu pre rok 2015 vylúčime kohorty narodené v rokoch 1902 – 1914. Ďalšou zmenou v populácii počas rokov 2002 až 2015 je vykonanie očkovania prvou dávkou u kohort narodených v rokoch 2001 – 2014 a očkovania druhou dávkou u kohort 1992 – 2005. Ďalším dôležitým prítomným fenoménom je ubúdanie imunity, a to najmä u kohort naposledy zaočkovaných pred rokom 2002. Poslednou zložkou zmien je zmena vekovej štruktúry populácie následkom starnutia a úmrtnosti.

Scenáre ubúdania imunity

Do modelu (2.17) vstupujú parametre C_{krit} a σ , ktorých hodnoty nie sú dostatočne presne známe. V súvisiacej rovnici (2.16) sú ďalšími takými parametrami w a $GMT(0)$. Pre ďalšiu analýzu sme preto vytvorili päť scenárov, ktorých popis je uvedený v Tab. 2.1.

Tabuľka 2.1: Hodnoty parametrov v jednotlivých scenároch pre model ubúdania imunity. Zdroj: [177].

	$GMT(0)$	σ	w (za rok)	C_{krit}
Scenár 1	–	–	–	–
Scenár 2	1914 mIU/mL	0,92	0,069	150 mIU/mL (350mIU/ml)
Scenár 3	1523 mIU/mL	0,97	0,078	120 mIU/mL
Scenár 4	2000 mIU/mL	0,9	0,05	150 mIU/mL (350mIU/ml)
Scenár 5	2000 mIU/mL	0,9	0,03	150 mIU/mL (350mIU/ml)

V prvom (najoptimistickejšom) scenári predpokladáme, že získané protilátky zabezpečujú celoživotnú imunitu, t. j. nedochádza k SVF . Hodnoty parametrov pre druhý a tretí scenár vychádzajú z údajov dostupných v odbornej literatúre [24, 83]. Nakoľko tieto údaje sú značne pesimistické, ďalšie dva scenáre pracujú s nižšími, expertne odhadnutým, hodnotami parametra w .

Kohortový model

Kohorty narodené pred rokom 1968

Kohorty narodené pred rokom 1968 s vysokou pravdepodobnosťou ochorenie prirodzene prekonali, preto tieto osoby budeme považovať za imúnne. Keďže nie sú známe hodnoty geometrického priemeru titrov protilátok $GMT(t)$ po prekonaní infekcie ani čas od prekonania infekcie týchto osôb, počet vnímavých v roku

2015 sme navrhli odhadnúť nasledovne. $R_k(2002)$ bude označovať podiel imúnnych v roku 2002 z populácie kohorty k , podobne $R_k(2015)$ bude označovať príslušný podiel imúnnych v roku 2015. V období od roku 2002 u niektorých z týchto osôb naďalej pokračoval proces ubúdania imunity, a to v časti $SVF(2015 - 2002)$ populácie týchto kohort. Pre podiel imúnnych v roku 2015 teda navrhujeme odhad:

$$R_k(2015) = R_k(2002) \times (1 - SVF(2015 - 2002)), \quad k = 1915, \dots, 1967.$$

Hodnotu $SVF(13) = SVF(2015 - 2002)$ určíme podľa vzťahu (2.17). Hodnoty $R_k(2002)$ sú známe z posledného imunologického prehľadu.

Kohorty 1968 – 1982

Kohorty narodené medzi rokmi 1968 – 1982 sa narodili po zavedení plošného očkovania, avšak údaje o zaočkovanosti nie sú pre ne dostupné. Z predchádzajúceho imunologického prehľadu vyplýva, že stav ich imunity je na horšej úrovni ako v starších ročníkoch. Príčinu možno hľadať v PVF , v individuálnom vynechaní očkovania a v SVF .

V modeli sme odhadli podiel PVF a vynechaných očkovaní spolu na úrovni 7%. Podiel príslušných (vnímavých) osôb v populácii kohorty k označíme symbolom $S_{k,PVF+neock}$. Zvyšok vnímavých (zaevidovaných v roku 2002), teda $1 - S_{k,PVF+neock} - R_k(2002)$, budeme považovať za vnímavých v dôsledku ubúdania imunity, hoci v minulosti mohli tieto osoby byť séropozitívne (imúnne): v istom časovom rozpätí po očkovaní boli imúnni, ale v priebehu rokov došlo u nich k poklesu hladiny protilátok pod protektívnu hranicu. Geometrický priemer titrov protilátok $GMT_k(2002)$ kohorty k v čase imunologického prehľadu v roku 2002 môžeme teda za týchto predpokladov a za predpokladu lognormálneho rozdelenia hladiny protilátok dopočítať nasledovne:

$$GMT_k(2002) = C_{krit} e^{-\sigma \Phi^{-1}((1 - S_{k,PVF+neock} - R_k(2002)) \times (1 - S_{k,PVF+neock}))},$$

pre $k = 1968, \dots, 1982$, kde Φ^{-1} je inverzná funkcia distribučnej funkcie štandardizovaného kumulatívneho normálneho rozdelenia. Argument v zátvorke predstavuje percento vnímavých v roku 2002 vplyvom SVF z tých, ktorí boli v minulosti úspešne zaočkovaní.

Následne je možné určiť proporciu imúnnych v roku 2015 ako percento úspešne zaočkovaných vynásobené pravdepodobnosťou, že u týchto osôb ešte nenastalo kritické ubudnutie imunity:

$$R_k(2015) = (1 - S_{k,PVF+neock}) \times (1 - SVF(2015 - 2002)), \quad k = 1968, \dots, 1982,$$

pričom na výpočet SVF použijeme vzorce (2.16) a (2.17) vyčíslené pre čas $t = 2015 - 2002 = 13$. Hodnota $GMT_k(2002)$ pritom plní funkciu začiatočnej hodnoty označenej v uvedenom vzorci ako $GMT(0)$. Úroveň titrov protilátok v kohorte k v roku 2015 teda bude

$$GMT_k(2015) = GMT_k(2002) e^{(2002-2015)w} = GMT_k(2002) e^{-13w}.$$

Pomocou tejto hodnoty vieme vypočítať $SVF(2015-2002) = SVF(13)$ a následne $R_k(2015)$ podľa vyššie uvedeného vzorca.

Kohorty 1983 – 1991

V kohortách narodených v období rokov 1983 – 1991 poznáme zaočkovanosť aspoň čiastočne (vieme identifikovať rok aplikácie $MCV2$). Všetky tieto kohorty boli navyše poslednýkrát zaočkované ešte pred rokom 2002, takže zmeny vo vnímavosti medzi rokmi 2002 a 2015 mohli nastať už len vplyvom ubúdania imunity. Pri výpočte bol v prvom kroku zohľadnený len čas od posledného očkovania. Označme t_{MCV2} rok posledného očkovania. Aby sme však odlišili tento čas pre jednotlivé ročníky, pridáme k tejto premennej ešte jeden index, určujúci príslušnú kohortu k : tento čas budeme teda označovať $t_{k,MCV2}$. Pre ročník narodenia 1983 je $t_{1983,MCV2} = 1994$, pre ročník narodenia 1984 je $t_{1984,MCV2} = 1995$ atď. Takýto index pridáme tiež ku všetkým skúmaným premenným. Ak označíme $S_{k,PVF+neock}$ proporciu vnímavých z kohorty narodenej v roku $k \in \{1983, \dots, 1991\}$ po 2. očkovaní (t. j. PVF po prvom a druhom očkovaní spočítanú s nezaočkovanými), tak percento imúnnych v roku 2002 z populácie danej kohorty k sa dá vyjadriť ako podiel úspešne zaočkovaných, vynásobený pravdepodobnosťou, že od času podania druhej dávky po rok 2002 ešte nedošlo ku kritickému ubudnutiu imunity:

$$R_k(2002) = (1 - S_{k,PVF+neock})(1 - SVF(2002 - t_{k,MCV2})),$$

pre $k = 1983, \dots, 1991$. Z toho je možné zistiť proporciu vnímavých po 2. očkovaní pre každý ročník k ako

$$S_{k,PVF+neock} = 1 - \frac{R_k(2002)}{1 - SVF(2002 - t_{k,MCV2})}, k = 1983, \dots, 1991,$$

a následne zohľadniť ubúdanie imunity medzi rokmi 2002 a 2015 podľa vzťahu

$$R_k(2015) = (1 - S_{k,PVF+neock})(1 - SVF(2015 - t_{k,MCV2})),$$

$k = 1983, \dots, 1991$.

Kohorty 1992 – 2003 (2004, 2005)

Pre ročníky narodenia 1992 – 2003 (2004) sú k dispozícii informácie o zaočkovanosti oboma dávkami. V roku 2015 v kohorte 2004 a 2005 prebiehalo preočkovanie druhou dávkou, preto údaj o zaočkovanosti $MCV2$ v týchto dvoch kohortách nebol v čase písania článku [177] dostupný. Vzhľadom na predchádzajúci vývoj zaočkovanosti ju odhadujeme na 97,5%.

Kohorty 2006 – 2012 (2013)

Kohorty narodené medzi rokmi 2005 – 2012 boli očkované do roku 2015 iba prvou dávkou. Pre detaily spôsobu tohto odhadovania pozri [177].

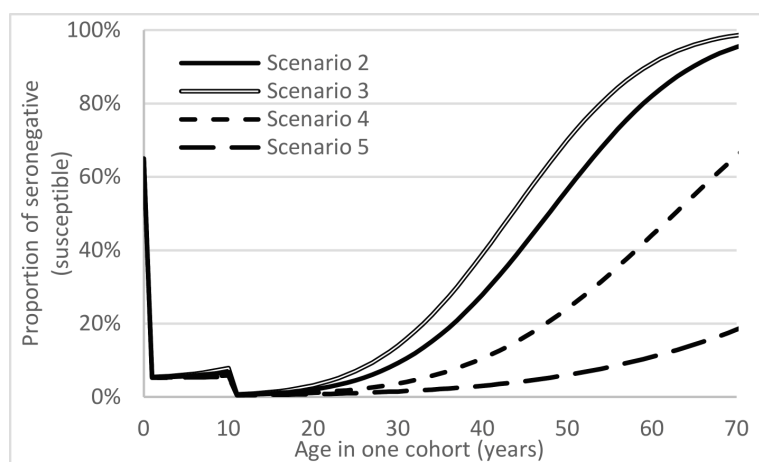
Kohorta 2014

Kohorta narodená v roku 2014 by mala byť v roku 2015 čiastočne zaočkovaná. Za predpokladu rovnomerného prírastku populácie počas roka môžeme predpokladať, že štvrtina detí z tejto kohorty je vo veku 12 – 15 mesiacov. V tomto veku predpokladáme, že všetky osoby sú vnímavé voči osýpkam [86, 106], nakoľko

ešte neboli zaočkované a predpokladáme, že ani neprekonali ochorenie prirodzeným spôsobom. Ďalšia štvrtina detí je vo veku 15 – 18 mesiacov, t. j. vo veku, v ktorom sa vykonáva očkovanie prvou dávkou. Predpokladáme, že približne polovica z týchto detí by mohla byť vďaka očkovaní už imúnna. Deti vo veku 18 – 24 mesiacov by mali byť už všetky imunizované, avšak v praxi dochádza často k odkladaniu očkovania kvôli relatívnym kontraindikáciám. Preto v tejto podskupine predpokladáme, že imúnnych je približne 85% detí. Spolu v kohorte narodenej v roku 2014 odhadujeme približnú proporciu imúnnych na 45%. Rovnaký odhad bol použitý aj pre 1-ročných (kohorta 2001) v roku 2002.

Kohorta 2015

V najmladšej kohorte sú 0-ročné deti, narodené v roku 2015. Podľa [86, 106] predpokladáme, že v tejto skupine je približne 35% osôb imúnnych prostredníctvom imunity získanej od matky, zvyšné osoby sú vnímavé. Rovnaký odhad bol použitý aj pre 0-ročných (kohortu 2002) v roku 2002.

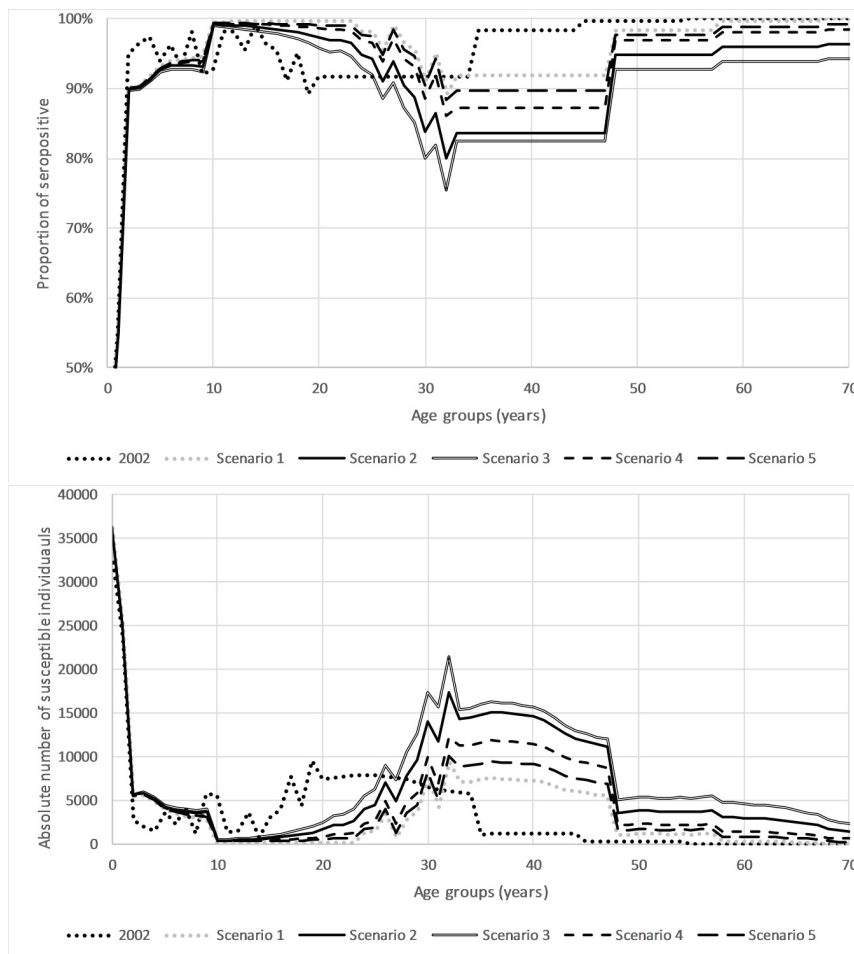


Obr. 2.6: Vývoj proporcie vnímavých (seronegatívnych s hladinou protilátok nižšou ako C_{krit}) v reprezentatívnej kohorte v závislosti od veku. Zahrnuté sú PVF aj SVF. Zdroj: [177].

Výsledky

Odhad SVF

Podľa výsledkov z [177] nemá ubúdanie imunity z krátkodobého hľadiska (10 rokov od očkovania) pre žiaden z uvedených scenárov ubúdania imunity (pozri Tab. 2.1) významný vplyv na proporciu vnímavých. Na Obr. 2.6 môžeme pozorovať len malý nárast proporcie vnímavých v období od 11. do približne 20. roka života. Pri zvyšovaní času, uplynutého od posledného očkovania, však tento podiel výrazne narastá. Z dlhodobého hľadiska (niekoľko desaťročí) môže dôjsť k výraznému presunu imúnnych do skupiny vnímavých. Miera presunu závisí



Obr. 2.7: Hore: Absolútny počet vnímavých v jednotlivých vekových skupinách v rokoch 2002 a 2015 podľa jednotlivých scenárov. Dole: Proporcia séropozitívnych v roku 2002 podľa imunologického prehľadu a 2015 podľa jednotlivých scenárov. Zdroj: [177].

od parametrov modelu: môžeme vidieť, že scenáre 4 a 5 vedú k optimistickejšim predpovediam než scenáre 2 a 3. Uvedené krivky nám teda dávajú kvalitatívnu predstavu o vývoji imunity osôb v priebehu života, avšak presný kvantitatívny záver nemožno urobiť, nakoľko parametre modelu nie sú presne známe. Kľúčovú úlohu zohráva najmä parameter w , ktorého hodnotu v súčasnosti nepoznáme. Dôležitosť znalosti parametrov si môžeme všimnúť na výsledkoch pre uvedené scenáre: v 70. roku života sa výsledky o proporcii vnímavých líšia v závislosti od použitých parametrov v hodnotách od približne 20% po takmer 100%. Nastavenie parametrov je teda veľmi dôležité a pokiaľ ich presné hodnoty nepoznáme, môžeme robiť iba kvalitatívnu analýzu správania sa skúmaných javov a analýzu citlivosti výsledkov na rôzne hodnoty parametrov. Netreba zabúdať na to, že model (2.17) je založený na technickom predpoklade lognormálneho roz-

delenia hladiny protilátok, ktorý nemusí byť v realite presný. Napriek tomu nám uvedené výsledky umožňujú nahliadnuť do mechanizmov ubúdania imunity.

Kohortový model

Ubúdanie imunity má dopad aj na imunologický stav celej populácie. V roku 2002 boli podľa vtedajšieho imunologického prehľadu najvnímavejšie skupiny 0-ročných a 1-ročných, potom 19-, 17-ročných a 20-35-ročných. Rozdiely medzi skupinami však neboli veľmi výrazné: v každej vekovej skupine bola proporcia imúnnych vyššia ako 90% [151], iba u 19-ročných bola 89,3%. V roku 2015 bude situácia iná jednak následkom novej štruktúry populácie a zaočkovanosti nových kohort, jednak kvôli ubúdajúcej imunite starších ročníkov. Z Obr. 2.4 a 2.6 vyplýva, že najväčší vplyv na zmenu imunologického stavu populácie majú vekové skupiny, ktoré boli očkované dávnejšie, nakoľko s rastúcim vekom dochádza k výraznejšiemu ubúdaniu imunity.

Výsledky v [177] ukazujú, že v roku 2015 boli najrizikovejšími skupinami 0-ročné a 1-ročné neočkované deti a dospelí z vekovej skupiny 30-45 rokov. Na Obr. 2.7 môžeme vidieť, že najpesimistickejšie predpovede sú zo scenárov 2 a 3 a najoptimistickejší je scenár 1, ktorý neuvažuje ubúdanie imunity. Pri prvom scenári je pre rok 2015 odhad priemernej vnímavosti na Slovensku 4,6%, v treťom scenári až do 10,7%.

Celková proporcia imúnnych sa podľa modelu blíži a v niektorých scenároch aj presahuje všeobecne uznávanú hranicu kolektívnej imunity 95% [108], avšak často je nižšia, čo by predstavovalo hrozbu z pohľadu zvýšeného rizika rozšírenia ochorenia do epidémií. Nakoľko model je založený na zjednodušujúcich predpokladoch a hodnoty doň vstupujúcich parametrov nie sú presne známe, je potrebné tieto predpovede považovať za kvalitatívny náhľad a nie kvantitatívne odpovede. Pre presnejšie informácie o stave populácie odporúčame opätovne vykonať plošný imunologický prehľad.

2.5 Osýpky

V tejto časti sa budeme venovať modelovaniu šírenia osýpok podľa prác [134, 81]. Predstavíme dve rozšírenia základného SIR modelu: vekovo štruktúrovaný a priestorovo heterogénny model.

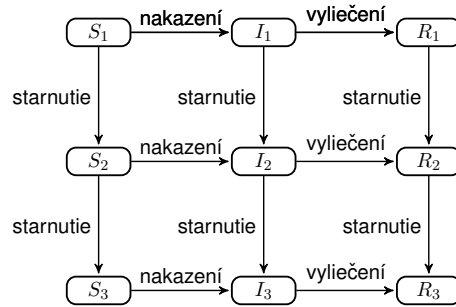
2.5.1 Vekovo štruktúrovaný model

Prvým prirodzeným rozšírením základného modelu je uváženie vekovej heterogenosti skúmanej populácie. Takýto typ modelu nazývame *vekovo štruktúrovaný SIR model*. Ako napovedá samotný názov, populáciu už nepopisujeme ako jeden homogénny celok, ale jednotlivé osoby delíme do kategórií podľa ich veku. V tomto modeli uvážime nasledujúce tri vekové kategórie:

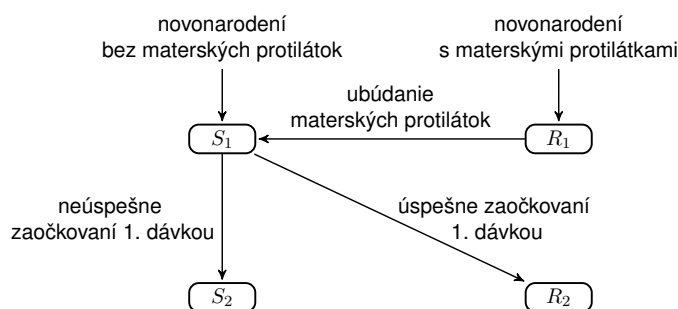
- kategória I: 0 – 1,5 roční
- kategória II: 1,5 – 10 roční
- kategória III: 11+ -roční

Poznamenajme, že hranice medzi vekovými kategóriami korešpondujú s vekom, v ktorom sa podľa aktuálnej očkovacej schémy na Slovensku uskutočňuje prvé, resp. druhé očkovanie proti osýpkam. Veľkosť populácie v i -tej kategórii označíme N_i , $i = 1, 2, 3$.

Vo vekovo štruktúrovanom modeli, okrem presunu medzi jednotlivými epidemiologickými skupinami v dôsledku šírenia ochorenia, dochádza aj k presunu medzi jednotlivými vekovými kategóriami z dôvodu starnutia populácie. Infekčné a odolné osoby z prvej vekovej kategórie sa z dôvodu starnutia presúvajú do príslušnej epidemiologickej skupiny druhej vekovej kategórie. Podobne sa presúvajú infekčné a odolné osoby medzi druhou a treťou vekovou kategóriou. Keďže vekové hranice zodpovedajú času očkovania proti osýpkam, osoby zo skupiny vnímavých z prvej vekovej kategórie sa presúvajú do kategórie R_2 , ak boli úspešne zaočkované prvou dávkou, v opačnom prípade sa presúvajú do kategórie S_2 . Podobne je druhým očkovaním ovplyvnený presun medzi druhou a treťou vekovou kategóriou. Opísaná dynamika presunu medzi jednotlivými skupinami vekovo štruktúrovaného modelu je graficky znázornená na Obr. 2.8.



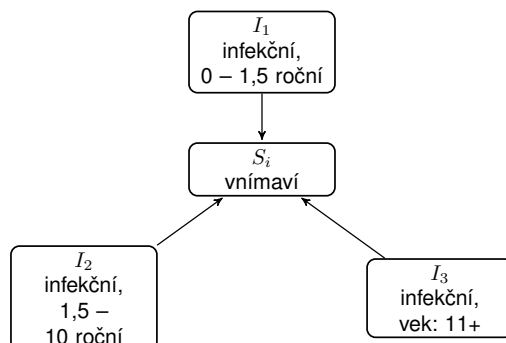
(a) Presun medzi kompartmentmi modelu.



(b) Vstup nových osôb a očkovanie 1. dávkou.

Obr. 2.8: Schéma presunu medzi kompartmentmi vekovo štruktúrovaného modelu.

Predpoklad o vekovej heterogenite si vyžaduje modifikáciu modelu (2.11). Každú vekovú kategóriu charakterizujeme samostatným systémom diferenciálnych rovníc. To nám umožní špecifikovať parametre modelu pre každú vekovú kategóriu osobitne. Kvôli lepšej prehľadnosti rozdelíme skupinu imúnnych na tri podskupiny: očkovaní 1. dávkou (ozn. V), očkovaní dvomi dávkami (ozn. W) a



Obr. 2.9: Schéma prenosu ochorenia vo vekovo štruktúrovanom SIR modeli.

osoby, ktoré ochorenie prekonali prirodzenou cestou (ozn. R). Zavedenie skupín V a W nám umožní podrobnejšie sledovať vplyv poklesu miery zaočkovanosti na celkový vývoj epidemiologickej situácie.

Ďalším predpokladom vekovo štruktúrovaného modelu je rovnomerné rozdelenie populácie v jednotlivých vekových kategóriách. Mieru starnutia i -tej vekovej kategórie označíme ρ_i , $i = 1, 2$. Pri zostavovaní modelu predpokladáme, že miera infekčnosti γ a miera natality/mortality μ je konštantná pre každú uvažovanú vekovú kategóriu. Na rozdiel od základného modelu, vnímavá osoba z i -tej vekovej kategórie, $i = 1, 2, 3$, sa môže nakaziť nielen od infekčných v rámci svojej (i -tej) vekovej kategórie, ale aj od infekčných zo všetkých ostatných vekových skupín. Šírenie ochorenia vo vekovo štruktúrovanom modeli je schematicky znázornené na Obr. 2.9.

Zohľadnenie rozdielnej miery prenosu ochorenia medzi jednotlivými vekovými kategóriami si vyžaduje rozšírenie jednorozmerného parametra β , ktorý v základnom modeli (2.10), resp. (2.11) reprezentuje mieru infekčnosti, na maticu β :

$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \beta_{13} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \beta_{23} \\ \beta_{31} & \beta_{32} & \beta_{33} \end{pmatrix} \quad (2.18)$$

Diagonálne prvky β_{ii} , $i = 1, 2, 3$ matice (2.18) udávajú mieru prenosu ochorenia v rámci danej vekovej skupiny za jednotku času (v našom prípade jeden deň). Mimodiagonálne prvky reprezentujú mieru infekčnosti medzi jedincami z rozdielnych vekových skupín. Napríklad hodnota β_{12} udáva mieru infekčnosti, s akou sa jedinec z 1. vekovej kategórie nakazí od jedinca z 2. vekovej kategórie za jednotku času. Maticu β nazývame aj maticou WAIFW (who-acquired-infection-from-whom, doslovný preklad: kto získal infekciu od koho). Jej kalibrácii sa budeme venovať osobitne v Časti 2.5.2.

Ako sme už spomenuli, vo vekovo štruktúrovanom modeli dochádza k prenosu infekcie nielen vrámci, ale aj medzi vekovými kategóriami. Nech trojica $(I_1(t), I_2(t), I_3(t))$ reprezentuje počet infekčných osôb v čase t vo vekových kategóriách I – III. Na základe matice β počet novonakazených osôb za jeden deň vo

vekovej kategórii i stanovíme ako

$$\sum_{k=1}^3 \frac{\beta_{ik} I_k}{N_k} S_i.$$

V nasledujúcej časti si charakterizujeme každú z vekových kategórií a matematicky zapíšeme vývoj početnosti pomocou systému diferenciálnych rovníc.

Kategória I: novonarodení, neočkovaní

Vzhľadom k súčasnej očkovacej schéme v tejto vekovej kategórii ešte nemáme osoby, ktoré majú získanú imunitu vďaka očkovaní. Avšak, ako sme už uviedli v Časti 2.4, časť týchto detí je chránených voči ochoreniu vďaka protilátkam, ktoré získali od matky po pôrode. Takéto protilátky však chránia novonarodené osoby len po určitý pomerne krátky čas: priemernú mieru ubúdania materských protilátok v našom modeli označíme ako α . Percentuálny počet novonarodených detí s materskými protilátkami označíme c_0 . Aby sme predišli zavádzaniu ďalších premenných, označíme premennou V_1 skupinu novonarodených detí, ktoré sú ešte chránené voči ochoreniu vďaka protilátkam získaných od matky.

Presun medzi jednotlivými epidemiologickými skupinami môžeme popísať nasledovne: novonarodené osoby (μN , kde μ označuje mieru pôrodnosti) vstupujú do skupiny vnímavých (S_1) alebo do skupiny V_1 , podľa prítomnosti materských protilátok. Do skupiny S_1 ďalej vstupujú osoby, ktorým už materské protilátky vyprchali (αV_1). Skupinu S_1 opúšťajú nakazené osoby ($\sum_{k=1}^3 \beta_{1k} I_k S_1 / N_k$) a osoby z dôvodu prirodzeného zostarnutia ($\rho_1 S_1$) a úmrtia (μS_1). Zo skupiny V_1 odchádzajú osoby z dôvodu straty materských protilátok (αV_1) a osoby z dôvodu prirodzeného zostarnutia ($\rho_1 V_1$) a úmrtia (μV_1). Skupina W_1 je prázdna, nakoľko v tejto vekovej kategórii nemáme osoby očkované dvomi dávkami. Do skupiny I_1 vstupujú novoinfekčné osoby ($\sum_{k=1}^3 \beta_{1k} I_k S_1 / N_k$). Z tejto skupiny je možné odísť buď v dôsledku uplynutia doby infekčnosti (s mierou γ) alebo v dôsledku prirodzeného zostarnutia (s mierou ρ_1), resp. prirodzeného úmrtia (s mierou μ). Poznamenajme, že vzhľadom na charakter ochorenia, smrť ako možný dôsledok nakazenia sa v tomto modeli neuvažujeme. Do skupiny R_1 vstupujú osoby, ktoré ochorenie prekonali a opustiť ho môžu len osoby z dôvodu prirodzeného zostarnutia a úmrtia.

Výsledný systém diferenciálnych rovníc popisujúcich zmenu početnosti v jednotlivých epidemiologických skupinách v čase pre vekovú kategóriu I možno vy-

jadriť v nasledujúcom tvare:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1}{dt} &= (1 - c_0)\mu N + \alpha V_1 - \sum_{k=1}^3 \frac{\beta_{1k} I_k}{N_k} S_1 - (\rho_1 + \mu) S_1^k, \\
\frac{dV_1}{dt} &= c_0 \mu N - (\alpha + \rho_1 + \mu) V_1, \\
\frac{dW_1}{dt} &= 0, \\
\frac{dI_1}{dt} &= \sum_{k=1}^3 \frac{\beta_{1k} I_k}{N_k} S_1 - (\gamma + \rho_1 + \mu) I_1, \\
\frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_1 - (\rho_1 + \mu) R_1.
\end{aligned} \tag{2.19}$$

Kategória II: očkování 1.dávkou

Veková hranica medzi kategóriou I a II zodpovedá času stanovenému pre prvé očkovanie. V našom modeli predpokladáme, že očkujeme len osoby, ktoré do času očkovania neprišli do styku s infekčným ochorením, t. j. len osoby zo skupiny S_1 . Do skupiny V_2 vo vekovej kategórii II vstupujú osoby, ktoré prirodzene zostarli $\rho_1(S_1 + V_1)$, zúčastnili sa prvého očkovania ($c_1\%$) a súčasne si úspešne vytvorili protilátky ($v_1^{eff}\%$). Osoby, ktorým sa protilátky nevytvorili, alebo sa prvého očkovania nezúčastnili, vstupujú do skupiny S_2 . Skupina W_2 zostáva aj v tejto vekovej kategórii prázdna. Ďalší vývoj početnosti v jednotlivých epidemiologických skupinách je podobný ako v kategórii I. Jedinou modifikáciou je vstup prirodzene zostarnutých osôb zo zodpovedajúcich skupín z kategórie I (premenné $\rho_1 S_1$, $\rho_1 V_1$, $\rho_1 I_1$ a $\rho_1 R_1$).

Výsledný systém diferenciálnych rovníc popisujúcich zmenu početnosti v jednotlivých imunologických kompartmentoch v čase pre kategóriu II možno vyjadriť v nasledujúcom tvare:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_2}{dt} &= - \sum_{k=1}^3 \frac{\beta_{2k} I_k}{N_k} S_2 - (\rho_2 + \mu) S_2 + (1 - c_1 v_1^{eff}) \rho_1 (S_1 + V_1), \\
\frac{dV_2}{dt} &= c_1 v_1^{eff} \rho_1 (S_1 + V_1) - (\rho_2 + \mu) V_2, \\
\frac{dW_2}{dt} &= 0, \\
\frac{dI_2}{dt} &= \sum_{k=1}^3 \frac{\beta_{2k} I_k}{N_k} S_2 + \rho_1 I_1 - (\gamma + \rho_2 + \mu) I_2, \\
\frac{dR_2}{dt} &= \gamma I_2 + \rho_1 R_1 - (\rho_2 + \mu) R_2.
\end{aligned} \tag{2.20}$$

Kategória III: očkování 1. a 2. dávkou

Podobne ako v predchádzajúcom prípade, veková hranica medzi kategóriou II a III približne zodpovedá času druhého očkovania proti osýpkam. V našom modeli predpokladáme, že druhou dávkou očkujeme len osoby, ktoré do času očkovania neprišli do styku s infekčným ochorením, t. j. len osoby zo skupín S_2 a

V_2 . Do skupiny W_3 (ktorá reprezentuje úspešne zaočkovaných po prvej aj druhej dávke) v tejto vekovej kategórii vstupujú osoby, ktoré prirodzene zostarli, boli úspešne zaočkovaní prvou dávkou, zúčastnili sa druhého očkovania a súčasne si úspešne vytvorili protilátky ($c_2 v_2^{eff} \rho V_2$). Prirodzene zostarnuté osoby zo skupiny V_2 , ktoré sa síce druhého očkovania zúčastnili, ale po druhom očkovaní sa im protilátky nevytvorili prichádzajú do skupiny V_3 . Do tejto skupiny ďalej prichádzajú osoby, ktoré sa nezúčastnili prvého očkovania (S_2), prirodzene zostarli a zúčastnili sa druhého očkovania a súčasne sa im po podaní vakcíny vytvorili protilátky ($c_2 v_1^{eff} \rho S_2$). Ďalší vývoj početnosti v jednotlivých skupinách je podobný ako v Kategórii II. Na rozdiel od predchádzajúcej kategórie však prirodzené zostarnutie ako dôvod odchodu z jednotlivých skupín už v tejto vekovej kategórii nemá zmysel uvažovať.

Výsledný systém diferenciálnych rovníc popisujúcich zmenu početnosti v jednotlivých imunologických kompartmentoch v čase pre Kategóriu III možno vyjadriť v nasledujúcom tvare:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_3}{dt} &= - \sum_{k=1}^3 \frac{\beta_{3k} I_k}{N_k} S_3 + (1 - c_2 v_1^{eff}) \rho_2 S_2 - \mu S_3, \\
\frac{dV_3}{dt} &= c_2 v_1^{eff} \rho_2 S_2 + (1 - c_2 v_2^{eff}) \rho_2 V_2 - \mu V_3, \\
\frac{dW_3}{dt} &= c_2 v_2^{eff} \rho_2 V_2 - \mu W_3, \\
\frac{dI_3}{dt} &= \lambda_3 S_3 + \rho_2 I_2 - (\gamma + \mu) I_3, \\
\frac{dR_3}{dt} &= \gamma I_3 + \rho_2 R_2 - \mu R_3.
\end{aligned} \tag{2.21}$$

Poznamenajme, že vzhľadom k zavedeniu povinného očkovania na Slovensku až v roku 1969, veková kategória III v súčasnosti zahŕňa aj osoby, ktoré ochorenie prekonali prirodzene, ochorenie neprekonali, príp. boli zaočkované len jednou dávkou. Túto skutočnosť zohľadníme pri predikcii počiatočného stavu počtu vnímavých osôb v jednotlivých kategóriách.

2.5.2 Matica WAIFW

Kľúčovým problémom kalibrácie modelu predstaveného v Časti 2.5.1 je modelovanie prenosu ochorenia medzi jednotlivými vekovými kategóriami. Prvky matice WAIFW (2.18) možno podľa [160] odhadovať dvomi základnými postupmi.

Prvý spôsob predpokladá dostupnosť dát zo seroprevalenčných imunologických prehľadov ([51], [52]) o predchádzajúcich epidémiách. Prvky matice (2.18) potom odhadneme zo znalosti vekovo špecifických síl infekcie λ_i , $i = 1, 2, 3$, a znalosti celkového počtu chorých v jednotlivých vekových kategóriách I_i , $i = 1, 2, 3$, podľa nasledujúceho vzťahu:

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \beta_{13} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \beta_{23} \\ \beta_{31} & \beta_{32} & \beta_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_1 \\ I_2 \\ I_3 \end{pmatrix}. \tag{2.22}$$

Týmto spôsobom síce nie je možné určiť jednoznačne všetky prvky matice (2.18), avšak zvolením vhodnej štruktúry matice, ktorá odzrkadľuje reálnu štruktúru kontaktov medzi jednotlivými vekovými kategóriami, možno tento výpočtový problém odstrániť. Napríklad v prípade modelovania ochorenia detského veku sa vyberajú symetrické matice, s najväčšími hodnotami na diagonále [73].

Nakoľko pre Slovensko takéto údaje nie sú dostupné vzhľadom k absencii výskytu osýpok v posledných 15 rokoch, rozhodli sme sa použiť inú možnosť kalibrácie matice WAIFW. Vychádzať budeme z článku [162]. Autori navrhli odhadnúť prvky matice WAIFW na základe jednotlivých komponentov, ktoré ovplyvňujú šírenie ochorenia. Na hodnotu prvkov matice WAIFW majú vplyv dve základné charakteristiky: pravdepodobnosť prenosu ochorenia medzi vnímavou a infekčnou osobou a priemerný počet kontaktov zúčastnených osôb. Kvôli jednoduchosti predpokladáme, že pravdepodobnosť prenosu ochorenia (ozn. p) je nezávislá na veku.

Vekovo štruktúrovaný model nám umožňuje do modelovania zahrnúť rozdielne zvyklosti v stretávaní sa v rámci a medzi vekovými kategóriami. Matematicky tieto sociálne zvyklosti v stretávaní sa osôb reprezentujeme tzv. *maticou kontaktov*:

$$M = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

Diagonálne prvky m_{ii} , $i = 1, 2, 3$ reprezentujú priemerný počet kontaktov, ktoré má osoba z vekovej kategórie i v rámci svojej vekovej kategórie za jeden deň. Prvok m_{ij} , $i \neq j$ udáva priemerný počet kontaktov za jeden deň, ktoré má osoba z vekovej kategórie i s osobami z vekovej kategórie j .

Za predpokladu znalosti prvkov matice M , matica β je určená nasledujúcim vzťahom:

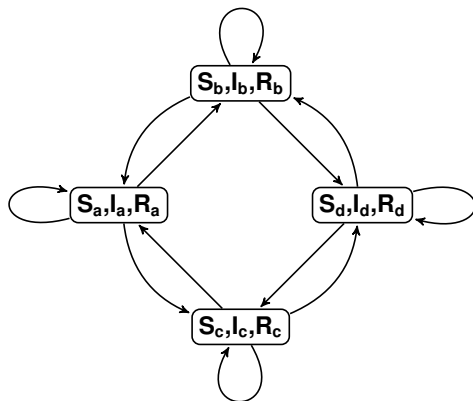
$$\beta = pM, \quad (2.24)$$

kde p označuje pravdepodobnosť prenosu ochorenia pri jednom kontakte medzi infekčnou a vnímavou osobou.

2.5.3 Priestorovo heterogénny model

Priestorová heterogénnosť spočíva v rozdelení populácie do K geografických celkov (krajov) podľa miesta trvalého bydliska. V rámci každého kraja uvažíme rovnaké epidemiologické skupiny ako v základnom modeli (2.10). Zahrnutie priestorovej heterogenity do modelu nám umožní analyzovať vplyv rozdielnych charakteristík jednotlivých krajov pri šírení infekčného ochorenia. Pozornosť upriamime najmä na rozdielnu úroveň vnímavosti populácie.

V priestorovom modeli uvažíme vzájomné interakcie nielen medzi infekčnými a vnímavými osobami v rámci jedného kraja, ale do modelu zahrnieme aj pohyb obyvateľstva medzi jednotlivými kraji. Obyvateľstvo sa medzi kraji presúva z viacerých dôvodov. Za najbežnejšie možno považovať migráciu za prácou, kvôli štúdiu a tiež presuny kvôli dovolenke. Pohyb obyvateľstva medzi kraji nie je



Obr. 2.10: Šírenie infekčného ochorenia v priestorovo heterogénnej populácii, 4 kraje.

rovnomerný: napríklad z dôvodu menšej vzdialenosti je migrácia medzi niektorými kraji väčšia. Na Obr. 2.10 je znázornená jednoduchá schéma interakcií medzi štyrmi kraji. Možný smer šírenia ochorenia zodpovedá smeru jednotlivých šípok. Šípky, ktoré vychádzajú aj končia v jednom kraji, reprezentujú šírenie ochorenia medzi osobami žijúcimi len vo svojom domácom kraji. Šípky smerujúce z jedného kraja do druhého reprezentujú medzikrajové šírenie ochorenia. Vidíme, že pri primárnom výskyte ochorenia v kraji a je možné rozšírenie ochorenia aj do kraja d , napriek tomu, že kraje a a d spolu priamo nekomunikujú (cez kraje b a c).

Popis priestorovo heterogénneho SIR modelu

V deterministickom priestorovom modeli predpokladáme, že populáciu môžeme rozdeliť podľa trvalého bydliska do K krajov. Následne osoby v každom kraji začleníme do epidemiologických skupín S , I a R . Rovnako ako v homogénnom modeli, aj tu predpokladáme konštantnú populáciu v každom kroku pozorovania. Ak $N(t)$ je veľkosť celej populácie a $N_j(t)$ je veľkosť populácie v čase t v kraji j , $j = 1, 2, \dots, K$, potom platí:

$$N(t) = \sum_{j=1}^K N_j(t) = \sum_{j=1}^K N_j(t+1).$$

Keďže v modeli neuvažujeme sťahovanie medzi kraji v priebehu pozorovania, veľkosť populácie $N_j(t) = N_j$ pre každý kraj $j = 1, \dots, K$ sa v čase nemení.

Na matematické vyjadrenie heterogénneho modelu potrebujeme K systémov diferenciálnych rovníc, ktoré nám opíšu priebeh šírenia osýpok na celom území, ktoré daná populácia obýva. Predpokladáme, že počiatkový stav obyvateľov v každom kraji, t. j. $S_j(0)$, $I_j(0)$ a $R_j(0)$ je známy. Priestorovo heterogénny SIR model so zohľadnením očkovania potom popíšeme pomocou nasledujúcich systé-

mov diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned}\frac{dS_j}{dt} &= -\sum_{k=1}^K \frac{\beta_{jk} I_k S_j}{N_k} + \mu(1-x)N_j - \mu S_j, \\ \frac{dI_j}{dt} &= \sum_{k=1}^K \frac{\beta_{jk} I_k S_j}{N_k} - \gamma I_j - \mu I_j, \\ \frac{dR_j}{dt} &= \gamma I_j + \mu x N_j - \mu R_j,\end{aligned}$$

kde $j = 1, 2, \dots, K$.

V priestorovo heterogénnom SIR modeli je potrebné prispôbiť príslušné parametre. Dĺžka infekčnosti ochorenia, $d = 1/\gamma$, bude rovnaká ako v prípade homogénneho modelu. Kvôli jednoduchosti uvažujeme aj rovnakú natalitu/mortalitu vo všetkých krajoch, t. j. hodnota parametra μ je vo všetkých krajoch rovnaká. Priestorovo heterogénny model nám umožňuje zohľadniť špecifiká jednotlivých krajov. V našom modeli sa zameriame na skúmanie vplyvu rozdielnej úrovne vnímavosti voči osýpkam. Parametre aktuálna zaočkovanosť (x) a priemerná vnímavosť (počiatočný stav v epidemiologických skupinách S_j , $j = 1, \dots, 8$) môžu byť v jednotlivých krajoch rôzne.

Ako sme už spomenuli, v prípade priestorovo heterogénneho modelu sa vnímavá osoba môže nakaziť nielen od infekčných osôb zo svojho kraja, ale aj od infekčných osôb z ďalších $K - 1$ krajov. Tieto interakcie formálne zapíšeme pomocou matice B . Prvky matice B hovoria o riziku nákazy vnímavej osoby od infekčnej v jednotlivých krajoch. Pôjde o štvorcovú maticu s rozmerom $K \times K$:

$$B = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \dots & \beta_{1K} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \dots & \beta_{2K} \\ \cdot & & \cdot & \cdot \\ \cdot & & \cdot & \cdot \\ \beta_{K1} & \beta_{K2} & \dots & \beta_{KK} \end{pmatrix}.$$

Prvok β_{jk} hovorí o riziku, že vnímavá osoba z j -teho kraja sa nakazí od infekčnej osoby z k -teho kraja. Vektor $\beta(j, \cdot)$ v systéme SIR rovníc teda pre j -ty kraj určuje riziko nákazy vnímavej osoby z j -teho kraja od infekčných osôb zo všetkých krajov. Výraz $\sum_{k=1}^K \beta_{jk} I_k S_j / N_k$ potom pre j -ty kraj znamená, koľko vnímavých ľudí z kraja j sa nakazí od všetkých infekčných osôb z krajov $k = 1, \dots, K$.

Na stanovenie hodnoty jednotlivých prvkov matice B využijeme vzťah [160]:

$$B = pM. \quad (2.25)$$

Vo vzťahu (2.25) parameter p označuje pravdepodobnosť prenosu infekcie medzi infekčnou a vnímavou osobou. Premenná M predstavuje tzv. maticu kontaktov. Matica kontaktov je vo všeobecnosti štvorcová matica rozmeru $K \times K$:

$$M = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & \dots & m_{1K} \\ m_{21} & m_{22} & \dots & m_{2K} \\ \cdot & & \cdot & \cdot \\ \cdot & & \cdot & \cdot \\ m_{K1} & m_{K2} & \dots & m_{KK} \end{pmatrix}.$$

Jej prvok m_{jk} udáva, koľko kontaktov má osoba z j -teho kraja s osobou z k -teho kraja za jednotku času. Spôsob určenia matice M predstavíme v ďalších častiach.

2.5.4 Stochastický SIR model

Skrytým predpokladom deterministického modelu je predpoklad o homogénnom premiešaní populácie. Inými slovami, deterministický model predpokladá, že osoby z epidemiologických skupín S , I , R sú rovnomerne rozptýlené v populácii. Na druhej strane, stochastický model je schopný analyzovať aj situácie, ktoré možno interpretovať ako *náhodnú premiešanost'* populácie. Kým pri rovnomerne premiešanej populácii počet nových prípadov v každom časovom okamihu je deterministicky určený aktuálnym počtom infekčných jedincov a vstupnými parametrami modelu, v prípade náhodnej premiešanosti v stochastickom modeli počet nových prípadov modelujeme ako náhodnú veličinu. Nový predpoklad umožní modelovať aj situácie, keď skúmaná populácia nie je homogénna, ale vykazuje tzv. zhluky osôb z rovnakých epidemiologických kategórií. Príkladom takejto situácie je komunita nezaočkovaných osôb.

Analýza stochastického modelu spočíva v použití tzv. Monte-Carlo simulácií. Simulácie nám umožňujú realizovať experiment opakovane na tej istej populácii, pri uvážení rôznych scenárov šírenia ochorenia. Scenáre sú pritom určené rozdelením náhodnej premennej: v našom prípade je to počet novoinfekčných jedincov v každom časovom okamihu.

Pri modelovaní stochastického SIR modelu vychádzame z práce [148]. Na rozdiel od modelu popísaného v predchádzajúcej časti, v stochastickom modeli počet novoinfekčných osôb v čase t modelujeme ako náhodnú veličinu z binomického rozdelenia s parametrami $S(t)$ a $p(t)$, t. j.:

$$I^{new}(t) \sim Bin(S(t), p(t)), \quad t = 1, \dots, T. \quad (2.26)$$

Symbolom $S(t)$ označujeme skupinu vnímavých osôb v čase t . Predpokladáme, že tieto osoby sa môžu s pravdepodobnosťou $p(t)$ stať novými infekčnými osobami. Vzhľadom na diskretný charakter premennej I_{new} matematicky vyjadříme stochastický SIR model pomocou nasledujúceho systému diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned} S(t+1) &= S(t) - I^{new}(t) + \mu(1-x)N - \mu S(t), \\ I(t+1) &= I(t) + I^{new}(t) - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ R(t+1) &= R(t) + \gamma I(t) + \mu x N - \mu R(t), \quad t = 0, 1, \dots, T. \end{aligned}$$

Pravdepodobnosť $p(t)$ sa mení v čase t v závislosti od niekoľkých veličín. Hodnotu pravdepodobnosti $p(t)$ určíme ako:

$$p(t) = 1 - \left(1 - \frac{pI(t)}{N-1}\right)^{m(t)} \quad (2.27)$$

(pozri [148, str.82]).

Vo vzťahu (2.27) parameter p označuje pravdepodobnosť prenosu ochorenia počas jedného kontaktu medzi vnímavou (S) a infekčnou (I) osobou. Počet infekčných osôb v čase t nám reprezentuje číslo $I(t)$ a N je veľkosť celkovej populácie. Posledný parameter vystupujúci vo vzorci (2.27) je $m(t)$. Tento parameter udáva

počet kontaktov jednej osoby v čase t . V našej práci pre jednoduchosť uvažujeme konštantný počet kontaktov v každom čase t , čím sa vzťah (2.27) zjednoduší na:

$$p(t) = 1 - \left(1 - \frac{pI(t)}{N-1}\right)^m. \quad (2.28)$$

Stochastický heterogénny SIR model

Stochastický priestorový SIR model je rozšírením stochastického homogénneho modelu. Uvažujeme priestorovú heterogénnosť populácie: počet infekčných osôb v j -tom kraji v čase t , $I_j(t)$, je daný náhodnou veličinou $I_j^{new}(t)$ z binomického rozdelenia s parametrami $S_j(t)$ a $p_j(t)$:

$$I_j^{new}(t) \sim \text{Bin}(S_j(t), p_j(t)), \quad t = 0, 1, \dots, T, \quad j = 1, 2, \dots, K. \quad (2.29)$$

Parameter $S_j(t)$ označuje skupinu vnímavých osôb v j -tom kraji, ktoré sa môžu nakaziť. Parameter $p_j(t)$ udáva pravdepodobnosť, že sa vnímavá osoba v j -tom kraji nakazí od infekčnej osoby z ľubovoľného kraja.

Systém rovníc popisujúci stochastický heterogénny model potom vyzerá nasledovne:

$$\begin{aligned} S_j(t+1) &= S_j(t) - I_j^{new}(t, j) + \mu(1-x)N_j - \mu S_j(t), \\ I_j(t+1) &= I_j(t) + I_j^{new}(t, j) - \gamma I_j(t) - \mu I_j(t), \\ R_j(t+1) &= R_j(t) + \gamma I_j(t) + \mu x N_j - \mu R_j(t), \end{aligned}$$

kde $j = 1, 2, \dots, K$ a $t = 0, 1, \dots, T$.

Jediný parameter, ktorý sa zmení oproti predchádzajúcim modelom, je pravdepodobnosť $p_j(t)$. Tento parameter nám na rozdiel od homogénneho modelu musí zohľadniť aj vzájomnú interakciu medzi kraji. Na výpočet takejto pravdepodobnosti využijeme všeobecný vzťah:

$$p(A) = 1 - p(A^c), \quad (2.30)$$

kde udalosť A reprezentuje situáciu, že vnímavá osoba sa nakazí. Doplnok, A^c , je potom udalosť, že vnímavá osoba sa nenakazí.

Keďže v heterogénnom modeli sa vnímavá osoba môže nakaziť od infekčnej osoby z ľubovoľného kraja, $p(A^c)$ sa dá vypočítať ako:

$$p(A^c) = p(A_1^c \wedge A_2^c \wedge \dots \wedge A_K^c) = p(A_1^c) \times p(A_2^c) \times \dots \times p(A_K^c),$$

kde A_k^c je udalosť, že vnímavá osoba sa nenakazí od osoby z k -teho kraja pre $k = 1, 2, \dots, K$.

Pravdepodobnosť, že vnímavá osoba z j -teho kraja sa nenakazí od infekčnej osoby z k -teho kraja (A_k^c) v čase t , označíme ako $pp_k(t)$. Túto pravdepodobnosť vypočítame nasledovne:

$$pp_k(t) = \left(1 - \frac{pI_k(t)}{N_k - 1}\right)^{m(j,k)}, \quad (2.31)$$

kde $m(j, k)$ je počet kontaktov jednej osoby z j -teho kraja s k -tym krajom. Kvôli jednoduchosťi uvažujeme aj v tomto prípade konštantné počty kontaktov v celom období pozorovania. Parameter p je pravdepodobnosť nákazy pri jednom

kontakty medzi infekčnou a vnímavou osobou a premenná $I_k(t)$ udáva počet infekčných osôb v k -tom kraji v čase t . Veľkosť celkovej populácie v k -tom kraji je označená ako N_k . Potom

$$p(\text{vnímavá osoba sa nenakazí v čase } t) = pp_1(t) \times \cdots \times pp_K(t). \quad (2.32)$$

Výslednú pravdepodobnosť $p_j(t)$, t. j. pravdepodobnosť, že sa vnímavá osoba z kraja j v čase t nakazí, dopočítame pomocou vzťahov (2.30), (2.31) a (2.32) ako:

$$p_j(t) = 1 - \prod_{k=1}^K \left(1 - \frac{pI_k(t)}{N_j - 1} \right)^{m(j,k)}. \quad (2.33)$$

2.5.5 Vstupné parametre modelov

Modely predstavené v Častiach 2.3.1 a 2.5.1 sú primárne navrhnuté na analýzu šírenia osýpok na území Slovenskej republiky. Vstupy modelov môžeme rozdeliť do niekoľkých kategórií:

- **Charakteristiky ochorenia.** V epidemiologickom modelovaní štandardne predpokladáme, že každé infekčné ochorenie môžeme charakterizovať niekoľkými parametrami. V našom modeli sa budeme opierať o nasledujúce charakteristiky: reprodukčné číslo (R_0), doba infekčnosti (γ), pravdepodobnosť prenosu z infekčnej na vnímavú osobu (p). Pre osýpky tieto informácie možno nájsť napr. v [160].
- **Očkovacie scenáre.** Na šírenie infekčného ochorenia má podstatný vplyv nastavenie očkovacej schémy. V súčasnosti sa na Slovensku proti osýpkam očkuje dvomi dávkami: prvá vakcína je podaná v 15. – 18. mesiaci a druhá v 11. roku života.

Ďalšou relevantnou informáciou v súvislosti s očkovaním je účinnosť vakcín (parametre v_1^{eff} a v_2^{eff}). Pod účinnosťou vakcíny rozumieme pravdepodobnosť, s akou sa vnímavá osoba po očkovaní stane imúnnou. Efektívnosť jednotlivých očkovacích dávok je uvedená v Časti 1.5.

Posledným parametrom ovplyvňujúcim šírenie infekčného ochorenia je miera zaočkovanosti prvou (c_1) a druhou vakcínou (c_2). Napriek povinnému očkovaníu proti osýpkam na Slovensku v poslednom období pozorujeme klesajúci trend zaočkovanosti v niektorých oblastiach (viď Tab. 1.5). Vzhľadom na túto skutočnosť analyzujeme vplyv viacerých scenárov vývoja zaočkovanosti na šírenie osýpok. Navrhnuté scenáre podrobne popíšeme v Časti 2.5.6.

- **Demografické údaje.** Informácie o demografickej situácii na Slovensku pochádzajú z [127]. Údaje relevantné pre náš model zahŕňajú informácie o celkovom počte obyvateľstva N a prognózu vývoja obyvateľstva v rokoch 2017 – 2025. Z týchto údajov sme odhadli mieru natality a mortality. Nakoľko prognóza obyvateľstva zohľadňuje okrem prirodzeného starnutia aj migráciu obyvateľstva, zohľadnili sme túto skutočnosť aj v našom modeli. Osobitne sme odhadli mieru natality. Rozšírili sme rozsah miery úmrtnosti: kladná hodnota predstavuje situáciu, keď prirodzený úbytok obyvateľstva

je väčší ako čistá migrácia, záporná hodnota situáciu, keď čistá migrácia prevyšuje prirodzený úbytok obyvateľstva. Vzhľadom na tieto skutočnosti veľkosť populácie už nie je konštantná, jej veľkosť zodpovedá prognózovanému vývoju obyvateľstva v rokoch 2017 – 2025.

Tab. 2.2 udáva hodnoty vstupných parametrov, ktoré sme použili pri vytváraní predikcií šírenia osýpok na území Slovenskej republiky.

Tabuľka 2.2: Parametre modelu: označenie a hodnoty.

Parameter	Označenie	Hodnota
Časový horizont	T	365 dní
Reprodukčné číslo	R_0	17
Pravdepodobnosť prenosu	p	0,95
Doba infekčnosti	$d = 1/\gamma$	5 dní
Účinnosť 1.vakcíny	v_1^{eff}	95%
Účinnosť 2.vakcíny	v_2^{eff}	99%
Účinnosť materských protilátok	α	0,5 roka
Materské protilátky(početnosť)	c_0	35%
Zaočkovanosť 1. dávkou	c_1 (MCV1)	Scenáre 1 – 6
Zaočkovanosť 2. dávkou	c_2 (MCV2)	Scenáre 1 – 6
Veľkosť populácie	N	premenlivá hodnota
Miera úmrtnosti/pôrodnosti	μ	premenlivé hodnoty
Miera presunu kvôli veku	ρ_1, ρ_2	1/počet časových krokov

2.5.6 Odhad vývoja vnímavosti v rokoch 2017 – 2025

K úplnej špecifikácii modelov predstavených v Častiach 2.3.1 a 2.3.3 je nutné definovať počiatočný stav osôb v jednotlivých epidemiologických skupinách pre každý z rokov 2017 – 2025. Od roku 1999 sa osýpky na Slovensku vyskytujú len sporadicky, ako ojedinelé importované a import-related prípady. Z tohto dôvodu v numerickej analýze, uvažíme vstup jednej infekčnej osoby do populácie v každom z uvažovaných rokov osobitne, t. j. počiatočný stav v skupine infekčných zvolíme ako: $I^t(0) = 1$ pre $t = 2017, \dots, 2025$. Pri odhade počtu vnímavých ($S^t(0)$, pre $t = 2017, \dots, 2025$) budeme vychádzať z kohortového modelu predstaveného v Časti 2.4. Počiatočný počet odolných vypočítame podľa vzťahu $R^t(0) = N^t(0) - I^t(0) - S^t(0)$, kde $N^t(0)$ označuje veľkosť populácie v roku t , $t = 2017, \dots, 2025$.

Stav vnímavosti populácie na osýpky bol na Slovensku poslednýkrát empiricky zistený v roku 2002. Získané informácie boli zverejnené v imunologickom prehľade [151]. V Časti 2.4 sme prezentovali odhad vnímavosti na osýpky pre rok 2015. Na odhad vývoja vnímavosti v rokoch 2017 – 2025 použijeme zjednodušenú verziu kohortového modelu, ktorý je podrobnejšie popísaný v [177].

V zjednodušenom modeli nebudeme uvažovať ubúdanie imunity, nakoľko parametre charakterizujúce tento jav nie sú dostatočne známe. Pri odhade vnímavosti budeme vychádzať z predpokladu, že v sledovanom období nedôjde k výskytu väčších epidémií, ktoré by mohli zásadným spôsobom ovplyvniť vní-

Tabuľka 2.3: Proporcía imúnnych $r(i, t)$ v rokoch $t = 2017, \dots, 2025$, pre kohorty narodené v rokoch $i = 1917, \dots, 2025$.

Kohorta i v roku t	Proporcía imúnnych	Poznámka
$i = 1992, \dots, 2025$		
$t - i = 0$	$r(i, t) = 0,35$	0-roční
$t - i = 1$	$r(i, t) = 0,5 \times MCV1(i)$	1-roční
$t - i = 2, \dots, 10$	$r(i, t) = v_1^{eff} \times MCV1(i)$	2 – 10-roční
$(t - i) > 10$	$r(i, t) = v_2^{eff} \times MCV2(i)$ $+ v_1^{eff} \times (1 - MCV2(i)) \times MCV1(i)$	11+ roční so známym $MCV1$ aj $MCV2$
$i = 1981, \dots, 1991$		
	$r(i, t) = MCV2(i) \times v_2^{eff}$	Známe len $MCV2$
$i = 1917, \dots, 1980$		
	$r(i, t) = \text{Séropozitívni z IP 2002}$	Neznáme $MCV1$ aj $MCV2$

mavosť populácie. Budeme teda predpokladať, že zmeny vo vnímavosti sú spôsobené len vývojom zaočkovanosti v pribúdajúcich a doočkovaných kohortách a zmenami v relatívnom zastúpení kohort vplyvom prirodzeného starnutia obyvateľstva a migrácie. Ďalej predpokladáme, že očkovačie schéma sa v sledovanom období nebude meniť. Na rozdiel od modelu popísaného v [177] uvažujeme, že očkovačie druhou dávkou má účinnosť $v_2^{eff} = 98\%$ nezávisle od toho, či bolo prvé očkovačie úspešné alebo nie.

Podrobný popis jednotlivých krokov pri odhade vnímavosti pre jednotlivé skupiny kohort je uvedený v [177]. V krátkosti si pripomenieme len základné princípy odhadu vnímavosti pomocou kohortového modelu. Pre kohorty narodené pred rokom 1981 nie sú známe údaje o zaočkovanosti, preto pri odhade ich vnímavosti vychádzame z imunologického prehľadu z roku 2002. Pre ostatné kohorty je známe pokrytie aspoň niektorou dávkou z administratívnych kontrol očkovačie. V súčasnosti (rok 2017) je pre kohorty narodené v rokoch 1981 – 2004 známe pokrytie 2. dávkou ($MCV2$) a v kohortách narodených v rokoch 1992 – 2013 pokrytie prvou dávkou ($MCV1$). Pre mladšie kohorty, ktoré v súčasnosti ešte nie sú zaočkované (niektoré ani narodené), hodnoty $MCV1$ a $MCV2$ stanovíme prostredníctvom jednotlivých scenárov.

Jednotlivé kohorty ako celok prechádzajú niekoľkými stavmi z hľadiska vnímavosti na osýpky. Novonarodení, 0-roční, sú čiastočne chránení materskými protilátkami. Uvažujeme, že 35% z nich je imúnnych vďaka protilátkam získaných od matky. Ďalej, v 15. – 18. mesiaci sa štandardne očkuje prvou dávkou. V praxi však často dochádza k odkladaniu očkovačie. Preto zjednodušene predpokladáme, že očkovačie sa vykonáva priemerne v 18. mesiaci. Na základe tohto predpokladu je imúnna približne polovica z časti kohorty i , ktorá bola očkovačie prvou dávkou $MCV1(i)$. Po očkovačie prvou dávkou sa stav vnímavosti populácie nemení. Následne, vo veku 11 rokov sa štandardne očkuje druhou dávkou. Ak neuvažujeme ubúdanie imunity ani prítomnosť ochorenia, vnímavosť kohorty sa po druhom očkovačie nemení. Podrobnejší popis výpočtu proporcíe imúnnych/vnímvých je zhrnutý v Tab. 2.3.

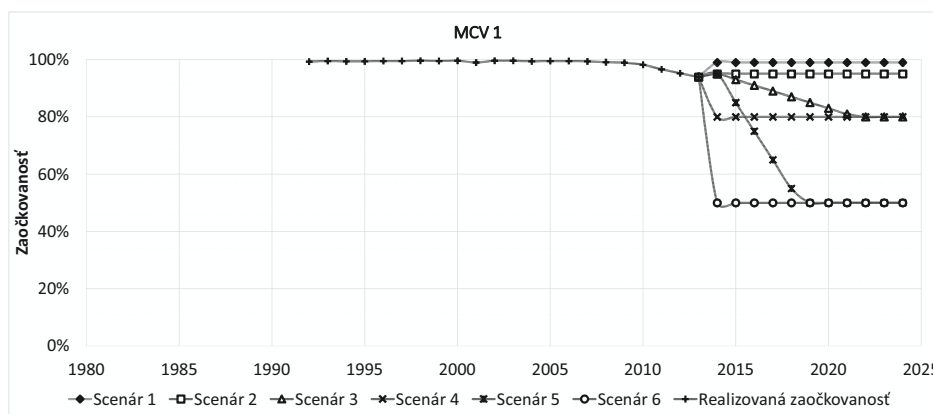
Ako vidíme v Tab. 2.3, kľúčovým faktorom, ktorý ovplyvňuje stav budúcej

vnímavosti populácie, je vývoj jej zaočkovanosti v čase, teda hodnoty $MCV1(i)$ a $MCV2(j)$ pre $i = 2015, \dots, 2023$ a $j = 2006, \dots, 2014$. Odhad týchto hodnôt založíme na predpoklade platnosti súčasnej očkovacej schémy a predchádzajúcom vývoji zaočkovanosti. Vzhľadom na pokles zaočkovanosti na osýpky pozorovaný v posledných rokoch a existenciu antivakcinačných aktivít sa zaoberáme aj otázkou poklesu zaočkovanosti. Pre účely numerickej analýzy sme navrhli 6 scenárov, ktorých popis je uvedený v Tab. 2.4.

Tabuľka 2.4: Popis uvažovaných scenárov vývoja budúcej zaočkovanosti.

Scenár	Popis
Scenár 1	Udržanie zaočkovanosti na úrovni 99% pre obidve dávky
Scenár 2	Mierny pokles zaočkovanosti na úroveň 95% pre obidve dávky
Scenár 3	Pokles $MCV1$ aj $MCV2$ o 2% ročne na úroveň 80%
Scenár 4	Okamžitý pokles $MCV1$ aj $MCV2$ na úroveň 80%
Scenár 5	Pokles $MCV1$ aj $MCV2$ o 10% ročne na úroveň 50%
Scenár 6	Okamžitý pokles $MCV1$ aj $MCV2$ na úroveň 50%

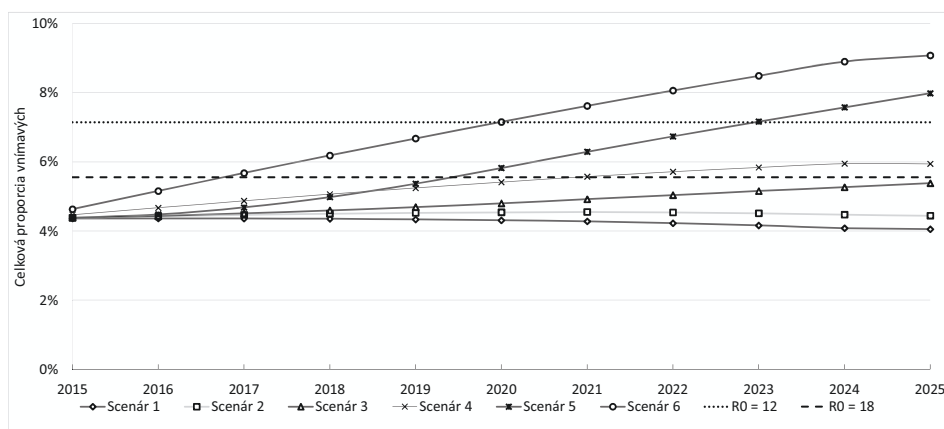
Scenáre 1 a 2 možno považovať za optimistické-referenčné, Scenáre 3 a 4 za očakávateľné (v prípade, že by očkovanie prestalo byť povinné) a Scenáre 5 a 6 za pesimistické predpovede stavu budúceho vývoja zaočkovanosti. Obr. 2.11 graficky znázorňuje realizovanú zaočkovanosť prvou dávkou ($MCV1$) a predpokladaný vývoj zaočkovanosti podľa Scenárov 1 – 6 podľa ročníkov narodenia.



Obr. 2.11: Scenáre vývoja zaočkovanosti proti osýpkam prvou dávkou ($MCV1$) v kohortách podľa ročníka narodenia.

Na základe zostavených scenárov sme odhadli stav vnímavosti populácie na osýpky na Slovensku v rokoch 2015 – 2025. Na Obr. 2.12 sme graficky znázornili odhadnutý stav vnímavosti celej populácie Slovenska.

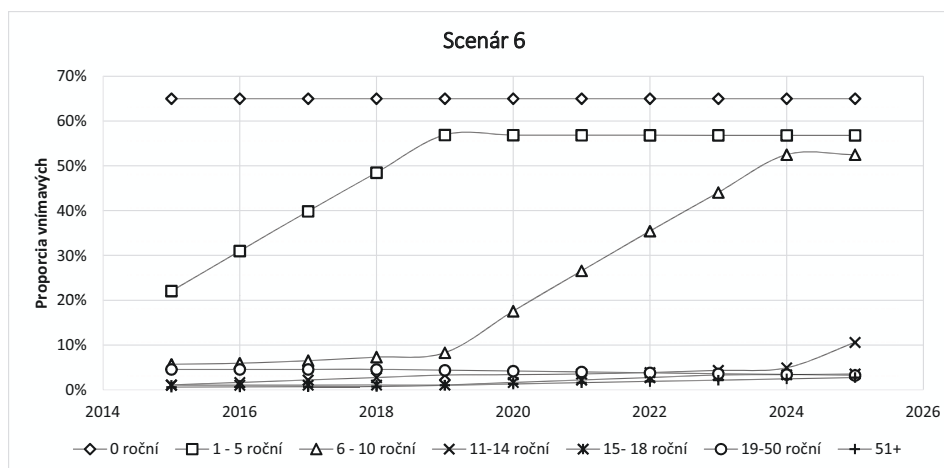
Výsledky ilustrujú, že pri zachovaní vysokej úrovne zaočkovanosti (Scenáre 1 a 2), proporcia vnímavých zostáva pod hranicou kolektívnej ochrany. Pri Scenároch 3 a 4 vidíme plynulý nárast porcie vnímavých, ktorý ku koncu skúmanej



Obr. 2.12: Vývoj celkovej proporcie vnímavých na osýpky $s(t)$ v rokoch 2015 – 2025 podľa Scenárov 1 – 6. Prerušované čiary zodpovedajú hranici kolektívnej ochrany pre hodnoty základného reprodukčného čísla $R_0 = 12$ a $R_0 = 18$.

dekády vedie k prekročeniu hranice kolektívnej ochrany. V pesimistických Scenároch 5 a 6 k prekročeniu hranice kolektívnej ochrany dochádza už v rokoch 2018 a 2020.

Na Obr. 2.12 sme znázornili vývoj proporcie vnímavých vo vybraných vekových skupinách podľa Scenáru 6.



Obr. 2.13: Vývoj proporcie vnímavých vo vybraných vekových skupinách podľa Scenáru 6.

Vidíme, že v prípade najpesimistickejšieho zo scenárov vývoja budúcej zaočkovanosti, pri poklese zaočkovanosti dochádza prirodzene k nárastu vnímavosti najnižších vekových skupinách (predškolský vek). Ak nedôjde počas dlhšej doby k epidémii, možno očakávať presun vnímavých aj do starších vekových skupín (školský vek) a ku kumulácii ich počtu. Pokiaľ neuvažujeme ubúdanie imunity,

tak v sledovanom období by vnímavosť v ostatných vekových skupinách mala byť na približne rovnakej úrovni ako je v súčasnosti. Výnimkou sú najstaršie vekové skupiny, v ktorých sa vplyvom prirodzeného starnutia a úmrtnosti znižuje podiel kohort s vyššou postinfekčnou imunitou a sú nahrádzané kohortami s nižšou, resp. neznámou postvaccinačnou imunitou.

Z odhadnutých hodnôt proporcie imúnnych $r(i, t)$ pre $t = 2017, \dots, 2025$ a $i = t - 100, \dots, t$ počiatkové hodnoty absolútnych počtov $R(t)$ v modeli (2.11) pre každý z uvažovaných rokov $t = 2017, \dots, 2025$ dourčíme ako:

$$R(t) = \sum_{i=t-100}^t N(i, t)r(i, t),$$

kde $N(i, t)$ označuje i -tej vekovej kohorty v roku t , $t = 2017, \dots, 2025$. Podobne, počiatkový stav vo vekových kategóriách I – III v oddelení imúnnych pre model popísaný v Časti 2.5.1 pre $t = 2017, \dots, 2025$ vypočítame ako:

$$\begin{aligned} R_1(t) &= N(t, t)r(t, t) + 0,5N(t-1, t)r(t-1, t), \\ R_2(t) &= 0,5N(t-1, t)r(t-1, t) + \sum_{i=t-10}^{t-2} N(i, t)r(i, t), \\ R_3(t) &= \sum_{i=t-100}^{t-11} N(i, t)r(i, t). \end{aligned}$$

2.5.7 Hodnoty vstupných parametrov v priestorovo heterogénnom modeli

V heterogénnom modeli rozdelíme celú populáciu Slovenska do ôsmich krajov (Bratislavský, Trnavský, Nitriansky, Trenčiansky, Žilinský, Banskobystrický, Prešovský a Košický), t. j. $K = 8$. Nakoľko nepoznáme odhad vývoja populácie pre jednotlivé kraje Slovenska v rokoch 2017 – 2025, v každom z experimentov veľkosť populácie v jednotlivých krajoch $N_j, j = 1, \dots, 8$, stanovíme podľa údajov pre rok 2014, ktoré sú uvedené v [111]. Chýbajúca prognóza vývoja počtu obyvateľov jednotlivých krajov nám znemožňuje nastaviť počiatkové hodnoty v epidemiologických skupinách S a R vzhľadom k Scenárom 1 – 6 definovaným v Časti 2.5.6. Z tohto dôvodu výsledky prezentované pre priestorovoštruktúrovaný model nebudú plne korešpondovať s numerickou analýzou modelov prezentovaných v Častiach 2.3.1 a 2.5.1. V prípade priestorovoštruktúrovaného modelu sa zameriame na analýzu vplyvu priestorovej heterogenity vo vnímavosti jednotlivých krajov Slovenska na šírenie infekčného ochorenia preventabilného očkovaním. Budeme skúmať vplyv viacerých potenciálne možných hodnôt vnímavosti populácie v jednotlivých krajoch Slovenska na vývoj epidemiologickej situácie. Hodnoty aktuálnej zaočkovanosti (parameter x) sa pre ročník narodenia 2012 na Slovensku pohybujú v intervale 88 – 96% (viď [152], rok 2014). Počiatkovú podmienku $S_j(0), j = 1, \dots, 8$, zvolíme podľa toho, akú veľkú priemernú teoretickú odolnosť populácie v kraji j budeme uvažovať. Napríklad, ak priemerná uvažovaná odolnosť má v kraji j hodnotu 95%, potom (pri predpoklade iba endemickeho výskytu ochorenia v predchádzajúcom období) vnímavých osôb bude 5%, t. j. $S_j(0) = 0,05N_j(0)$. Vo zvolenom kraji j počiatkovú podmienku $I_j(0)$ nastavíme

Tabuľka 2.5: Odhadnutý počet denných kontaktov v ôsmich krajoch Slovenskej republiky. Zdroj: [134].

Kraj	Kontakty (počet)	Kraj	Kontakty (počet)
Bratislavský (BA)	3,78	Trnavský (TT)	2,74
Nitriansky (NR)	2,74	Trenčiansky (TN)	2,74
Žilinský (ZA)	2,53	Banskobystrický (BB)	2,53
Prešovský (PO)	2,53	Košický (KE)	2,74

na hodnotu $I_j(0) = 1$, pre ostatné kraje $i \neq j$, $i = 1, \dots, 8$, hodnotu $I_i(0)$ položíme rovnú nule. Takéto nastavenie počiatočných hodnôt nám umožní skúmať šírenie infekčného ochorenia pri vstupe jednej infekčnej osoby do kraja j . Počiatočný stav v skupine odolných osôb dopočítame ako $R_j(0) = N_j - S_j(0) - I_j(0)$.

Dĺžku infekčnosti ochorenia (d) stanovíme rovnako ako v Časti 2.2, t. j. $d = 1/\gamma = 5$. Ako sme už uviedli v Časti 2.5.3, v prípade priestorovo heterogénneho modelu natalitu a mortalitu považujeme za identické čísla. V roku 2014 bol podľa [126] rozdiel medzi pôrodnosťou a úmrtnosťou menej ako 0,1%, čo považujeme za zanedbateľnú hodnotu vzhľadom k účelom našej analýzy. Z údajov v [173] vieme zistiť, že pôrodnosť na Slovensku v roku 2014 bola 1,051%. V našej práci robíme analýzu na základe denných údajov, a preto musíme ročnú pôrodnosť podeliť počtom dní v roku, t. j. $\mu = 0,0105/365$. Dĺžku sledovaného obdobia sme zvolili na 1 rok, t. j. $T = 365$ dní.

Na stanovenie hodnôt jednotlivých prvkov matice B (pozri Časť 2.5.3) potrebujeme poznať priemerný počet denných kontaktov v rámci jednotlivých krajov ako aj vzájomnú komunikáciu medzi krajinami. Z informácií v [126] poznáme hustotu obyvateľstva v jednotlivých ôsmich krajoch Slovenska. Bratislavský kraj je najhustejšie obývaný, preto subjektívne zvolíme hodnotu reprodukčného čísla pre tento kraj 18. Naopak Banskobystrický kraj je obývaný najredšie, preto zvolíme hodnotu reprodukčného čísla 12. Pomocou týchto dvoch hraničných krajov dourčíme reprodukčné čísla pre všetky zvyšné kraje, pričom berieme do úvahy rozdielnosť hustoty osídlenia jednotlivých krajov. Následne podľa vzťahu (2.12) dopočítame priemerný počet denných kontaktov (m) v jednotlivých krajoch. Odhadnuté hodnoty sú uvedené v Tab. 2.5.

Pri stanovovaní počtu kontaktov medzi jednotlivými krajinami využijeme údaje o pracovnej migrácii obyvateľov Slovenska z roku 2007 [92]. Tab. 2.6 udáva počet pravidelne migrujúcich osôb v rámci krajov Slovenska. Jej riadky znamenajú počet prichádzajúcich ľudí do daného kraja a stĺpce znamenajú počet odchádzajúcich ľudí z daného kraja.

Ak počet osôb migrujúcich do kraja j z kraja k je T_{jk} , potom pravdepodobnosť, že sa stretne osoba z j -teho kraja s osobou z k -teho kraja v j -tom kraji je

$$q_{jk} = \frac{T_{jk}}{N_j + \sum_{k=1, k \neq j}^8 T_{jk} - \sum_{k=1, k \neq j}^8 T_{kj}} \quad (2.34)$$

Ak je potom v j -tom kraji priemerný počet kontaktov \bar{m}_j , vieme dopočítať

Tabuľka 2.6: Tabuľka pracovnej migrácie. Zdroj: [134].

kraje	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	617 973	30 600	12 100	7 500	8 400	6100	8500	2700
TT	1 800	522 042	2 300	1 500	1 800	500	1 700	600
NR	600	3 600	665 692	3 400	300	3 800	400	100
TN	200	1 600	900	575 113	2 200	200	400	100
ZA	200	300	300	3000	674 234	1 500	1 500	700
BB	600	0	3000	1 200	2000	642 686	700	300
PO	200	0	1 200	0	1 200	0	793 946	3 000
KE	200	0	300	100	300	1300	12 300	787 660

počet kontaktov pre k -ty kraj v j -tom kraji ako:

$$m_{jk} = q_{jk} \bar{m}_j. \quad (2.35)$$

Vzťahy (2.34) a (2.35) aplikujeme na celú Tab. 2.6 a dostaneme výslednú maticu kontaktov M . Po prenasobení matice kontaktov pravdepodobnosťou prenosu $p = 0,95$ dostávame podľa vzťahu (2.25) výslednú maticu B .

2.5.8 Výsledky experimentov

V tejto časti práce si predstavíme výsledky numerických experimentov v priestorovo heterogénnom deterministickom a stochastickom modeli a pokúsime sa predpovedať priebeh ochorenia osýpok na Slovenku pomocou matematických modelov predstavených v Častiach 2.5.8, 2.5.1 a 2.5.3. Predstavíme viaceré scenáre, ktoré pri šírení infekčného ochorenia môžu nastať. Sledovať budeme hlavne vplyv miery vnímavosti populácie na celkový počet prípadov.

Základný SIR model

V tejto časti si predstavíme predikcie šírenia infekčného ochorenia (osýpok) podľa základného modelu (2.11). Uskutočnili nasledujúce tri typy numerických experimentov:

1. základný
2. s redukciou
3. s reguláciou

Navrhnuté experimenty slúžia na demonštráciu schopností a nedostatkov základného modelu predikovať šírenie infekčného ochorenia preventabilného očkovaním. Počiatočná početnosť v jednotlivých epidemiologických skupinách (S , I , R) bola stanovená na základe odhadov uverejnených v Časti 2.5.6.

V každom experimente sme odhadli očakávaný počet prípadov, ak do populácie vstúpi jedna infekčná osoba. V základnom experimente sme nastavili priemerný počet denných kontaktov na základe znalosti reprodukčného čísla, doby infekčnosti a pravdepodobnosti prenosu z infekčného na vnímavého. Zo znalosti

Tabuľka 2.7: Základný SIR model: predpokladaná vnímavosť populácie a odhadnutý počet prípadov pre Scenáre 1 – 6.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Scenár č. 1	4,30%	4,30%	4,29%	4,27%	4,25%	4,22%	4,17%	4,10%	4,02%
	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Scenár č. 2	4,37%	4,41%	4,44%	4,46%	4,48%	4,49%	4,48%	4,45%	4,41%
	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Scenár č. 3	4,38%	4,45%	4,53%	4,63%	4,74%	4,85%	4,97%	5,09%	5,20%
	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Scenár č. 4	4,60%	4,81%	5,00%	5,18%	5,35%	5,51%	5,65%	5,78%	5,89%
	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Scenár č. 5	4,42%	4,62%	4,91%	5,30%	5,75%	6,22%	6,66%	7,09%	7,51%
	1	1	1	1	1	97500	121296	153025	187039
Scenár č. 6	5,08%	5,60%	6,11%	6,60%	7,08%	7,55%	7,99%	8,42%	8,83%
	1	1	98351	120497	154630	191505	228136	263576	291440

hodnôt parametrov $R_0 = 17$, $d = 5$ a $p = 0,95$ priemerný počet denných kontaktov odhadneme podľa vzťahu (2.12). Odhadnutá hodnota je približne 3,58. Výsledné odhady počtu prípadov pre Scenáre 1 – 6 sú zosumarizované v Tab. 2.7.

Hodnoty v Tab. 2.7 dokumentujú známy fakt: pri dosiahnutí tzv. *kolektívnej ochrany*, ktorá v prípade osýpok vyžaduje odolnosť populácie na úrovni aspoň $1 - 1/17 = 94,11\%$ (pozri Časť 2.3.2), základný SIR model predpovedá priaznivú epidemiologickú situáciu, bez rozšírenia ochorenia. V Scenároch 1 – 4 bola hranica kolektívnej ochrany dosiahnutá pre každý z uvažovaných rokov 2017 – 2025.

Pri priemernej odolnosti populácie pod kritickou úrovňou, základný SIR model predpovedá šírenie ochorenia pri vstupe jednej infekčnej osoby v danom roku. Takúto situáciu predpovedá Scenár 5 pre roky 2022 – 2025 a Scenár 6 pre roky 2019 – 2025. Ako vidíme v Tab. 2.7, čím vyššia priemerná vnímavosť populácie, tým väčší rozsah epidémie.

Výsledky základného SIR modelu (2.11) potvrdzujú funkčnosť kolektívnej ochrany. Na druhej strane, model (2.11) predpovedá enormne vysoký očakávaný počet prípadov pri poklese odolnosti populácie pod hranicu kolektívnej ochrany. Vzhľadom na informácie o rozsahu minulých epidémií osýpok na území Slovenskej republiky, ale aj s ohľadom na rozsah epidémií v okolitých krajinách (viď Časť 1.3), očakávané počty prípadov, ktoré predpovedá model (2.11), možno len ťažko považovať za odhady blízke reálnemu stavu.

Z teoretického hľadiska predikovaný počet prípadov nie je prekvapivý. Homogénny model (2.11) aplikovaný na populáciu veľkosťou prevyšujúcou 5 mil. a s počiatočnou vnímavosťou 6 – 9% (300 – 450 tis. osôb) neberie do úvahy žiadne dodatočné regulácie pri šírení ochorenia. Pri výskyte infekčnej osoby a odolnosti populácie pod hranicou kolektívnej ochrany dochádza k postupnému šíreniu ochorenia v populácii. K vymiznutiu ochorenia dochádza až po doznení epidémie, a to len z dôvodu nárastu počtu odolných jedincov po prekonaní ochorenia.

Takýto predpoklad nekorešponduje s realitou: na šírenie ochorenia majú podstatný vplyv práve dodatočné regulácie pri počiatočnom výskyte ochorenia. Medzi štandardné typy opatrení patria dodatočné očkovanie dotknutých osôb, zruše-

Tabuľka 2.8: Základný SIR model s redukovanou populáciou: predpokladaná vnímavosť populácie a odhadnutý počet prípadov pre Scenár 5 a 6.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Scenár 5 (vniavosť)	4,42%	4,62%	4,91%	5,30%	5,75%	6,22%	6,66%	7,09%	7,51%
Pôvodné	1	1	1	1	1	97500	121296	153025	187039
Redukcia 10x	1	1	1	1	1	8728	11377	14771	18301
Redukcia 100x	1	1	1	1	1	744	1055	1423	1790
Redukcia 10x,90%K	1	1	1	1	1	1	9623	10257	13058
Scenár 6 (vniavosť)	5,08%	5,60%	6,11%	6,60%	7,08%	7,55%	7,99%	8,42%	8,83%
Pôvodné	1	1	98351	120497	154630	191505	228136	263576	291440
Redukcia 10x	1	1	10404	11228	14870	18724	22489	26099	29045
Redukcia 100x	1	1	1387	1202	1428	1831	2216	2585	2896
Redukcia 10x,90%K	1	1	1	9024	10425	13569	17207	20847	23690

nie návštev v nemocniciach a pod. Iným typom opatrení pri výskyte ochorenia je vydanie odporúčania necestovať do postihnutých oblastí či vyhlásenie karantény v určitej oblasti. Cieľom takéhoto opatrenia je zabezpečiť zníženie pravdepodobnosti prenosu ochorenia do geograficky vzdialenejších oblastí. Z matematického hľadiska jednou z možností, ako prezentovať v modeli takúto reguláciu v sociálnych zvyklostiach osôb po výskyte ochorenia, je zníženie veľkosti dotknutej populácie. V Tab. 2.8 sú zhrnuté predikcie modelu (2.11) v prípade zníženia veľkosti uzavretej populácie 10, resp. 100-násobne.

V Tab. 2.8 riadky *Pôvodné* zodpovedajú odhadu pre celú odhadnutú populáciu Slovenska v rokoch 2017 – 2025. Riadky *Redukcia 10x*, resp. *Redukcia 100x* referujú na situáciu, ktorá zodpovedá 10-, resp. 100-násobnej redukcii veľkosti uvažovanej populácie. Vidíme, že redukcia veľkosti populácie nemá vplyv na hranicu kolektívnej ochrany: odolnosť populácie nad touto hranicou neumožňuje rozšírenie ochorenia. Redukcia veľkosti populácie má však podstatný vplyv na zníženie predikovaného počtu prípadov. Výsledky tohto teoretického experimentu poukazujú na dôležitosť presného vymedzenia veľkosti dotknutej populácie. Otázkou ostáva, či redukcia veľkosti skúmanej populácie má vplyv aj na priemerný počet kontaktov osôb z tejto populácie. Domnievame sa, že pri redukcii 10, resp. 100, nedochádza k významnému zníženiu priemerného počtu kontaktov osôb z takto redukovanej uzavretej populácie. V Tab. 2.8 v riadkoch *Redukcia 10x, 90%K* pre ilustráciu uvádzame odhad počtu prípadov v prípade zníženia priemerného počtu kontaktov na 90% pôvodného počtu pri 10-násobnej redukcii populácie.

Iným typom dodatočnej regulácie, ktorú je možné zahrnúť do modelu, je zníženie priemerného počtu kontaktov pri výskyte ochorenia v populácii. Obmedzenie stretávania sa osôb je buď výsledkom prirodzenej obavy obyvateľstva pred infekčným ochorením alebo dôsledkom nariadenia kompetentných orgánov (zákaz hromadných podujatí, zatváranie škôl).

V Tab. 2.9 uvádzame pre ilustráciu odhadnutý počet prípadov pre Scenár 5 a 6 v prípade zníženia počtu kontaktov o 50% a 75% od 10., resp. 20. dňa od výskytu prvého prípadu v populácii.

Tabuľka 2.9: Základný SIR model s reguláciou: predpokladaná vnímavosť populácie a odhadnutý počet prípadov pre Scenáre 5 a 6.

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Scenár 5									
(vnímavosť)	4,42%	4,62%	4,91%	5,30%	5,75%	6,22%	6,66%	7,09%	7,51%
Pôvodné (bez reg.)	1	1	1	1	1	97500	121296	153025	187039
Regulácia 25%(10.deň)	1	1	1	1	1	15	17	464	102811
Regulácia 50% (10.deň)	1	1	1	1	1	13	13	15	18
Regulácia 25%(20.deň)	1	1	1	1	1	26	35	853	99647
Regulácia 50%(20.deň)	1	1	1	1	1	23	29	378	45
Scenár 6									
(vnímavosť)	5,08%	5,60%	6,11%	6,60%	7,08%	7,55%	7,99%	8,42%	8,83%
Pôvodné (bez reg.)	1	1	98351	120497	154630	191505	228136	263576	291440
Regulácia 25%(10.deň)	1	1	15	17	14971	106083	100890	115606	123849
Regulácia 50% (10.deň)	1	1	12	13	15	18	21	24	27
Regulácia 25%(20.deň)	1	1	25	33	24226	102701	97315	112393	122549
Regulácia 50%(20.deň)	1	1	23	28	37	46	59	75	95

Výsledky v Tab. 2.9 naznačujú, že pri odolnosti populácie tesne pod hranicou kolektívnej ochrany (t. j. vnímavosť na úrovni 6 – 7%) zníženie priemerného počtu kontaktov o 25% zabezpečí pozastavenie šírenia ochorenia v populácii. Rastúca vnímavosť populácie si vynucuje potrebu striktnějších opatrení: ako naznačujú výsledky v Tab. 2.9 až 50% redukcia počtu kontaktov vedie k zastaveniu šírenia ochorenia v populácii.

Vekovo štruktúrovaný model

Ako sme uviedli v Časti 2.5.1, vekovo štruktúrovaný model nám umožňuje zohľadniť špecifiká jednotlivých vekových kategórií. V numerických experimentoch analyzujeme vplyv dvoch hlavných charakteristík, ktoré ovplyvňujú šírenie ochorenia. V prvom rade sa zaoberáme otázkou rozdielnej úrovne vnímavosti definovaných vekových kategórií. Druhým faktorom, ktorý má priamy vplyv na šírenie ochorenia, je počet denných kontaktov.

Súčasťou numerickej analýzy sú viaceré experimenty, ktorými poukazujeme na možnosti, ale i nedostatky modelov tohto typu. Hodnoty vstupných parametrov sú uvedené v Tab. 2.2. Podobne ako v Časti 2.8, odhad počtu prípadov je založený na predpoklade vstupu jednej infekčnej osoby do populácie. Ak nebude uvedené inak, predpokladáme, že ochorenie sa importuje osobou z vekovej kategórie III. Počiatkový počet vnímavých a imúnnych osôb v jednotlivých vekových kategóriách vychádza z odhadov popísaných v [178].

Ako sme už spomenuli, kľúčovým parametrom numerických experimentov je stanovenie hodnôt matice kontaktov (2.23). Cieľom tejto analýzy je demonštrovať, ako môže heterogenosť v počte denných kontaktov v rámci a medzi vekovými kategóriami ovplyvniť šírenie ochorenia. S ohľadom na tento zámer sme navrhli nasledujúce varianty matice kontaktov (2.23):

- Matica M_A : Referenčná (Priemerná). Hodnoty v matici kontaktov M_A sú stanovené tak, aby priemerný počet denných kontaktov v každej z vekových kategórií bol rovnaký a zároveň rovný hodnote priemeru denných kontaktov celej populácie, t. j. $m_{ij} = 3,58$ pre všetky $i, j = 1, 2, 3$. Takéto nastavenie

hodnôt zachováva homogénnosť počtu kontaktov všetkých osôb v populácii, podobne ako v základnom SIR modeli analyzovanom v Časti 2.5.8.

- Matica M_B : *Izolovaná*. Matica kontaktov M_B je diagonálna matica, t. j. hodnoty prvkov m_{ij} pre $i \neq j$ sú nulové. Takáto matica reprezentuje teoretickú situáciu, v ktorej nedochádza k prenosu ochorenia medzi vekovými kategóriami. Priemerné počty denných kontaktov v jednotlivých kategóriách sú rovnaké ako priemerný počet kontaktov celej populácie ($m_{ii} = 3,58$, pre $i = 1, 2, 3$).
- Matica M_C : *Heterogénna*. V tomto prípade prvky matice kontaktov M zohľadňujú heterogénnosť počtu kontaktov medzi a v rámci vekových kategórií. Navrhnuté hodnoty však musia podliehať tzv. *reciprocite*, t. j. pre všetky $i, j, i \neq j$ platí:

$$m_{ij}N_i = m_{ji}N_j. \quad (2.36)$$

Vzťah (2.36) vyjadruje, že celkový počet kontaktov, ktoré majú osoby z vekovej kategórie i s osobami z vekovej kategórie j sa rovná celkovému počtu kontaktov, ktoré majú osoby z vekovej kategórie j s osobami z vekovej kategórie i . Inými slovami, stretnutie dvoch osôb z rôznych vekových kategórií je vždy vzájomné, a preto započítané pre obe kategórie.

Vzhľadom k absencii sociologickej štúdie mapujúcej počty denných kontaktov obyvateľov Slovenska, pri zostavovaní matice M_C sa budeme opierať o údaje z publikovanej odbornej literatúry. V štúdií [97] autori zistovali počet kontaktov medzi vybranými respondentmi v ôsmich európskych krajinách. Z týchto výsledkov sme sa rozhodli prevziať zistenia pre Poľsko, nielen vzhľadom na jeho geografickú blízkosť, ale aj kvôli jeho histórii a hustote osídlenia. Aby sme zachovali reciprocitu, museli sme počet kontaktov prispôbiť veľkosti populácie v jednotlivých vekových kategóriách. Nami navrhovaná matica kontaktov, zohľadňujúca reálnu heterogénnosť kontaktov medzi vekovými skupinami, má nasledujúci tvar:

$$M_C = \begin{pmatrix} 0,15 & 0,75 & 1,12 \\ 0,11 & 1,43 & 1,73 \\ 0,02 & 0,19 & 3,44 \end{pmatrix}.$$

Poznamenajme, že navrhnuté matice kontaktov M_A a M_B možno označiť ako teoretické: nepredpokladáme, že sociálne zvyklosti osôb korešpondujú s týmito hodnotami. Výsledné odhady počtu prípadov slúžia len ako referenčné hodnoty na porovnanie s ďalšími modelmi.

Kvôli prehľadnosti budeme prezentovať výsledky len pre Scenár 6 a rok 2025. Odhadnuté počty vnímavých pre tento scenár a daný rok sú najvyššie spomedzi všetkých alternatív, a preto predstavujú najrizikovejší prípad. Nasledujúce odhady je preto možné chápať ako najhorší horný odhad počtu prípadov. Veľkosť skúmanej populácie zvolíme ako jednu stotinu veľkosti populácie Slovenska (tento prípad zodpovedá Redukcii 100x z Časti 2.5.8). Takáto situácia demonštruje napr. šírenie infekčného ochorenia v rámci jedného mesta.

Heterogénny model nám umožňuje okrem modelovania individuálnych charakteristík jednotlivých vekových kategórií aj analyzovať vplyv veku prvej naka-

zenej osoby na šírenie infekčného ochorenia. Výsledky v prípade matíc kontaktov M_A , M_B a M_C sú zhrnuté v Tab. 2.10.

Tabuľka 2.10: Vekovo štruktúrovaný model: Predpokladaná vnímavosť populácie a odhadnutý počet prípadov pre Scenár 6 a rok 2025 s redukciou 100x, vlastné spracovanie.

Vstup	Prvý prípad (vek)	0 – 1,5	1,5-10	11+	Spolu
Vnímavosť		77%	52%	3%	9%
M_A	I,II,III	342	1639	890	2871
M_B	I	726	0	0	726 ²
M_B	II	0	2813	0	2813 ²
M_B	III	0	0	1	1
M_C	I,II,III	534	2759	820	4113

Ako vidíme, v prípade matice kontaktov M_A , ktorá zabezpečuje homogénnosť kontaktov v celej populácii bez ohľadu na vekovú skupinu, dostávame porovnateľný odhad s výsledkami prezentovanými v Časti 2.5.8 (celkový počet prípadov: 2896 (základný model) versus 2871 (vekovo štruktúrovaný model)). Rozdiel v celkove odhadnutom počte prípadov oproti výsledkom prezentovaných v Časti 2.5.8 je spôsobený špecifickou voľbou hodnoty parametra úmrtnosti/migrácie μ_i , $i = 1, 2, 3$ v každej vekovej kategórii a v podrobnejšom modelovaní procesu očkovania.

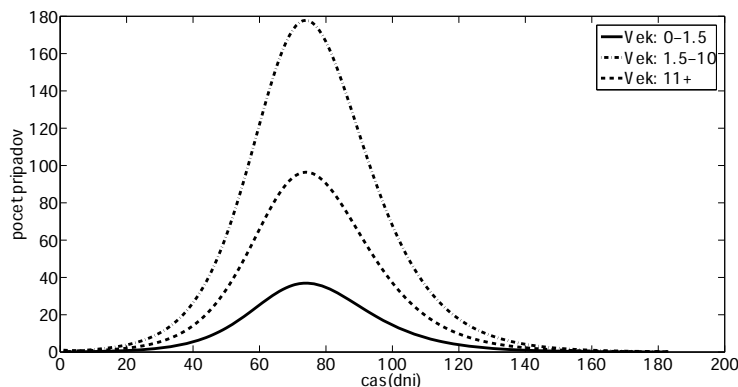
Vzhľadom na homogénnosť počtu kontaktov je prirodzené, že rozdelenie počtu prípadov medzi vekové kategórie nie je v prípade matice M_A závislé od veku prvej infekčnej osoby.

Priebeh šírenia ochorenia vo vekových kategóriách I–III v prípade, že matica kontaktov je reprezentovaná maticou M_A , je znázornený na Obr. 2.14. Os x reprezentuje čas vyjadrený v dňoch a na osi y je znázornený počet prípadov v danom časovom okamihu. Ako vidíme na Obr. 2.14, vzhľadom na homogénnosť počtu denných kontaktov prebieha šírenie ochorenia súbežne vo všetkých vekových kategóriách. Vzhľadom na rozdielnú početnosť vekových kategórií je odhadnutý počet prípadov podmienený nielen počiatočným stavom vnímavosti, ale aj početnosťou danej vekovej kategórie.

Výsledky v Tab. 2.10 v prípade teoretickej absencie stretávania sa medzi vekovými skupinami (matica M_B) zodpovedajú očakávaniam vzhľadom k počiatočnej vnímavosti v jednotlivých vekových kategóriách. V prípade výskytu prvej infekčnej osoby vo vekovej kategórii I, resp. II, dôjde k rozšíreniu ochorenia. Dôvodom je vnímavosť populácie vysoko nad hranicou kolektívnej ochrany (77%. resp. 52%) v týchto vekových kategóriách.

V prípade výskytu infekčnej osoby v kategórii III, bez komunikácie s ostatnými vekovými skupinami, model popísaný v Časti 2.5.1 predpovedá, že sa nerozšíri infekčné ochorenie. Túto skutočnosť zabezpečí vnímavosť pod hranicou kolektívnej ochrany (3% < 5%) vo vekovej kategórii III.

²Kvôli prehľadnejším výsledkom sme pri týchto experimentoch neuvažovali mieru presunu medzi vekovými kategóriami v dôsledku starnutia. Takýto presun by totiž spôsobil rozšírenie aj do staršej vekovej kategórie napriek tomu, že ku kontaktom medzi osobami daných vekových kategórií nedochádza.

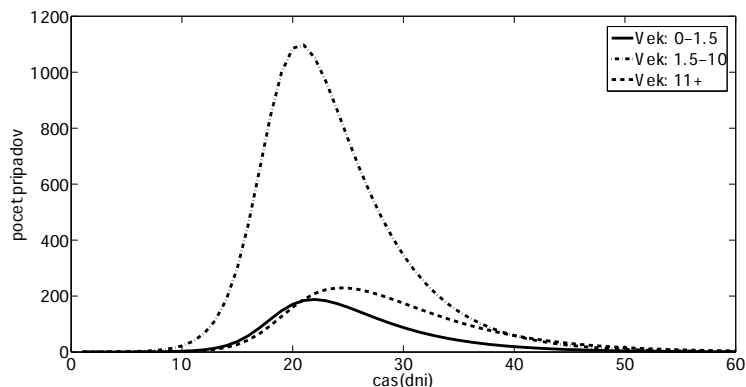


Obr. 2.14: Priebeh šírenia ochorenia vo vekových kategóriach I – III v prípade sociálnych zvyklostí reprezentovaných maticou kontaktov M_A .

V Tab. 2.10 vidíme, že v prípade matice M_C , ktorá reprezentuje odhad počtu denných kontaktov na základe empirických hodnôt, odhadnutý počet prípadov dosahuje najvyššie hodnoty. Uvedomme si, že toto pozorovanie nie je prekvapivé a je v súlade s predpokladmi vekovo štruktúrovaného modelu prezentovaného v Časti 2.5.1. Rozdelením populácie do vekových kategórií došlo k rozdeleniu na tri homogénne podskupiny. Tento teoretický predpoklad je napríklad možné predstaviť si ako vytvorenie jedných mestských jasiel, v ktorých združíme všetky deti vo veku od 0 – 1,5 roka, ďalej vytvorenie spojenej materskej a základnej školy pre deti vo veku od 1,5 – 10 rokov a ostatné osoby nad 10 rokov združíme do jedného pracovno-vzdelávacieho miesta. V rámci svojej podskupiny je možné stretnúť ľubovoľnú inú osobu z danej skupiny. Komunikácia medzi skupinami je determinovaná maticou kontaktov M_C . V tomto prípade je nehomogénnosť počtu kontaktov osôb z rôznych vekových kategórií dôvodom väčšieho rozšírenia ochorenia. Oproti referenčnej matici M_A , matica M_C vykazuje väčší počet kontaktov medzi kategóriami I a II a v rámci týchto kategórií (t. j. kategórií s vnímavosťou ďaleko nad hranicou kolektívnej ochrany) a naopak menší počet kontaktov vekových kategórií I a II s vekovou kategóriou III (s vnímavosťou pod hranicou kolektívnej ochrany). Túto nehomogénnosť možno považovať za príčinu nárastu odhadnutého počtu prípadov.

Na Obr. 2.15 je znázornený priebeh šírenia infekčného ochorenia vo vekových kategóriách I – III v prípade, že počet denných kontaktov reprezentujeme maticou M_C .

Vidíme, že vrchol epidémie (maximálny počet prípadov v jednom dni) nie je pre jednotlivé vekové kategórie rovnaký. Najpomalšie sa epidémia šíri v kategórii III. Uvedomme si, že za rozšírenie ochorenia vo vekovej kategórii III je zodpovedná komunikácia medzi vekovými kategóriami. Počet kontaktov medzi vekovými kategóriami I a III, resp. II a III, je síce menší ako počet kontaktov medzi osobami kategórie III, ale nie je nulový (ako v prípade matice M_B), a preto dochádza k postupnému pomalému šíreniu nákazy aj do vekovej kategórie III, a to osobami z vekových kategórií I a II.



Obr. 2.15: Priebeh šírenia ochorenia vo vekových kategóriach I – III v prípade sociálnych zvyklostí reprezentovaných maticou kontaktov M_C .

Priestorovo heterogénny model

V nasledujúcej časti si predstavíme výsledky numerických experimentov pre priestorovo štruktúrovaný model predstavený v Časti 2.5.3. Na niekoľkých ilustračných príkladoch demonštrujeme vplyv zníženej odolnosti populácie na šírenie ochorenia vo vybraných krajoch. Zaoberať sa budeme hlavne výškou odolnosti populácie voči osýpkam v Bratislavskom kraji, z dôvodu najväčšej migrácie a najväčšieho počtu priemerných denných kontaktov v tomto kraji. Ďalším dôvodom je najsignifikantnejší pokles aktuálnej zaočkovanosti (vid' Obr. 1.8) v Bratislavskom kraji.

V každom experimente budeme zaznamenávať počet nakazených osôb v prípade rozšírenia choroby. Tento počet vyjadríme aj v percentách z počtu vnímavých osôb, resp. z celového počtu osôb. Ďalej zaznamenáme deň, kedy dosiahla epidémia svoj vrchol (čas, kedy je najviac infekčných osôb v populácii). Nakoniec sa pozrieme na dĺžku trvania epidémie.

V stochastickom modeli navyše odhadneme pravdepodobnosť, s akou nastane epidémia. Podľa [147] je dolná alarmujúca hranica epidémie, ak je nakazených 5 obyvateľov na 100000 obyvateľov. Celá populácia Slovenska je podľa [110] približne 5 mil., čiže za stav epidémie v homogénnom modeli považujeme, ak sa nakazí aspoň 250 osôb. V jednotlivých krajoch je podľa [111] približne 600000 obyvateľov. To znamená, že o epidémii v danom kraji hovoríme, ak sa v ňom nakazí aspoň 30 osôb.

Príklad č.1

Cieľom prvého experimentu je pozorovať, ako znížená odolnosť populácie v krajoch s najväčšími mestami, t. j. Bratislavskom a Košickom kraji ovplyvňuje šírenie ochorenia. Priemernú odolnosť v Bratislavskom kraji stanovíme na teoretickú hodnotu 88% a v Košickom kraji na 90%. V zvyšných krajoch predpokladáme priemernú odolnosť populácie 96%. Na celom území Slovenska je potom výsledná priemerná odolnosť 94,2%, čo je hodnota nad hranicou tzv. kolektívnej

ochrany pre osýpky. Pripomeňme, že homogénny model uvažujúci celú populáciu Slovenska v takejto situácii predpovedá nerozšírenie ochorenia vďaka funkčnosti kolektívnej ochrany.

V prípade heterogénneho modelu môžeme rozlišovať, ako a či sa rozšíri epidémia v jednotlivých krajoch, ak vstúpi jedna infekčná osoba do niektorého z nich. Výsledný počet nakazených osôb vypočítaný deterministickým heterogénnym SIR modelom vidíme v Tab. 2.11.

Tabuľka 2.11: Príklad č.1 (deterministický heterogénny SIR model): Celkový počet nakazených osôb. Zdroj: [134].

Kraje	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	62156	345	102	48	117	91	266	32796
TT	62133	346	102	48	117	91	266	32772
NR	62126	346	102	48	117	91	266	32765
TN	62119	346	103	48	118	91	266	32761
ZA	62120	345	102	48	116	92	267	32763
BB	62121	346	103	48	117	91	266	32761
PO	62122	344	102	48	116	92	267	32765
KE	62149	331	103	49	122	94	275	32848

V Tab. 2.11 znamená riadok $j = 1, \dots, 8$ kraj, do ktorého vstúpila jedna infekčná osoba, t. j. $I_j(0) = 1$ (v ostatných krajoch je počet infekčných osôb na začiatku roka nulový). Ako vidíme, výskyt prvého prípadu nemá významný vplyv na výsledný počet prípadov. V krajoch s odolnosťou pod hranicou kolektívnej ochrany, t. j. v Bratislavskom a Košickom kraji, heterogénny deterministický model predpovedá rozšírenie ochorenia. V ostatných krajoch dochádza k výskytu prípadov len vďaka migrácii osôb. Podľa definície v [147] model predpovedá, že nastane epidémia vo všetkých krajoch na Slovensku. Vysoký odhad počtu prípadov v Bratislavskom a Košickom kraji v tomto type modelu nie je prekvapivý. Z predpokladov modelu vyplýva, že populáciu v každom z krajoch možno považovať za homogénnu. Podobne ako v prípade modelu (2.11) bez dodatočných opatrení epidémia v populácii s odolnosťou pod hranicou kolektívnej ochrany odznie len vďaka nárastu odolných jedincov po prekonaní ochorenia.

Pri rovnakých parametroch analyzujeme stochastický priestorovo heterogénny SIR model. Na základe 10000 simulácií sme vypočítali priemerný počet nakazených osôb za celú dobu epidémie (ak vznikla). Zaznamenali sme tiež pravdepodobnosť epidémie v danom kraji. Výsledky sú zosumarizované v Tab. 2.12.

Tab. 2.12 je usporiadaná podobne ako Tab. 2.11. Ku každému priemernému počtu nakazených osôb sme navyše zobrazili prislúchajúcu odhadnutú pravdepodobnosť, s ktorou epidémia v danom kraji nastane.

Podobne ako deterministický model, aj stochastický model vo všetkých krajoch pripustil možnosť vypuknutia epidémie. Stochastický model predpovedá významne vyšší počet prípadov v krajoch s odolnosťou populácie pod hranicou kolektívnej ochrany (Bratislavský a Košický kraj). Spomedzi krajoch s odolnosťou nad hranicou kolektívnej ochrany najväčší počet prípadov zaznamenávame v Prešovskom a Trnavskom kraji, t. j. v krajoch s najvyššou mierou pracovnej migrácie s Košickým a Bratislavským krajom. Pravdepodobnosť epidémie je vo všet-

Tabuľka 2.12: Príklad č.1 (stochastický heterogénny SIR model): Celkový počet nakazených osôb a pravdepodobnosť epidémie. Zdroj: [134].

Kraje	BA		TT		NR		TN	
BA	61653	70%	263	63%	107	60%	50	40%
TT	61961	13%	237	4,4%	100	10,5%	52	7,3%
NR	62287	5,3%	252	5,7%	90	1,9%	64	5%
TN	62224	3,4%	262	3,1%	101	2,9%	51	1,3%
ZA	62066	3,6%	258	3,1%	103	3,2%	72	4,5%
BB	60930	3,2%	254	2,7%	100	2,6%	77	3,7%
PO	50547	6%	263	4,3%	101	4,2%	53	2,9%
KE	61436	37%	285	29%	106	30%	54	22%

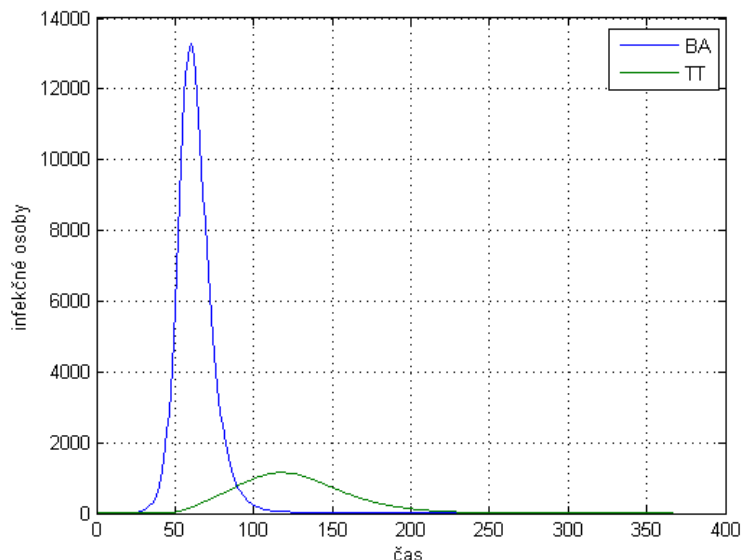
Kraje	ZA		BB		PO		KE	
BA	49	32%	93	59%	52	27%	32675	70%
TT	54	7,4%	124	15%	50	4,7%	32658	13%
NR	48	2,5%	92	4,7%	57	6,6%	27664	6,3%
TN	48	1,6%	88	2,9%	53	1,7%	32531	3,5%
ZA	47	0,8%	100	3%	56	1,4%	32767	3,8%
BB	50	1,6%	52	3,6%	58	1,8%	30824	3,2%
PO	52	2,3%	138	5,9%	90	1%	50062	6,7%
KE	64	15,9%	103	28,5%	174	14,5%	22498	37,5%

kých prípadoch nenulová. V Tab. 2.12 vidíme, že pravdepodobnosť epidémie je najväčšia v prípade, ak na začiatku vstúpi infekčná osoba do Bratislavského kraja. V Bratislavskom kraji je táto pravdepodobnosť takmer 70%, pričom sa nakazí približne 82% vnímavej populácie. Z celej populácie Bratislavského kraja by sa nakazilo takmer 10% populácie. Pomerne veľkú pravdepodobnosť epidémie vo všetkých krajoch pozorujeme aj v prípade, ak na začiatku vstúpi infekčná osoba do Košického kraja (16 – 38%). V prípade, ak sa prvý prípad objaví v kraji, v ktorom je odolnosť populácie nad hranicou kolektívnej imunity, pravdepodobnosť vzniku epidémie je nízka. Nezávisle od domáceho kraja prvej infekčnej osoby, epidémia v Bratislavskom a Košickom kraji sa šíri približne 225 dní, v Košickom 307 dní a Trnavskom 178 dní. V ostatných krajoch by epidémia trvala 35-59 dní.

Príklad č.2

Teraz namodelujeme situáciu, keď je znížená priemerná odolnosť v Bratislavskom (88%) a Trnavskom (90%) kraji. Podľa údajov v Tab. 2.6 práve Trnavský kraj najviac komunikuje s Bratislavským krajom. Zaujímá nás, či sa infekcia rozšíri do iných krajov, ak všetky ostatné kraje budú mať priemernú vnímavosť na úrovni 96%. Celková priemerná odolnosť pre Slovensko je v tomto prípade 94,5%, čo v prípade homogénneho deterministického modelu zabezpečí, že ochorenie sa nerozšíri.

Na Obr. 2.16 je zobrazený priebeh šírenia osýpok v Bratislavskom a Trnavskom kraji v prípade, ak prvá infekčná osoba bude z Trnavského kraja. Obrázok graficky znázorňuje vývoj počtu infekčných osôb v čase, odhadnutý pomocou deterministického heterogénneho modelu. V Bratislavskom kraji dosiahla epidémia



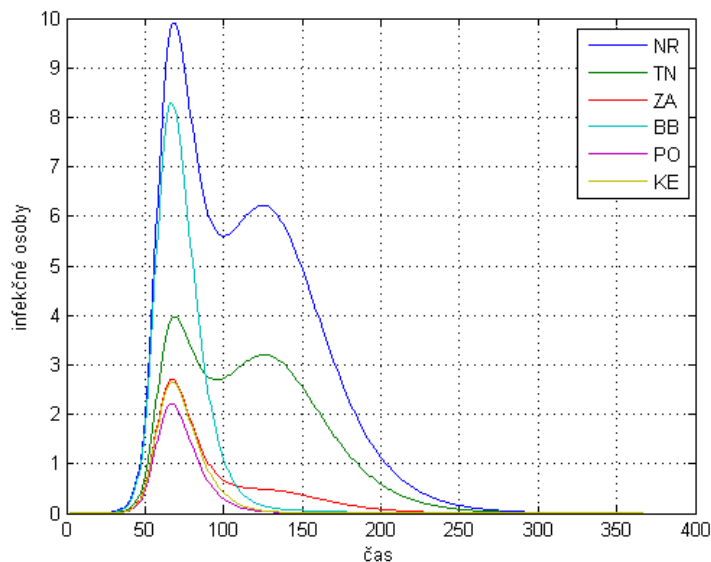
Obr. 2.16: Príklad č.2 (deterministický heterogénny SIR model): Vývoj počtu infekčných osôb v čase v Bratislavskom a Trnavskom kraji. Zdroj: [134].

maximálny počet infekčných osôb v 59. dni. Epidémia trvala v tomto kraji 117 dní, pričom sa nakazilo takmer 85% vnímavých osôb. V Trnavskom kraji dosiahla epidémia svoj vrchol až v 117. dni a šírila sa 317 dní. Nakazilo sa pritom 35% vnímavých osôb z Trnavského kraja, čo je takmer 20000 osôb. Dôvodom pomalšieho šírenia infekčného ochorenia a nižšieho výsledného počtu prípadov v kraji s výskytom prvého prípadu (Trnavský) je nižší počiatkový počet vnímavých osôb a nižší priemerný denných počet kontaktov (vzhľadom k redšiemu osídleniu) v Trnavskom kraji.

Priebeh epidémie v ďalších krajoch, v prípade vstupu infekčnej osoby do Trnavského kraja, je zobrazený na Obr. 2.17.

Vidíme, že ochorenie sa rozšírilo aj do krajov s odolnosťou populácie nad hranicu kolektívnej ochrany. Prirodzene, celkový počet odhadnutých ochorení v týchto krajoch je rádovo nižší. V Nitrianskom a Trenčianskom kraji pozorujeme dve etapy šírenia ochorenia. Kvôli vysokej pracovnej migrácii sa ochorenie z Trnavského kraja pomerne rýchlo rozšírilo do Bratislavského kraja a odtiaľ do všetkých krajov. Po niekoľkých dňoch začal klesať počet infekčných osôb. Medzitým sa však začala šíriť oneskorená epidémia spôsobená nízkou úrovňou odolnosti populácie v Trnavskom kraji a intenzívnou komunikáciou Trnavského kraja s Nitrianskym a Trenčianskym krajom.

Stochastický heterogénny model určil pravdepodobnosť 80%, že nastane epidémia v každom kraji, ak vstúpi infekčná osoba do Bratislavského kraja. O trochu menšia pravdepodobnosť (50%) rozšírenia epidémie v každom kraji je, ak vstúpi infekčná osoba do Trnavského kraja. V prípade, že vstúpi infekčná osoba do iného kraja, môžeme povedať, že choroba sa v ňom rozšíri s 40%-nou pravdepodobnosťou.



Obr. 2.17: Príklad č.2 (deterministický heterogénny SIR model): Vývoj počtu infekčných osôb v čase v krajoch SR, okrem Bratislavského a Trnavského kraja. Zdroj: [134].

ťou. Do ostatných krajov sa potom rozšíri s menej ako 7%-nou pravdepodobnosťou. Epidémia by sa šírila približne 300 dní, najkratšie by trvala v Prešovskom a Košickom kraji.

Príklad č.3: Predikcie z aktuálnej situácie

Ako sme už spomenuli v Časti 1.5 v posledných rokoch možno pozorovať mierny pokles aktuálnej zaočkovanosti v jednotlivých krajoch Slovenska. Podľa [152] (rok 2014) sa aktuálna zaočkovanosť vakcínou MMR na Slovensku pohybuje v intervale 88% – 96%. Priemerná vnímavosť je vďaka vysokej zaočkovanosti starších ročníkov a osôb, ktoré ochorenie prekonali prirodzenou cestou, odhadovaná na úrovni 98% – 99%.

V nasledujúcej časti analyzujeme niekoľko scenárov vývoja budúcej zaočkovanosti. Zameriame sa na dopad zníženej zaočkovanosti na šírenie infekčného ochorenia.

Ako prvú uvažujeme situáciu, že o niekoľko rokov klesne vo všetkých krajoch priemerná vnímavosť na 95%. Aktuálnu zaočkovanosť uvažujeme podľa údajov v [152] (rok 2014).

Priestorovo heterogénny SIR model predpovedá, že pri takejto úrovni vnímavosti epidémia nenastane. Stochastický homogénny SIR model pripustil možnosť epidémie na 0,6%. Epidémia by však trvala priemerne iba 38 dní a svoje maximum by dosiahla už v 17. dni. Nakazilo by sa priemerne 315 osôb. Podľa stochastického heterogénneho SIR modelu epidémia so 7%-nou pravdepodobnosťou nastane, ak vstúpi prvá infekčná osoba do Bratislavského kraja. S pravdepodobnosťou men-

šou ako 2% sa ochorenie v Bratislavskom kraji rozšíri, ak vstúpi infekčná osoba do iného kraja Slovenska. V ostatných krajoch platí, že epidémia nastane s najväčšou pravdepodobnosťou (2%) v kraji, do ktorého na začiatku vstúpila infekčná osoba. Choroba sa potom do zvyšných krajov rozšíri len s pravdepodobnosťou menšou ako 1%. V prípade epidémie v danom kraji sa v ňom priemerne nakazí približne 100 vnímavých osôb.

Teraz uvažujeme pesimistickejší scenár, v ktorom uvažujeme priemernú vnímavosť v každom kraji na hodnote 88%. Ďalej predpokladáme, že hodnota aktuálnej zaočkovanosti ostane rovnaká ako v predchádzajúcom prípade.

Podľa deterministického priestorovo heterogénneho SIR modelu epidémia nastane vo všetkých krajoch. Počet nakazených osôb sa pohybuje v intervale 38800 – 64800 pre každý kraj. Vysoký odhad počtu prípadov je v prvom rade dôsledkom predpokladu o homogénnych stretnutiach medzi osobami v rámci jednotlivých krajov, t. j. bez zavedenia dodatočných regulácií po výskyte prvých prípadov. Rozšírenie ochorenia do iných krajov je dôsledkom intenzívnej migrácie a priemernej vnímavosti pod hranicou kolektívnej ochrany vo všetkých krajoch. Deterministický priestorovo heterogénny model predpovedá, že epidémia by sa šírila v každom kraji približne rovnako dlho, a to približne 230 dní. V jednotlivých krajoch by sa nakazilo vyše 50% vnímavej populácie, čo tvorí približne 6% celkovej populácie v každom kraji.

Tabuľka 2.13: Príklad č. 3, predikcia 2 (stochastický priestorovo heterogénny SIR model): Celkový počet nakazených osôb a pravdepodobnosť epidémie. Zdroj: [134].

Kraje	BA		TT		NR		TN	
BA	61356	88%	38896	83%	49857	83%	42827	83%
TT	64411	65%	32483	78%	49827	65%	42771	65%
NR	64514	63%	38765	63%	40256	79%	42799	63%
TN	64619	63%	38785	63%	49776	63%	34643	78%
ZA	64446	56%	38839	56%	49831	56%	42713	56%
BB	64522	57%	38850	57%	49679	57%	42804	57%
PO	64541	56%	38788	56%	49786	56%	42755	56%
KE	64670	62%	38850	62%	49801	62%	42797	62%

Kraje	ZA		BB		PO		KE	
BA	43927	83%	42103	83%	50726	83%	59664	83%
TT	43910	64%	42086	64%	50687	64%	59628	64%
NR	43896	63%	42047	63%	50696	63%	59645	63%
TN	43885	63%	42028	63%	50670	63%	59635	63%
ZA	33210	75%	42040	56%	50626	56%	59631	56%
BB	43835	57%	31651	76%	50648	57%	59584	57%
PO	43870	56%	42063	56%	38201	75%	59250	56%
KE	43883	62%	42068	62%	50682	62%	47537	77%

V stochastickom priestorovo heterogénnom SIR modeli sa ochorenie rozšírilo do všetkých krajov, bez ohľadu na domáci kraj prvej infekčnej osoby. Výsledný priemerný počet nakazených osôb a pravdepodobnosť epidémie je uvedený v Tab. 2.13. Ako vidíme v Tab. 2.13, najväčšia pravdepodobnosť epidémie v každom kraji je v prípade, ak prvá infekčná osoba bude z Bratislavského kraja. Prav-

depodobnosť, že nastane epidémia v kraji, kde sa vyskytol prvý prípad, je takmer 80% pre každý kraj (v Bratislavskom kraji takmer 90%). Vo všetkých prípadoch sa nakazilo najviac osôb v Bratislavskom kraji, a to približne 10% z celkovej populácie kraja. V ostatných krajoch by sa nakazilo 6% – 7% celkovej populácie v danom kraji. Stochastický heterogénny model určil priemerný počet nakazených osôb približne rovnako ako deterministický heterogénny model. Výsledky týchto dvoch modelov sa však líšia vo vypočítanej dĺžke epidémie. V stochastickom modeli sa choroba šírila priemerne o 30 dní kratšie ako v deterministickom modeli, a to približne 200 dní.

Teraz sa pokúsime o namodelovanie situácie, ku ktorej by mohlo v prípade nepriaznivého budúceho vývoja zaočkovanosti na Slovensku dôjsť. Využijeme pritom flexibilitu priestorovo heterogénneho modelu a v každom kraji zvlášť stanovíme priemernú vnímavosť o päť, resp. o desať rokov. Na základe dostupných informácií z [152], navrhujeme modelovú situáciu, v ktorej uvážime rozdielny ročný percentuálny pokles zaočkovanosti v jednotlivých krajoch³ počas nasledujúcich 5, resp. 10 rokov. Zo znalosti aktuálnej hodnoty vnímavosti v jednotlivých krajoch Slovenska [152] (rok 2014) odhadneme priemernú vnímavosť o 5, resp. 10 rokov nasledujúcim postupom. Predpokladajme, že populáciu v každom kraji vieme rozdeliť do 70 vekových skupín, ktorých počiatočnú hodnotu vnímavosti poznáme. Kvôli jednoduchosti predpokladajme, že početnosť jednotlivých skupín je rovnaká. Symbolom X_i^k označme hodnotu vnímavosti i -tej vekovej skupiny v kraji k , $k = 1, \dots, 8$. Priemerná vnímavosť $\bar{X}^k(t)$ v kraji k a roku t je daná vzťahom:

$$\bar{X}^k(t) = \frac{\sum_{i=1}^{70} X_i^k(t)}{70}.$$

Predpokladáme, že aktuálna zaočkovanosť novonarodených osôb v kraji k je X_0^k a zomierajú osoby s hodnotou vnímavosti X_{70}^k . Priemernú vnímavosť v roku $t + 1$ vieme vyjadriť nasledovne:

$$\bar{X}^k(t + 1) = \frac{X_0^k}{70} + \frac{\sum_{i=1}^{70} X_i^k(t)}{70} - \frac{X_{70}^k}{70}. \quad (2.37)$$

Poznamenajme, že prostredný výraz na pravej strane (2.37) je vlastne $\bar{X}^k(t)$.

Ak poznáme priemernú zaočkovanosť v súčasnosti (rok 2014), pomocou vzťahu (2.37) vieme dopočítať hodnotu priemernej vnímavosti v jednotlivých krajoch o 5, resp. 10 rokov.

Rovnakú úvahu môžeme aplikovať na celé územie Slovenska, ak ho berieme ako celok. Predpokladaný percentuálny pokles zaočkovanosti, aktuálna hodnota vnímavosti v jednotlivých krajoch Slovenska a odhadnuté hodnoty vnímavosti o 5, resp. o 10 rokov sú zobrazené v Tab. 2.14.

Deterministický homogénny aj heterogénny SIR model zamietol možnosť epidémie. Stochastický homogénny model potvrdil výsledok deterministických modelov.

Údaje v Tab. 2.14 sme použili ako vstupné hodnoty pre priestorovo heterogénny model.

³Kvôli jednoduchosti v tomto prípade predpokladáme celoživotnú imunitu po očkovaní prvou dávkou.

Tabuľka 2.14: Priemerná vnímavosť v jednotlivých krajoch Slovenska v roku 2014 a odhadnutá vnímavosť o 5, resp. 10 rokov pri danom poklese aktuálnej zaočkovanosti. Zdroj: [134].

Kraj	Zaočkovanosť (pokles)	Stav (2014)	Stav o 5 rokov	Stav o 10 rokov
BA	3,1%	98,4%	97%	94,6%
TT	1%	99,5%	99,1%	98,5%
NR	1,3%	99,3%	98,8%	97,8%
TN	2%	98,6%	97,8%	96,2%
ZA	1,4%	98,9%	98,7%	97,7%
BB	1,4%	99,3%	98,3%	97,2%
PO	0,8%	99,0%	98,7%	98,2%
KE	1,5%	98,7%	98%	96,4%
SR	1,6%	98,7%	98,2%	97%

Pri daných predpokladoch deterministický priestorovo heterogénny SIR model zamietol možnosť epidémie o 5 rokov. Stochastický priestorovo heterogénny model pripustil možnosť epidémie o 5 rokov, ale iba v tom kraji, v ktorom sa objavila prvá infekčná osoba. V Bratislavskom kraji v takomto prípade epidémia nastala s pravdepodobnosťou 40%. V ostatných krajoch sa epidémia rozšírila s pravdepodobnosťou 9% – 23%.

Tabuľka 2.15: Príklad č.3, predikcia č.3 (stochastický heterogénny SIR model): Celkový počet nakažených osôb a pravdepodobnosť epidémie. Zdroj: [134].

Kraje	BA		TT		NR		TN	
BA	431	60%	73	0,38%	110	0,2%	165	0,16%
TT	419	3,1%	99	15%	171	0,04%	255	0,12%
NR	429	1,38%	0	0%	176	22%	257	0,02%
TN	427	1,24%	0	0%	170	0,1%	258	37%
ZA	422	1,06%	94	0,02%	0	0%	0	0%
BB	446	1,04%	0	0%	0	0%	0	0%
PO	400	1,18%	0	0%	173	0,02%	258	0,02%
KE	387	0,44%	0	0%	173	0,04%	0	0%

Kraje	ZA		BB		PO		KE	
BA	142	0,08%	130	0,26%	37	0,02%	181	0,1%
TT	0	0%	203	0,02%	0	0%	191	0,02%
NR	0	0%	203	0,08%	0	0%	316	0,02%
TN	179	0,06%	169	0,08%	0	0%	243	0,02%
ZA	185	24%	205	0,06%	0	0%	0	0%
BB	0	0%	211	25%	0	0%	0	0%
PO	187	0,02%	188	0,02%	168	17%	316	0,38%
KE	0	0%	0	0%	0	0%	322	33%

V prípade stavu vnímavosti populácie o 10 rokov podľa Tab. 2.14 stochastický homogénny model potvrdil výsledok deterministických modelov, t. j. epidémia nenastane za žiadnych okolností. Stochastický priestorovo heterogénny mo-

del pripustil možnosť, že nastane epidémia takmer v každom prípade. Výsledný počet nakazených osôb v jednotlivých krajoch a pravdepodobnosť vypuknutia epidémie vidíme v Tab. 2.15.

V Tab. 2.15 si môžeme všimnúť, že epidémia sa vždy rozšíri v kraji, do ktorého vstúpi prvá infekčná osoba, a to s pomerne veľkou pravdepodobnosťou. Všimnime si, že v Trnavskom a Prešovskom kraji, kde je najvyššia priemerná vnímavosť spomedzi všetkých krajov, sa epidémia rozšírila najmenej krát s najmenším počtom nakazených osôb. Choroba sa šírila vo všetkých krajoch priemerne 30-160 dní, pričom sa v žiadnom kraji nenakazilo viac ako 2% osôb z vnímavej populácie.

2.6 Ovčie kiahne

Nasledujúca kapitola nenadväzuje na predchádzajúce modely, ale tvorí samostatnú časť. V krátkosti predstavuje model šírenia ovčích kiahní na Slovensku. Podrobnejší popis modelu je možné nájsť v [179] a [180].

Varicella (ovčie kiahne) je jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich infekčných ochorení na svete [38]. Na rozdiel od niektorých iných krajín, na Slovensku nie je zavedené celoplošné očkovanie, avšak v budúcnosti sa tak môže stať. Varicella je ochorenie spôsobené vírusom varicella zoster (VZV) [31, 63] a postihuje prevažne osoby v detskom veku. Klinický priebeh tohto ochorenia je obvykle málo závažný [88], pričom závažnosť závisí najmä od veku a imunitného stavu pacienta. Prírodné prekonanie ochorenia vedie k doživotnej imunite, preto je väčšina dospelých už imúnna. Najúčinnším spôsobom prevencie pred varicellou je očkovanie, a to buď vo forme kombinovanej vakcíny MMR podávanej deťom v 15. – 18. mesiaci a 11. roku života v rámci povinného očkovania alebo vo forme monovalentnej vakcíny pre deti alebo dospelých. Vakcína sa, podobne ako pri osýpkach, podáva v dvoch dávkach. Očkovanie proti varicelle je na Slovensku k dispozícii len krátko a využila ju doposiaľ len malá časť populácie [2]. Očakáva sa, že v prípade výraznejšieho zvýšenia pokrytia populácie očkovaním chorobnosť na toto ochorenie výrazne klesne [53, 88, 62, 55, 181].

Podľa [61, 32, 178] je prameňom nákazy človek s manifestnou alebo inaparentnou nákazou. Ako mechanizmus prenosu sa uplatňuje inhalácia. Pri priamom prenose dôležitú úlohu zohráva kvapôčková infekcia, nepriamo sa ochorenie prenáša prostredníctvom kontaminovaných predmetov a rúk. Inkubačný čas je v rozpätí 14 – 21 dní, infekčnosť začína dva dni pred nástupom prvých príznakov a trvá do premeny posledných pluzgierov na chrasty, približne 7 dní. Ovčie kiahne sú vysoko kontagiózne, po čase môže dôjsť k reaktivácii vírusu, ktorý dokáže prežívať v nervových gangliách a ochorenie sa manifestuje ako herpes zoster.

V tejto kapitole opíšeme šírenie varicelly na Slovensku pomocou vekovoštruktúrovaného modelu, ktorý môže poslúžiť i na predikciu rozšírenia ochorenia v prípade zvýšenej miery očkovania v populácii.

2.6.1 Opis modelu

Použijeme deterministický vekovo štruktúrovaný SIR model. Pre jednoduchosť pritom predpokladáme, že v každom veku je rovnako veľa osôb, a to 60 000, čo spolu vytvára celkovú populáciu veľkosti $N = 5$ miliónov obyvateľov. Jednotlivé veky agregujeme do ôsmich štandardných vekových skupín: 0-roční, 1-roční,

2 – 4 roční, 5 – 9 roční, 10 – 14 roční, 15 – 24 roční, 25 – 64 roční a napokon 65 a viacroční. Tieto skupiny môžeme porade očíslovať číslami 1 až 8, aby sme ich vedeli v modeli rozlíšiť; pozri Tab. 2.16. V modeli budeme teda rozlišovať týchto 8 vekových skupín, pričom každá z nich bude rozdelená na ďalšie tri podskupiny vnímavých (S), infekčných (I) a imúnnych (R), teda spolu bude v modeli vystupovať 24 skupín obyvateľstva. Na rozdiel od predchádzajúcich modelov, budeme pod S , I a R chápať relatívne početnosti. Prechody medzi týmito skupinami budú prebiehať nielen podľa aktuálnej vnímavosti, získanej či ukončenej infekčnosti a následnej odolnosti, ale i medzi jednotlivými vekovými skupinami. Mieru pôrodnosti a úmrtnosti predpokladáme na úrovni 1,2% ročne, čo zodpovedá približne 60 000 narodeniam a 60 000 úmrtiam ročne. Veľkosť populácie tým v modeli zostáva v priebehu času rovnaká.

Tabuľka 2.16: Očíslovanie vekových skupín.

Veková skupina	0	1	2 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 24	25 – 64	65+
označenie	1	2	3	4	5	6	7	8

Pod označením S_a budeme teda rozumieť skupinu vnímavých z konkrétnej vekovej skupiny $a \in \{1, 2, \dots, 8\}$, pod I_a resp. I_i skupinu infekčných z konkrétnej vekovej skupiny a resp. i tiež z množiny $\{1, 2, \dots, 8\}$, podobne R_a skupinu imúnnych. Ak ďalej označíme mieru pôrodnosti, úmrtnosti i prechodu z jednej vekovej skupiny do ďalšej ako $P = 0,012$ (teda 1,2% z celkovej populácie), β_{ai} mieru prenosu nákazy od infekčnej osoby vo vekovej skupine i na osobu z inej alebo tej istej vekovej skupiny a a γ mieru zotavovania (teda $\gamma = 1/\text{dĺžka infekčnosti}$, ktorá je v tomto prípade 7 dní [31]), tak diferenciálne rovnice pre vekovú skupinu $a = 1$ (t. j. skupinu 0-ročných) majú potom tvar

$$\begin{aligned}\frac{dS_1}{dt} &= P - S_1 \sum_{i=1}^8 \beta_{1i} I_i - \frac{PS_1}{S_1 + I_1 + R_1}, \\ \frac{dI_1}{dt} &= S_1 \sum_{i=1}^8 \beta_{1i} I_i - \gamma I_1 - \frac{PI_1}{S_1 + I_1 + R_1}, \\ \frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_1 - \frac{PR_1}{S_1 + I_1 + R_1},\end{aligned}$$

a pre ďalšie vekové skupiny $a \in \{2, \dots, 8\}$ tvar

$$\begin{aligned}\frac{dS_a}{dt} &= -S_a \sum_{i=1}^8 \beta_{ai} I_i + \frac{PS_{a-1}}{S_{a-1} + I_{a-1} + R_{a-1}} - \frac{PS_a}{S_a + I_a + R_a}, \\ \frac{dI_a}{dt} &= S_a \sum_{i=1}^8 \beta_{ai} I_i - \gamma I_a + \frac{PI_{a-1}}{S_{a-1} + I_{a-1} + R_{a-1}} - \frac{PI_a}{S_a + I_a + R_a}, \\ \frac{dR_a}{dt} &= \gamma I_a + \frac{PR_{a-1}}{S_{a-1} + I_{a-1} + R_{a-1}} - \frac{PR_a}{S_a + I_a + R_a}.\end{aligned}$$

Tento systém diferenciálnych rovníc je podobný systému z kapitoly 2.5.3. Rozdiel je v tom, že teraz považujeme premenné S_a , I_a a R_a za relatívne početnosti

a uvažujeme namiesto “prechodov” medzi krajmi prechody medzi jednotlivými vekovými skupinami. Bližší popis modelu je možné nájsť v [179] a v [180].

Výstupom riešenia týchto rovníc sú funkcie $S_a(t)$, $I_a(t)$, $R_a(t)$, ktoré predstavujú priebeh percenta vnímavých, infekčných a imúnnych vo vekovej skupine a v čase t , meranom od $t = 0$ (začiatok) po nami zvolený čas $t = 80$ rokov.

Ak nás zaujíma celkový počet ľudí vo zvolenej vekovej skupine a , ktorí sa v priebehu času chorobou nakazili, nestačí iba jednoducho sčítať všetky $I_a(t)$ cez všetky časy t od 0 dní po 80 rokov. Tým by sme totiž každého nakazeného zaráтали nie iba raz, ale 7-krát, pretože každého nakazeného považujeme za infekčného po dobu 7 dní. Preto treba tento súčet predeliť dĺžkou trvania infekčnosti, čiže v našom označení prenásobiť konštantou γ . Ďalej, keďže hodnoty $I_a(t)$ vyjadrujú podiel infekčných v okamihu t vo vekovej skupine a ako percento celkovej populácie v danej vekovej skupine N_a , tak súčin $I_a(t)N$ bude predstavovať ich počet v absolútnych číslach. Celkový počet nakazených v časovom okamihu t vo vekovej skupine a bude preto rovný $\gamma I_a(t)N$. Priemerný počet nakazených v danej skupine v období od dňa t_1 po deň t_2 bude ich celkový počet predelený príslušným počtom dní, čiže

$$I_a^{(t_1, t_2)} = \frac{1}{t_2 - t_1} \sum_{t=t_1}^{t_2} \gamma I_a(t)N.$$

Pokým dynamický systém skonverguje do ustáleného režimu, vznikajú oscilácie okolo tohto ustáleného stavu. Z toho dôvodu pre potreby kalibrácie modelu uvažujeme dostatočne veľké časy od počiatku: v našom prípade časy vyššie ako 40 rokov (teda $t_1 = 40 \times 365 = 14600$ dní) od začiatku simulácie. Priemerný počet nakazených za jeden rok vo vekovej skupine a v období od 40 rokov po začatí simulácie po 80 rokov po začatí simulácie bude teda

$$I_a^{(40, 80)} = \frac{1}{40} \sum_{t=40 \times 365}^{80 \times 365} \gamma I_a(t)N.$$

2.6.2 Matica prenosu infekcie (matica WAIFW)

Kľúčovým parametrom modelu sú hodnoty β_{ai} vyjadrujúce mieru prenosu. Ako sme vysvetlili v Kapitole 2.5.2, tieto čísla sú obsiahnuté v takzvanej WAIFW matici, ktorá reprezentuje štruktúru efektívnych kontaktov medzi jednotlivými vekovými skupinami. Prvky na diagonále tejto matice zodpovedajú pravdepodobnosť nakazenia vnímavého človeka od infekčného v tej istej vekovej skupine, prvky mimo diagonály od infekčného z iných vekových skupín. Maticu WAIFW sme zvolili v tvare

$$WAIFW : \quad \beta = \begin{pmatrix} k_1 & k_1 & k_1 & k_1 & k_1 & k_6 & k_7 & k_8 \\ k_1 & k_2 & k_2 & k_2 & k_1 & k_6 & k_7 & k_8 \\ k_1 & k_2 & k_2 & k_3 & k_5 & k_6 & k_7 & k_8 \\ k_1 & k_2 & k_3 & k_4 & k_5 & k_6 & k_7 & k_8 \\ k_1 & k_2 & k_5 & k_5 & k_5 & k_6 & k_7 & k_8 \\ k_6 & k_6 & k_6 & k_6 & k_6 & k_6 & k_7 & k_8 \\ k_7 & k_7 & k_7 & k_7 & k_7 & k_7 & k_7 & k_8 \\ k_8 & k_8 & k_8 & k_8 & k_8 & k_8 & k_8 & k_8 \end{pmatrix}.$$

Hodnoty k_1, \dots, k_8 odhadneme kalibráciou modelu v ďalšej podkapitole.

Je niekoľko zásad, ktoré sa dodržia pri zostavovaní matice WAIFW pre infekčné ochorenia detského veku:

- a) Matica by mala byť symetrická – charakterizuje približne rovnakú pravdepodobnosť efektívneho kontaktu medzi skupinami, t.j. napr. pravdepodobnosť nakazenia jedincov v druhej skupine od jedincov v štvrtej skupine je rovnaká ako pravdepodobnosť nakazenia jedincov v štvrtej skupine od jedincov v druhej skupine.
- b) Najväčšie prvky v okolí diagonály zodpovedajú najpravdepodobnejšiemu prenosu vo vnútri skupiny – to súvisí s tým, že jedinci sú najviac v kontakte so svojimi rovesníkmi (napr. v škole), preto je aj najvyššia pravdepodobnosť, že sa nakazia práve od nich
- c) Najnižšie hodnoty sú vpravo a dole – to zodpovedá prenosu medzi dospelými – tam je tých prenosov najmenej, lebo sa zväčša jedná už o imúnnych jedincov

Mohol by byť použitý aj iný typ matice, ale takýto typ bol použitý aj v iných prácach [160]. Delenie do skupín je v zásade asi takéto: Máme dve skupiny: deti (do 15 rokov) a dospelí (nad 15 rokov). Dospelí sa stretávajú s ostatnými približne rovnako – preto sú v posledných troch stĺpcoch (riadkoch) rovnaké hodnoty. Okrem toho sa na šírení podieľajú minimálne. Deti: 0 a 1 ročné deti sa stretávajú s ostatným deťmi približne rovnako ako medzi sebou (nenavštevujú školské zariadenia) a preto sú hodnoty v prvých dvoch riadkoch (stĺpcoch) rovnaké. Zvyšné kombinácie medzi ostatnými troma skupinami bolo potrebné prerozdeliť tak, aby sme využili tri zostávajúce neznáme.

2.6.3 Kalibrácia modelu

Hodnoty prvkov matice WAIFW sa obvykle odhadujú na základe séroprevalenčných štúdií [160, 14, 16, 15]. Nakoľko na Slovensku nie sú takéto dáta k dispozícii, kalibrovali sme model pomocou aktuálnej incidencie ochorenia. Tieto údaje za roky 1997 – 2012 sú k dispozícii v databáze EPIS (Epidemiologický informačný systém), a to pre rovnaké vekové skupiny, ako uvažujeme v našom modeli (s výnimkou 1-ročných a 2 – 4 ročných, ktorí sú v EPIS zahrnutí do jednej spoločnej skupiny 1 – 4 ročných). Tieto údaje však zahŕňajú iba hlásené prípady, pričom veľké množstvo prípadov zostáva nenahlásených. Tieto sú však pre šírenie ochorenia rovnako dôležité, ako tie hlásené. Dá sa predpokladať, že na Slovensku prekoná ročne varicellu približne 58 000 ľudí, z toho približne 50 000 detí do 10 rokov. Do systému EPIS je hlásených len okolo 33% z nich. Najvyššie percento hlásených prípadov je pravdepodobne v najnižšej vekovej kategórii (0 roční) a u dospelých. U malých detí je dôvodom vyššej hlásenosti väčšia opatrnosť rodičov a u dospelých je dôvodom ťažší priebeh ochorenia [15]. Tab. 2.17 zobrazuje odhady týchto počtov v jednotlivých vekových skupinách slovenskej populácie, vypočítané spôsobom navrhnutým autormi v [15].

Hodnotou, podľa ktorej sme model kalibrovali, bol ročný priemerný očakávaný počet všetkých prípadov (hlásených aj nehlásených) v rovnomernej populácii po priamej štandardizácii [4], ktorý označíme I_a^{real} .

Tabuľka 2.17: Priemerné ročné počty prípadov varicelly hlásených do EPIS v období rokov 1997 – 2012, percento hlásených prípadov v danej vekovej skupine, I_a^{real} , veková štruktúra modelovej populácie N_a . Zdroj: [179].

	0	1 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 24	25 – 64	65+	spolu
Priemerný ročný počet hlásených príp. varicelly (min-max)	498 (353-754)	6245 (4258-9756)	8627 (6722-12573)	2385 (1850-2907)	711 (520-976)	417 (259-740)	7 (2-14)	18890 (14346-27720)
Percento hlás. prípadov v danej vek. skupine [15]	57%	31%	30%	37%	65%	90%	100%	
I_a^{real} – priem. hodnota (min-max)	941 (683-1353)	21486 (15750-29236)	28486 (22426-34336)	5651 (3740-7762)	784 (529-1136)	380 (218-725)	13 (3-25)	57741 (433495-71328)
Vek. štruktúra modelovej populácie, N_a	60000	60000+ 180000	300000	300000	600000	2400000	1100000	5000000

Tabuľka 2.18: Optimálne hodnoty k_i vstupujúce do WAIFW matice. Zdroj: [179].

k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	k_7	k_8	Kritérium(k)
0,200	1,299	1,560	13,882	4,484	0,359	0,051	0,004	$1,47 \times 10^{-6}$

Optimálne hodnoty k_i sme získali minimalizáciou nasledujúceho kritéria:

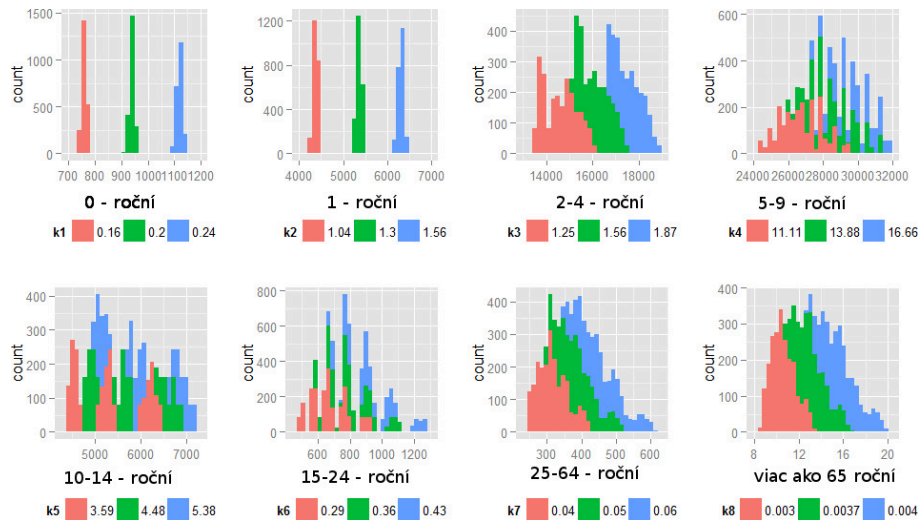
$$\text{Kritérium}(k) = \left(\frac{1}{8} \sum_{a=1}^8 \frac{(I_a^{(40,80)} - I_a^{real})^2}{(I_a^{real})^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

a ich vypočítané hodnoty uvádzame v Tab. 2.18. K premennej $I_a^{(40,80)}$ sme pridali dolný index k na vyjadrenie závislosti tejto premennej od hodnôt hľadaných optimálnych parametrov $k = \{k_1, \dots, k_8\}$. Minimalizáciu sme vykonali v programe Matlab pomocou funkcie `fminsearch`, čo viedlo k uspokojivej minimálnej hodnote Kritéria rovnej $1,47 \times 10^{-6}$.

Ďalším výstupným parametrom bolo množstvo vnímavých osôb vo vekových skupinách a , označ. $S_a^{(40,80)}$, definované ako priemerný počet vnímavých osôb za rok v danej vekovej skupine za obdobie posledných 40 rokov simulácie.

2.6.4 Citlivosť modelu na hodnoty prvkov matice WAIFW

Hoci sme v predchádzajúcej podkapitole vypočítali najlepšie možné hodnoty k_i , aby výstup modelu bol v súlade s reálnymi dátami o počte nakazených, je dobré pozrieť sa na analýzu citlivosti modelu na tieto parametre, teda ako veľmi sa zmení výsledok, ak zmeníme hodnotu parametrov. Analýzu citlivosti sme vykonali pre $3^8 = 6561$ rôznych kombinácií hodnôt k_1, \dots, k_8 , ktoré sme získali zmenou hodnoty vždy niektorej alebo viacerých z nich o 20 % nadol alebo nahor. Pre každú takúto kombináciu hodnôt k_1, \dots, k_8 sme pomocou simulácie dostali výsledky $I_a^{(40,80)}$ a $S_a^{(40,80)}$. Výsledky $I_a^{(40,80)}$ sme následne porovnali s hodno-



Obr. 2.18: Parametre k_i , $i = 1, \dots, 8$, vystupujúce v $3^8 = 6561$ experimentoch pri analýze citlivosti. Zelené (v strede) hodnoty zodpovedajú parametrom z Tab. 2.18, červené (naľavo) zníženiu ich hodnôt o 20%, modré (vpravo) ich zvýšeniu o 20%. Os x zodpovedá hodnotám premennej $I_a^{(40,80)}$, os y zobrazuje počet výskytov experimentov pre konkrétne hodnoty $I_a^{(40,80)}$ pri danej sade parametrov k . Zdroj: [179].

tu I_a^{real} . Počiatočné podmienky pre riešenie diferenciálnych rovníc pre funkcie S_a , I_a , R_a pritom zostali rovnaké v každej simulácii.

V Tab. 2.19 uvádzame pre každú vekovú skupinu a príslušnú priemernú, maximálnu a minimálnu hodnotu $I_a^{(40,80)}$ z týchto všetkých, vyše šesťtisíc experimentov. Môžeme pozorovať, že všetky hodnoty sú zmysluplné, hoci niektoré sa vymkli intervalu minimálnej a maximálnej hodnoty pre I_a^{real} (pozri Tab. 2.17). Z analýzy ďalej vyplýva, že celkový počet infikovaných je najviac ovplyvnený hodnotami k_3 , k_4 a k_5 vekových skupín 3, 4 a 5. To zodpovedá skutočnosti, že toto ochorenie je najčastejšie práve v spomínaných detských vekových skupinách. Analýza citlivosti je graficky zobrazená na Obr. 2.18.

Tab. 2.20 obsahuje priemerné, maximálne a minimálne hodnoty premennej $S_a^{(40,80)}$ pre všetky vekové skupiny. Môžeme vidieť, že podiel vnímavých klesá s vekom, čo je v súlade s predpokladmi [102].

Tabuľka 2.19: Priemerné, maximálne a minimálne hodnoty premennej $I_a^{(40,80)}$ v jednotlivých vekových skupinách na základe vykonaných experimentov. Zdroj: [179].

	0	1	2-4	5-9	10-14	15-24	25-64	65+	spolu
priemer	940	5353	16109	28390	5682	799	386	13	57671
maximum	1139	6439	18823	32939	7163	1275	609	20	58507
minimum	739	4262	13521	24425	4424	491	244	9	56394

Tabuľka 2.20: Priemerné, maximálne a minimálne hodnoty premennej $S_a^{(40,80)}$ v jednotlivých vekových skupinách na základe vykonaných experimentov. Zdroj: [179].

	0	1	2 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 24	25 – 64	65+	spolu
priemer	98%	89%	62%	15%	6%	5%	4%	4%	9%
maximum	99%	91%	68%	19%	8%	7%	5%	5%	11%
minimum	98%	87%	57%	12%	4%	3%	3%	3%	8%

2.7 Chrípka

V tejto kapitole sa budeme venovať ďalšiemu infekčnému ochoreniu, a to chrípke. Chrípkové epidémie a pandémie sa v našej spoločnosti stále vyskytujú, v podstate takmer každoročne. Špecifikom chrípkových ochorení je neustále sa meniaci vírus, kvôli čomu nie je možné získať celoživotnú alebo dlhodobú imunitu po prekonaní jedného ochorenia alebo po zaočkovaní proti konkrétnej forme vírusu. Typickými nástrojmi na boj s nákazou sú v odbornej literatúre obvykle očkovanie, antivírusová liečba a profylaxia [1, 13, 68, 57, 78, 96]. Existujú tiež modely na odhadovanie efektívnosti rôznych intervenčných metód, napr. [30, 44, 46].

V tejto kapitole porovnáme dva typy preventívnych opatrení na zamedzenie vzniku epidémie, a to preventívneho očkovania a mechanického spomaľovania šírenia nákazy prostredníctvom ochranných prostriedkov (obmedzenie počtu kontaktov alebo nosenie ochranných rúšok). Budeme skúmať kritickú hranicu zaočkovanosti v populácii, kritický počet kontaktov a kritické množstvo infikovaných osôb z pohľadu používania ochranných rúšok, ktoré sú potrebné na zamedzenie vzniku epidémie. Budeme pritom sledovať článok [17].

Predpoklady výpočtov sú rovnaké ako vo všeobecne používanom modeli SIR: uvažovaná populácia je homogénna, nikto sa v nej nerodí ani neumiera, všetky triedy obyvateľov (vnímaví, infekční, imúnni) sú v regióne rovnako rozmiestnení a premiešaní bez ohľadu na lokalitu alebo vek, všetci vnímaví jedinci sú na vírus rovnako citliví a osoba po prekonaní choroby získava voči nej úplnú imunitu po zvyšok trvania epidémie (ale nie po zvyšok života, nakoľko vírusy chrípky pravidelne mutujú).

Diferenčná rovnica (teda diskrétna verzia modelu) opisujúca dynamiku vývoja počtu vnímavých $S(t)$ v čase má podľa [17] tvar

$$S(t+1) = S(t) - rS(t)[S(t-T) - S(t)],$$

kde T predstavuje dĺžku trvania infekčnosti (pri chrípke okolo 4 dni), výraz v hranatých zátvorkách je počet aktuálne infekčných a konštanta

$$r = qk/N \tag{2.38}$$

predstavuje mieru prenosu ochorenia. Do výpočtu jej hodnoty vstupujú nasledujúce parametre: k je priemerný počet kontaktov jednej osoby za jeden deň (kvôli predpokladu homogénnosti populácie je toto číslo rovnaké pre každú osobu v celej populácii), N je veľkosť populácie (ktorá je v tomto modeli konštantná, takže sa nemení s časom) a q je pravdepodobnosť, že vnímavá osoba sa stane infikovanou po stretnutí inej, infekčnej osoby.

Zo spojitej verzie modelu SIR vychádza taktiež vzorec pre konečný rozsah epidémie, odvodený autormi Kermack a McKendrick v [76]:

$$\ln S(\infty) - \ln S(0) = A(S(\infty) - S(0)), \quad (2.39)$$

kde $S(0)$ je počiatočný počet vnímavých, $S(\infty)$ počet vnímavých, ktorí sa vyhli nákaze počas celého trvania epidémie, a konštanta A charakterizuje rýchlosť šírenia nákazy. Celkový rozsah epidémie je teda daný ako rozdiel počtu vnímavých na začiatku (v čase $t = 0$) a počtu vnímavých na konci epidémie (teoreticky v čase $t = \infty$), teda $F = S(0) - S(\infty)$. Podiel $\alpha = \frac{F}{S(0)} = 1 - \frac{S(\infty)}{S(0)}$ predstavuje celkovú mieru výskytu ochorenia (angl. attack rate), čiže podiel (percento vyjadrené vo forme desatinného čísla) vnímavej populácie, ktorá bola v priebehu epidémie infikovaná. Pri chrípke sa toto číslo pohybuje obvykle okolo 30 %, čiže $\alpha = 0,3$.

Na tomto mieste zostáva otázka, čomu je rovná konštanta A . Ak T predstavuje dĺžku trvania infekčnosti, tak môžeme položiť $A = rT$. Priamočiaro možno z vyššie spomenutých vzorcov a vzťahov tiež ľahko vyvodit', že konštanta r sa dá pomocou ostatných premenných vyjadriť ako

$$r = \frac{1}{TF} \ln \frac{S(0)}{S(0) - F} = \frac{1}{TF} \ln \frac{1}{1 - \alpha} = -\frac{1}{\alpha TS(0)} \ln(1 - \alpha). \quad (2.40)$$

To znamená, že ak by bol známy rozsah epidémie α , alebo ak by sme ho vedeli odhadnúť, tak vieme z neho vypočítať mieru prenosu r ; stačí vo vyššie uvedenom vzorci dosadiť číslo za α . Parametre T (priemerná dĺžka trvania infekčnosti) a $S(0)$ (počet vnímavých osôb v čase $t = 0$) sú pritom známe. Ak nikto v populácii nie je zaočkovaný, tak $S(0) = N$.

Keď do modelu teraz zavedieme okrem skupín obyvateľstva S, I, R aj skupinu vopred zaočkovaných osôb, ktorých počet budeme označovať písmenom V a tento počet nebude závisieť od času, pretože sa jedná o osoby zaočkované ešte pred začatím epidémie a predpokladáme, že po začatí epidémie (teda po čase $t = 0$) sa ľudia už nebudú dodatočne doočkovávať, tak počet vnímavých osôb v populácii sa z predošlej hodnoty $S(0) = N$ zmení na $S(0) = N - V$. Toto platí, ak predpokladáme 100%-nú účinnosť vakcíny. Preventívne očkovanie V osôb pred začatím šírenia ochorenia teda zmení vzťah (2.39) pre koncový stav epidémie na

$$\ln(N - V - F) - \ln(N - V) + rTF = 0,$$

pričom sme v rovnici (2.39) použili $S(0) = N - V$ a $S(\infty) = F - S(0)$.

Pre reprodukčné číslo (pozri Časť 2.3.2) takéhoto modelu platí

$$R_0 = qkT = rS(0)T = r(N - V)T, \quad (2.41)$$

čo po použití vyššie uvedeného vzorca (2.38) pre r dáva

$$R_0 = -\frac{1}{\alpha} \ln(1 - \alpha). \quad (2.42)$$

Reprodukčné číslo môžeme teda vypočítať priamo z parametra α . Všimnime si tiež, že v tomto vzorci nevystupuje dĺžka infekčnosti T , teda reprodukčné číslo nezávisí priamo od tohto parametra.

Pomocou uvedených vzorcov budeme teraz skúmať kritické hodnoty jednotlivých intervenčných opatrení na zamedzenie prepuknutia epidémie. Na výpočty sme použili nasledujúce hodnoty parametrov: miera výskytu $\alpha = 0,3$ (30%), veľkosť populácie $N = 5$ miliónov, priemerný počet kontaktov jednej osoby na úrovni $k = 50$ za deň, miera prenosu nákazy (v prirodzenom prostredí bez intervencií) $\hat{r} = 5,94 \times 10^{-8}$, trvanie infekčnosti $T = 4$ dni. Zdôrazňujeme, že tieto hodnoty majú iba ilustračný charakter objasňujúci správanie sa ochorenia v populácii a nie sú mienené ako absolútne predikcie, a taktiež pripomíname zjednodušujúce predpoklady týchto výpočtov, vyplývajúce z použitého modelu.

2.7.1 Kritická hodnota zaočkovanosti

Začneme určením kritickej hodnoty zaočkovanosti, potrebnej na zabránenie vzniku epidémie. Tým máme na mysli taký počet ľudí V^* , ktorý je potrebný na to, aby ojedinelé prípady výskytu ochorenia neprepukli do epidémie, ale aby vymizli bez rozšírenia sa do väčšieho rozsahu v populácii.

Zo znalostí o reprodukčnom čísle (pozri Časť 2.3.2) vieme, že ak toto číslo R_0 je väčšie ako 1, tak nákaza v populácii prepukne do epidémie, a ak je menšie ako 1, tak počiatočných niekoľko nakazených osôb nespôsobí väčšie rozšírenie ochorenia a nákaza z populácie rýchlo vymizne. Hraničnou hodnotou reprodukčného čísla je teda hodnota $R_0 = 1$.

Vo vzorci (2.41) teda položíme ľavú stranu rovnú 1, z čoho môžeme následne jednoduchými úpravami vyjadriť

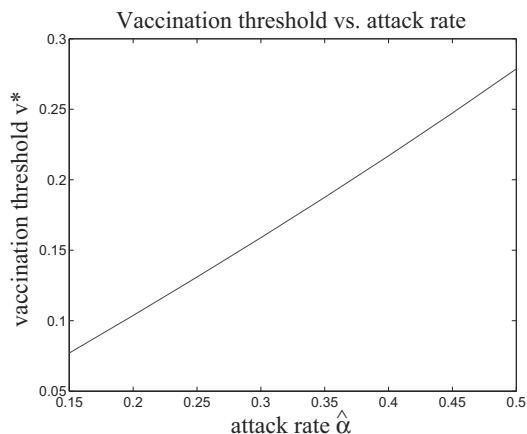
$$V^* = N - \frac{1}{rT} = N \left(1 - \frac{1}{R_0} \right).$$

Okrem absolútneho počtu zaočkovaných ľudí, potrebného na zabránenie vzniku epidémie sa môžeme na tento istý údaj pozrieť aj v percentách z veľkosti populácie, čiže v relatívnej premennej $v = \frac{V}{N}$. Premenná v teda predstavuje percento zaočkovanosti v populácii. Príslušnú kritickú hodnotu v^* dostávame ako vyššie uvedenú hodnotu V^* predelenú veľkosťou populácie N , teda

$$v^* = \frac{V^*}{N} = 1 - \frac{1}{rNT} = 1 - \frac{1}{R_0} = 1 + \frac{\alpha}{\ln(1 - \alpha)}, \quad (2.43)$$

kde sme v poslednej rovnosti vyjadrili R_0 podľa vzorca (2.42). Všimnime si opäť, že kritická hodnota zaočkovanosti, či už absolútna (V^*) alebo relatívna (v^*), v tomto modeli nezávisí od trvania infekčnosti ochorenia T a dá sa vypočítať priamo zo znalosti celkového rozsahu epidémie α . Samozrejme, presný rozsah epidémie nepoznáme nikdy dopredu, avšak dá sa odhadnúť na základe skúseností z histórie. Môžeme potom určiť približnú kritickú hranicu zaočkovanosti.

Obr. 2.19 zobrazuje vzťah medzi kritickou relatívnou hodnotou očkovania v^* a celkovým rozsahom epidémie α v rozmedzí 15% až 50%, podľa vzorca (2.43) uvedeného vyššie. Napríklad pre mieru výskytu $\alpha = 30\%$ dostaneme $v^* = 0,16$, čiže pri očakávanom rozsahu epidémie na úrovni 30% vnímavého obyvateľstva by sme museli na zabránenie prepuknutiu takejto epidémie vopred zaočkovať aspoň 16% populácie. Pripomíname, že nateraz pre jednoduchosť predpokladáme 100%-nú účinnosť vakcín.



Obr. 2.19: Závislosť relatívnej kritickej hodnoty zaočkovanosti v^* od očakávanej miery výskytu α . Zdroj: [17].

2.7.2 Kritická hodnota miery prenosu

Predpokladajme teraz, že podiel očkovaných osôb je $V = v = 0$, a namiesto očkovania budeme spomaľovať šírenie nákazy prostredníctvom ochranných rúšok (čo má vplyv na pravdepodobnosť prenosu ochorenia q pri stretnutí vnímavej a infekčnej osoby) alebo obmedzením kontaktov osôb (teda parametra k). Keďže oba tieto parametre, q aj k vstupujú do vzorca (2.38) pre výpočet parametra r , matematicky tieto intervencie znamenajú, že zmeníme (v tomto prípade zmenšíme) hodnotu miery prenosu r .

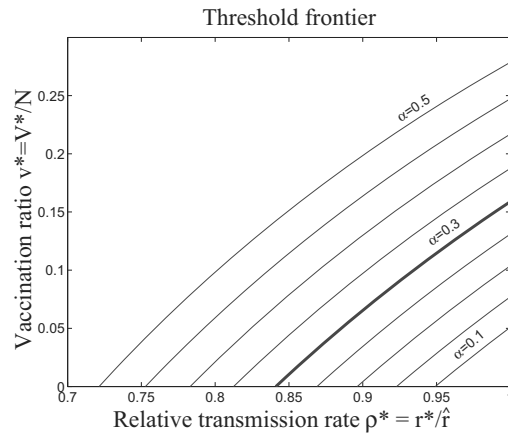
Kritické hodnoty miery prenosu r^* určíme podobne ako v predchádzajúcom prípade, a to položením $R_0 = 1$. Vyjadríme ju v násobkoch prirodzenej miery prenosu (bez zásahov do šírenia), ktorú označíme \hat{r} . Príslušný násobok, ktorým bude kritická miera prenosu oproti prirodzenej miere, bude potom $\rho^* = r^*/\hat{r}$. Pre kritickú mieru prenosu dostávame vzťah

$$\rho^* = \frac{1}{R_0} = -\frac{\alpha}{\ln(1-\alpha)},$$

kde α je opäť pôvodná (očakávaná) miera výskytu bez zásahov do šírenia nákazy. Môžeme si tiež všimnúť, že v prípade striktno oddelených intervencií platí pre ich optimálny rozsah vzťah $v^* + \rho^* = 1$. Ak je napríklad východisková miera výskytu $\alpha = 30\%$, dostávame $\rho^* = 0,84$, resp. $r^* = 0,84\hat{r}$. Pôvodnú (prirodzenú) mieru šírenia nákazy by sme teda museli znížiť pod úroveň 84% z nej, aby sme predišli prepuknutiu epidémie (t. j. aby $R_0 < 1$).

2.7.3 Kombinované intervencie a efektívna hranica

Oba uvedené typy intervencie je samozrejme možné navzájom kombinovať v rôznych rozsahoch. Je zřejmé, že jeden spôsob predchádzania epidémie môže byť



Obr. 2.20: Efektívna hranica výmeny medzi kritickými hodnotami očkovania a miery šírenia nákazy. Efektívna hranica pre $\alpha = 30\%$ je zvýraznená. Zdroj: [17].

doplnený druhým spôsobom. Ľahko sa dá odvodiť matematický vzťah [17]

$$1 = -\frac{1}{\alpha} \ln(1 - \alpha)\rho^*(1 - v^*),$$

ktorý dáva do súvisu kritickú hodnotu očkovania v^* a kritickú hodnotu miery šírenia vyjadrenú ako násobok ρ^* prirodzenej miery šírenia. Za účelom dosiahnutia tejto kritickej rovnosti môžeme hodnoty v^* a ρ^* voliť a rôzne kombinovať. Všetky kombinácie týchto dvoch parametrov, ktoré vedú k uvedenej rovnosti (a teda k $R_0 = 1$), znázornené graficky spolu v jednej krivke, nazývame *efektívna hranica*. Obr. 2.20 zobrazuje takúto efektívnu hranicu výmeny medzi kritickými hodnotami zaočkovanosti a relatívnej miery šírenia. Pre jednu hodnotu očakávaného rozsahu α dostávame jednu krivku. Každá krivka na tomto grafe predstavuje výmennú hranicu pre jednu hodnotu miery výskytu α , pričom krivka pre referenčnú hodnotu $\alpha = 30\%$ je zvýraznená hrubšou čiarou. Body na jednotlivých krivkách značia možné kombinácie zaočkovanosti a mechanických opatrení (t. j. zníženia miery prenosu), ktoré zamedzia vzniku epidémie. Napríklad pre $\alpha = 30\%$ by mala tento efekt $v^* = 5\%$ -ná zaočkovanosť (pred začatím šírenia) v kombinácii so znížením šírenia nákazy na hodnotu 88% z pôvodnej miery šírenia \hat{r} , alebo tiež $v^* = 12\%$ -né očkovanie (pred začatím šírenia) spolu so znížením miery prenosu iba na 95% pôvodnej hodnoty. Pri zaočkovanosti na úrovni $v^* = 10\%$ populácie by musela byť miera prenosu znížená na 93,46% z jej prirodzenej hodnoty (t. j. $\rho^* = 0,9346$). Na záver poznamenajme, že pri kombinovaných intervenciách neplatí vzťah $v^* + \rho^* = 1$, nakoľko tieto dve intervencie pôsobia v populácii synergicky.

2.7.4 Znižovanie miery prenosu

Prirodzenou otázkou je, ako dosiahnuť napr. 95%-né zníženie miery prenosu nákazy. Ako veľmi treba obmedziť kontakty ľudí, alebo aká veľká časť populácie musí nosiť ochranné rúška, aby sa dosiahol tento výsledok?

Mieru prenosu sme definovali ako $r = qk/N$, kde q je pravdepodobnosť, že vnímavý jedinec sa stane infikovaným po stretnutí iného infekčného jedinca, k je počet kontaktov a N je veľkosť celej populácie. Spomedzi parametrov na pravej strane tejto rovnosti je N exogénny parameter, ktorý nevieme ovplyvniť. Pravdepodobnosť q závisí od konkrétneho vírusu, ako i od miery mechanickej prevencie (ochranné rúška). Počet kontaktov k má tiež priamy vplyv na mieru šírenia nákazy. Oba tieto parametre, q aj k , vieme teda ovplyvniť. Pozrieme sa na tieto dva parametre osobitne.

Dá sa priamočiaro odvodiť, že na dosiahnutie miery šírenia na hodnote r^* (oproti prirodzenej miere šírenia \hat{r}) treba počet kontaktov obmedziť na najviac ρ^* -násobok pôvodného počtu kontaktov k , tzn. $k^* \leq \rho^* k$. Pripomíname, že $\rho^* = r^*/\hat{r}$. Napríklad, na dosiahnutie kritickej hodnoty $\rho^* = 0,9346$, teda na zníženie miery prenosu na kritickú hranicu na úrovni 93,46% z prirodzenej miery prenosu alebo nižšiu, by bolo potrebné znížiť počet kontaktov z $k = 50$ na menej ako $k^* = 46,73$. To znamená, že pri očkovaní $v^* = 10\%$ populácie treba ešte zabezpečiť, aby priemerný počet kontaktov jedincov bol znížený na uvedenú hodnotu. Toto je teda príklad kombinácie preventívnych opatrení, ktorá by (za zjednodušujúcich predpokladov tohto modelu) viedla k zabráneniu prepuknutiu epidémie.

Pri znižovaní miery prenosu prostredníctvom nosenia ochranných rúšok (opäť pre jednoduchosť predpokladáme 100%-nú účinnosť) má toto rovnaký vplyv na pravdepodobnosť nákazy ako znižovanie počtu kontaktov. Označme m časť populácie (číslo medzi 0 a 1), používajúcu ochranné rúška. Za predpokladu homogénnej populácie a rovnakého správania sa osôb v celej populácii nosí ochranné rúška $m \times 100\%$ infekčných ako i $m \times 100\%$ vnímavých obyvateľov. Dá sa ukázať, že miera prenosu sa týmto zníži z prirodzenej hodnoty $\hat{r} = qk/N$ na hodnotu $\hat{r}(1 - m)^2$. Konkrétne, ak chceme dosiahnuť zníženie miery prenosu na úroveň $r^* = \hat{r}(1 - m^*)^2$ pri požadovanom faktore $\rho^* = 0,9346$, je treba zabezpečiť, aby ochranné rúška používala časť $m^* = 1 - \sqrt{\rho^*} = 0,03325$, čiže 3,325% populácie.

Napriek zjednodušujúcim predpokladom modelu, kvôli ktorým sa tieto čísla nesmú v žiadnom prípade brať ako smerodajné, vieme však nadobudnúť predstavu, ako sa tieto dva druhy intervencie navzájom dopĺňajú a ako zhruba vplývajú na šírenie ochorenia v populácii. Pri rozhodovacích procesoch celoplošných nariadení či intervenčných stratégií by hrali dôležitú úlohu aj celkové finančné náklady na jeden, druhý alebo oba kombinované druhy intervencie.

Ekonomické hodnotenie zdravotných programov

Široké použitie ekonomických analýz v medicínskom, farmaceutickom a biotechnologickom rozvoji je relatívne nové. Takto získané údaje sú zdrojom informácií pre vládnych predstaviteľov, zdravotnícke authority, ľudí zodpovedajúcich za plánovanie v zdravotníctve, i pre predstaviteľov farmaceutických spoločností. Samotní lekári využívajú tieto poznatky pri liečbe a preskripcii [140, 141, 157].

Ekonomické hodnotenie v zdravotníctve je oblasť, ktorú analyzujú a definujú ekonómovia za spoluúčasti zdravotníckych pracovníkov z rôznych odborov, ako je epidemiológia, štatistika, verejné zdravotníctvo, sociálne lekárstvo, jednotlivé klinické odbory. Používa komplex metód, pomáhajúcich zlepšiť zdravotnícku starostlivosť nielen z medicínskeho pohľadu, ale aj vo vzťahu s ekonomickými kritériami [140, 50, 77, 115, 116, 145, 182]. Zaoberá sa vstupmi zdravotnej starostlivosti (náklady) a výstupmi, t. j. dôsledkami aktivít programov zdravotnej starostlivosti (úžitok).

Ekonomické hodnotenie efektivity programov zdravotnej starostlivosti zahŕňa [141]:

- identifikáciu účinných stratégií znižujúcich morbiditu (chorobnosť), mortalitu (úmrtnosť) a zabezpečujúcich kvalitný život,
- určenie potenciálu a praktického významu týchto stratégií zahrňujúcich zdravotné, sociálne, etické a ekonomické faktory,
- určenie ekonomického dopadu preventívnej stratégie,
- určenie optimálnej metódy pre implementáciu týchto stratégií,
- vyhodnotenie dopadu preventívnych programov.

Nové preventívne programy sú spojené s možným rizikom, a preto je potrebné zaručiť bezpečnosť (safety) použitej intervencie [71, 75, 159]. Tieto riziká môžu byť priamym výsledkom preventívneho postupu, alebo k nim dochádza jeho nesprávnym použitím v praxi. Môžu tiež vzniknúť ako nepriame následky použitých postupov [141, 6, 7].

Ekonomická analýza má za cieľ porovnať výsledky a náklady dvoch a viacerých zdravotníckych programov a nájsť takú formu intervencie, ktorá s použitím rôznych opatrení medicínskych a sociálno-zdravotných poskytuje najvyššiu možnú kvalitu pri najnižších možných nákladoch. Zámerom je pomôcť tým, ktorí rozhodujú o prijatí preventívnej stratégie umožňujúcej dosiahnuť maximálne upevnenie zdravia s použitím dostupných finančných prostriedkov [77, 116, 64, 65].

Potreba hodnotenia zdravotníckych služieb je dôležitá nielen pre alokáciu (rozmiestnenie) finančných zdrojov na štátnej, regionálnej alebo lokálnej úrovni, ale tiež pre zabezpečenie požiadaviek na zavedenie novej prevencie alebo terapie. Požiadavky na rozvoj týchto služieb vznikajú u pacientov, lekárov alebo na celkom opačnej strane napr. u farmaceutických spoločností [6].

Samozrejme limitovanými zdrojmi pre zdravotníctvo nie sú len financie, ale i čas kvalifikovaného zdravotníckeho personálu. Efektivita služieb musí byť vyvážením finančných nákladov a využitia pracovného času personálu. Je potrebné vziať do úvahy relatívne náklady na poskytovanie alternatívnych služieb a uhrazenie konkrétnych potrieb [163].

Prvým krokom ekonomickej analýzy je stanovenie celkových nákladov na preventívny program. Tieto náklady pozostávajú z predpokladaných priamych a nepriamych nákladov a zo sociálnej perspektívy osoby.

Priame náklady sú vo vzťahu k lekárskeму ošetreniu (cena liekov, laboratórnych testov, konzultácií, atď.) alebo k prevencii (napr. cena vakcíny, použitého špeciálneho materiálu, výkonu očkovania, liečby prípadných nežiadúcich účinkov). Nemedicínsky charakter priamych nákladov majú špeciálne výdavky ako napr. špeciálna diéta, pomôcky a pod.

Nepriame náklady sú v nepriamom vzťahu k liečbe alebo preventívnemu zásahu. Súvisia s absenciou chorých v zamestnaní a stratou produktivity a vyjadrujú sa v peňažných jednotkách. Redukcia nepriamych nákladov je hodnotená aj ako peňažný úžitok (zisk), špeciálne pri cost-benefit analýzách [140, 157, 145, 87].

Náklady týkajúce sa sociálnej perspektívy osoby predstavujú pokus o stanovenie peňažnej hodnoty takých dôsledkov ako je bolesť, utrpenie, zármutok, stres a strach [112, 122]. Hodnotenie intervencie musí zahrnúť všetky dôležité výstupy s krátko trvajúcim alebo dlhodobo trvajúcim efektom, prípadne i komplikácie, ktoré by mohli vzniknúť [140].

Každý systém zdravotnej starostlivosti má za cieľ maximálne zvýšiť starostlivosť o zdravie populácie, ale pretože finančné zdroje sú obmedzené, musia sa pripraviť určité kritériá, z ktorých sa bude pri výbere preventívneho programu vychádzať [141, 116].

Medzi techniky, ktoré môžu byť použité na hodnotenie preventívnej stratégie patria efficacy, effectiveness a efficiency [141, 157].

- *Efficacy* je definovaná ako efekt získaný špecifickou intervenciou za ideálnych okolností. Ide teda o mieru, ktorou zdravotnícka prevencia dosiahne zlepšenie zdravia za ideálnych definovaných podmienok.
- *Effectiveness* je definovaná ako vplyv liečebnej alebo preventívnej aktivity v prirodzených podmienkach. Berie do úvahy nielen efficacy intervencie, ale i praktické aspekty ľudí, ktoré sú súčasťou bežnej praxe.
- *Efficiency* je mierou vzťahu medzi dosiahnutými výsledkami a vynaloženým úsilím vyjadrená v termínoch peňazí, zdrojov a času. Výsledky zís-

kané použitou špecifickou intervenciou známej efficacy a effectiveness sú touto technikou hodnotenia minimalizované. Zabezpečuje základ pre optimálne využitie zdrojov a predstavuje komplex vzájomných vzťahov nákladov a účinnosti prevencie. Dva hlavné spôsoby ohodnotenia efficiency sú cost-effectiveness analysis (CEA) a cost-benefit analysis (CBA) [157, 7].

Ekonomické hodnotenie je pojem zahŕňajúci rad metód, ktoré možno použiť pre získanie obrazu o očakávaných nákladoch a následkoch odlišných postupov alebo programov. Medzi základné postupy patria: analýza minimalizácie vynaložených nákladov (cost-minimization analysis = CMA), analýza účinnosti vynaložených nákladov (cost-effectiveness analysis = CEA), analýza užitočnosti nákladov (cost-utility analysis = CUA), analýza nákladov a prínosov (cost-benefit analysis = CBA), a analýza dôsledkov vynaložených nákladov (cost-consequence analysis = CCA) [116, 182, 43, 85].

Analýzy poskytujú informácie, ktoré môžu pomôcť pri zvažovaní rôznych alternatív v najrôznejších podmienkach a rozhodnúť, ktorá z nich najlepšie vyhovuje potrebám určitého preventívneho alebo liečebného programu. Výsledky bývajú spracované vo forme pomeru nákladov a účinnosti, ktorý ukazuje náklady pripadajúce na jednotku zlepšenia, ev. posilnenia zdravotného stavu u rôznych osôb a rôznych typov intervencie. V pomere nákladov a efektivity sú v menovateli vyjadrené zmeny zdravotného stavu spojené so sledovaným zásahom v porovnaní s alternatívnym terapeutickým postupom, v čitateli je potom rozdiel celkových finančných nákladov sledovanej intervencie a alternatívneho postupu [50, 145, 163, 122, 119].

V roku 1993 zvolala Americká verejnozdravotnícka služba (US Public Health Service – PHS) Panel pre hodnotenie nákladovej efektivity v medicíne (The Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine). Panel bol poverený zostavením rád a odporúčaní ako vykonávať CEA, aby sa zlepšila vzájomná porovnateľnosť a kvalita štúdií. Sústredil sa hlavne na analýzy, ktoré informujú o alokácii zdrojov zdravotníckej starostlivosti, a to v širokej oblasti najrôznejších zdravotníckych porúch, liečebných postupov a preventívnych stratégií. Výsledky analýz by mali pomôcť zdravotníckemu manažmentu pri rozhodovaní o dlhodobých stratégiách [50, 163, 122, 119]. V priebehu dva a pol roka odbornej diskusie Panel zostavil súbor odporúčaní. Komentáre k návrhom pracovnej skupiny pochádzajú od metodológov federálnej vlády (USA), zástupcov zdravotníckych agentúr a akademických metodológov [133]. Odporúčania a diskusie Panelu boli sumarizované v knihe autorov Gold a spol. (1996).

Použitie analýzy nákladovej efektivity v procese rozhodovania by mohlo zlepšiť efektivitu využitia zdrojov. Táto musí okrem už vyššie spomínaných skutočností obsahovať aj ďalšie údaje, ako sú: druh a výška nákladov, komu intervencia pomáha alebo koho poškodzuje a do akej miery sú tieto osoby zásahom ovplyvnené. Tieto podrobnejšie informácie môžu prispieť k správnejšiemu posudzovaniu preventívnych alebo terapeutických možností a viesť k pochopeniu celej problematiky. Rozdiely v nákladovej efektivite by mali odrážať skutočné rozdiely medzi jednotlivými intervenciami a nielen rozdiely medzi použitými metódami [50, 145, 119].

Ľudia rôzne hodnotia zmeny zdravotného stavu, ku ktorým dochádza v rôznych časových obdobiach. V CEA je časová zložka vyjadrená diskontáciou budúcich nákladov zo súčasnej hodnoty. Pri diskontácii hodnoty budúcich výdavkov

je potrebné, aby boli rovnakým spôsobom znížené i zdravotné účinky v budúcnosti. Tento záver sa opiera o pozorovanie, že ľudia majú príležitosť v priebehu života vymieňať zdravie za peniaze a opačne. Skutočná miera diskontácie by sa mala opierať o časové preferencie, t. j. rozdiely v hodnotách, ktoré ľudia pripisujú udalostiam v prítomnosti a budúcnosti [50, 163, 117].

Ekonomické analýzy sú spojené s metodologickými problémami a vyžadujú starostlivú a presnú interpretáciu. Závisia od klinických údajov, ktoré by mali tvoriť podklad pre zavedenie rôznych intervencií. Tieto údaje nemusia byť dostatočujúce, úplné a získané požadovaným spôsobom. Preto je potrebné realizovať ekonomické analýzy spolu s klinickými skúškami, hoci je to možné len veľmi zriedkavo. Použité štúdie nemusia byť porovnateľné, keďže analýzy referujú o iných rokoch, odlišné boli bežné ceny a technológie spracovania, použili sa rôzne hodnoty „štatútu“ zdravia, a boli taktiež zahrnuté rôzne náklady. Obsažnosť a kvalita údajov môžu tiež byť neadekvátne - údaje s nízkou kvalitou, lokálna špecifickosť informácií, nevhodne položené otázky, ev. nevystihujúce dostatočne problematiku. Existujú aj argumenty proti používaniu týchto analýz - diskriminácia starších, nevhodnosť porovnávania medzi osobami. Hodnotenie kvality života ovplyvňuje taktiež ľudský faktor [115, 85, 117].

3.1 Ekonomické hodnotenie očkovania

Realizácia očkovania vyžaduje investície, ktoré sa môžu považovať za príliš vysoké, pretože ich návratnosť sa môže prejaviť len po dlhšom čase. Preto je potrebné presvedčiť sa o efficacy a dôležitosti effectiveness vakcinačného programu [66]. V čase, keď vzrastajú náklady na zdravie a rozpočty sú limitované, chceme poznať, či očkovanie je výhodnou intervenciou, napr. či môže byť dosiahnutá istá úroveň efficacy [157, 3]. Intuitívne predpokladáme, že náklady na preventívne opatrenie by mali byť nižšie ako náklady na liečbu infekčných ochorení. Súčasne musí byť dokázaná bezpečnosť tejto prevencie [65].

Z čisto medicínskeho hľadiska je možné zabezpečiť zdravie celej populácie, ale z ekonomického hľadiska sa môže javiť, že zdravie pre všetkých vyzerá ako utópia, lebo nie je možné liečiť alebo preventívne predchádzať všetkým chorobám. Na druhej strane neposkytnúť liečebné intervencie len preto, že sú pokladané za príliš drahé, je nezodpovedné a neetické. Ekonomické hodnotenie môže použitím rôznych metód ovplyvniť riešenie a prispieť k dosiahnutiu čo najväčšieho zdravotného úžitku prostredníctvom optimálneho rozdelenia možných limitovaných zdrojov [157, 109].

Pri ekonomickom hodnotení očkovania musia byť definované viaceré vakcinačné stratégie. Vzťah náklady a efektivita každej stratégie je kalkulovaný a porovnávaný s neintervenčnou stratégiou (žiadne očkovanie). Medzi použitými metódami, ktorými sú úspechy jednotlivých postupov hodnotené, sa zisťuje rozdiel. Z toho dôvodu je potrebné, aby existovala vhodná štandardizácia ekonomického ohodnotenia [157, 64, 65].

Úžitok vakcín pre individuálne použitie môžu najlepšie hodnotiť pacienti a lekári [163]. Ekonomovia a predstavitelia štátnej a miestnej správy sa pokúšajú hodnotiť prospešnosť jednotlivých vakcín pre populáciu. Používajú hlavne dve techniky, a to CEA a CBA [167]. Tieto dve techniky zahŕňajú čisté náklady na liečebnú starostlivosť a čisté zdravotnícke náklady na vakcinačný program. Náklady

na čistú liečebnú starostlivosť obyčajne obsahujú náklady na vakcíny a ich podanie, náklady na liečbu komplikácií po očkovaní a náklady ušetrené liečebnou starostlivosťou, ktoré vznikli prevenciou ochorenia.

Čistý zdravotný úžitok z vakcinačného programu zahŕňa zníženie morbidity a mortality prevenciou ochorení, ktoré vyplývajú z priaznivého efektu očkovania. Ďalej tam patrí hodnotenie ziskov z pracovnej produktivity dosiahnutej redukciami absencie v zamestnaní. Čas stratený chorobou alebo smrťou je hodnotený kalkuláciou straty produktivity (zárobku) [116].

Hodnotenie vakcinačnej stratégie sa robí pred (ex-ante) alebo po (ex-post) jej zavedení v sledovanej populácii (spojenej s očkovaním) a kontrolnej (bez vakcíny) populácie [157]. Základný rozdiel, ktorý môže vzniknúť medzi ex-ante hodnotením (pred) a ex-post hodnotením (po), závisí od úrovne empirických údajov použitých v analýze. Ekonomické hodnotenia vakcinačnej kampane sú hlavne ex-ante hodnotenia, pri ktorých sa nemôžeme spoliehať na empirické údaje, lebo intervencia sa ešte neuskutočnila. V čase hodnotenia vakcinačnej stratégie sú preto údaje simulované. Obyčajne sa používajú dva základné typy ekonomického hodnotenia: modelová situácia a empirický postup. V podstate sú ekonomické hodnotenia očkovania založené na modelovom prístupe, v ktorom majú ekonomické hodnotenia terapie často empirický pôvod. Štruktúra modelu sa odvíja od základných klinických a intervenčných údajov [103]. Tieto postupy sú zosúladené s epidemiologickými, demografickými a ekonomickými údajmi. V empirickom postupe všetky údaje (vrátane ekonomických) môžu byť prevzaté z existujúcich klinických štúdií, v ktorých sú kalkulované náklady a efekty rôznych alternatív. Simulácie nie sú potrebné, lebo údaje sú registrované empiricky [157].

Hodnotenie uskutočnenej vakcinačnej stratégie je možné až po určitom časovom období [66]. I keď sme presvedčení o účinnosti vakcíny, chceme vedieť, či implementácia vakcinačnej stratégie je ekonomicky únosná. Pri obmedzených finančných zdrojoch sa musia robiť ich presuny. Zdravotná starostlivosť zabezpečená formou konzultácií, liečby, dní ošetrovania a pod. produkuje výstup, ktorý môže byť definovaný ako zdravie. Zdravotné výstupy ovplyvňujú aj iné okolnosti, ako sú environmentálne faktory, životný štýl, úroveň vzdelania [141, 157, 145]. Škody na životnom prostredí a na zdravotnom stave obyvateľstva spôsobujú spoločnosti straty a ohrozujú možnosti ekonomickej aktivity [117].

Vakcinačnou stratégiou prispejeme v prvom rade k ochrane a zlepšeniu zdravotného stavu detí, ale i dospelých. Do popredia záujmu vystupuje potreba kvalitných očkovacích látok, ktorých význam spočíva v etických a inovačných hodnotách. Etické je, aby toto preventívne opatrenie bolo k dispozícii všetkým bez akýchkoľvek rozdielov. Inovácia spočíva v rozvoji vedeckých poznatkov a ich aplikácií do rutínnej praxe. Pri mnohých infekciách zohrávajú svoju úlohu aj kolektívna ochrana a horizontálny prenos [157, 66].

Očkovanie je nákladovo - šetriaca stratégia s celkovým prospechom pre celú spoločnosť a individuálnym úžitkom pre vakcinovanú osobu. U niektorých ochorení, ak vylúčime stratu produktivity, sú náklady na očkovanie vyššie ako ušetrené náklady na liečbu [87]. V praxi však nemusí byť ani vakcinačná stratégia s veľkou účinnosťou vynaložených nákladov alebo šetrením prijatá do imunizačného programu, nakoľko sú zvažované i organizačné, politické a sociálne faktory.

Na eradikáciu infekčných chorôb nepostačuje len dobrá úroveň efficacy a ekonomická únosnosť očkovania. Dôležité je zabezpečiť komplexnú zdravotnú sta-

roastlivosť a vakcinačnú stratégiu, ktorá sa v súčasnosti považuje za prioritu v primárnej prevencii [157, 167].

Na základe analýzy epidemiologickej situácie na Slovensku s uplatnením analýzy účinnosti a prospešnosti vynaložených nákladov sme hodnotili a modelovali účinnosť a finančnú nákladovosť niektorých vakcinačných stratégií používaných v preventívnom očkovaní na Slovensku. Ekonomické hodnotenie nákladov na liečbu a preventívne očkovanie sme realizovali u dvoch ochorení, v prevencii ktorých môžeme používať vakcíny. Jedným z ochorení bola varicella s odporúčaným očkovaním na Slovensku, ďalším boli osýpky zahrnuté do Národného imunizačného programu SR.

3.2 Priame a nepriame náklady na liečbu a preventívne očkovanie vybraných ochorení preventabilných očkovaním

Východiskom pre definovanie priamych a nepriamych nákladov boli údaje aktívne získané priamo v ambulanciách všeobecných lekárov pre deti a dorast a na Klinike infektológie a cestovnej medicíny JLF UK a UNM, zahŕňali podklady pre priame a nepriame náklady na liečbu, diagnostiku a hospitalizáciu.

3.2.1 Ovčie kiahne

Varicella je považovaná za ochorenie s miernym priebehom najmä v detskom veku. Pri nekomplikovanom priebehu ochorenia sa v liečbe ordinuje izolácia choreho v domácom prostredí a symptomatické opatrenia, ako je dostatočný prísun tekutín, znižovanie telesnej teploty, podávanie liekov znižujúcich svrbenie. Cieľom je zabrániť rozneseniu infekcie do očí, nosa, genitálnej oblasti a zamedziť sekundárnej infekcii vyrážok. Akútna fáza ochorenia trvá približne 7 dní, doba liečby a rekonvalescencie pri nekomplikovanom priebehu predstavuje približne 14 dní [9, 69, 165, 121]. Ambulantná liečba nekomplikovaného ochorenia predstavuje pre spoločnosť priame a nepriame náklady.

Naším cieľom bolo analyzovať priame a nepriame náklady na liečbu nekomplikovanej varicelly na Slovensku v roku 2013 a porovnať ich s nákladmi v roku 2007. Z údajov Epidemiologického informačného systému (EPIS) Úradu verejného zdravotníctva Slovenskej republiky sme zistili počet hlásených prípadov varicelly v Slovenskej republike podľa vekových skupín za obdobie rokov 1997 až 2014. Vstupné kritériá na zachytenie ochorenia boli infekčné ochorenia, diagnózy podľa MKCH 10: varicella B01, varicellová meningitída B01.0, varicellová encefalitída B01.1, varicellový zápal pľúc B01.2, varicella s inými komplikáciami B01.8, varicella bez komplikácie B01.9, obdobie rokov 1997 až 2014. Z údajov získaných podľa vstupných kritérií boli stanovené absolútne počty ochorení v jednotlivých vekových skupinách, celková a vekovo špecifická chorobnosť na 100 000 obyvateľov.

Ďalej sme vyhodnotili náklady na liečebno-preventívnu starostlivosť z hlásených prípadov za rok 2007 a 2013. Na základe platných právnych predpisov v systéme zdravotného a sociálneho poistenia sme vypočítali priemerné priame a priemerné nepriame náklady na liečbu nekomplikovanej varicelly v roku 2013 a

porovnali ich s doplnenými údajmi podľa nami publikovanej práce za rok 2007 [136]. Rok 2013 bol zvolený vzhľadom k dostupnosti údajov o platbách zdravotných poisťovní za výkony poskytovanej zdravotnej starostlivosti. Za účelom výpočtov priamych a nepriamych nákladov sme vytvorili 9 vekových skupín hlásených prípadov varicelly: 0 roční, 1-4 roční, 5-14 roční, 15-18 roční, 19-50 roční, 51-60 roční, 61-62 roční, 63-80 roční a nad 81 rokov veku. Rozdelenie bolo potrebné z dôvodu odlišnej kapitačnej platby vzhľadom k veku zo strany zdravotných poisťovní a z dôvodu identifikovania prípadov v produktívnom veku.

Priame náklady zahŕňali náklady na liečbu pacienta v domácom prostredí: náklady na predpísané lieky (antipyretiká, lokálne a celkové antihistaminiká, hrazené zo zdravotného poistenia, resp. rodičmi chorého dieťaťa alebo dospelým pacientom) a priemernú úhradu kapitácie v jednotlivých vekových skupinách. Údaje o liečbe boli získané od všeobecných lekárov pre deti a dospelých v okrese Martin. Údaje o priemernej cene kapitácie za tri zdravotné poisťovne boli získané zo správy Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou (ÚDZS) o stave vykonávania verejného zdravotného poistenia v roku 2013 [149].

Nepriame náklady zahŕňali náklady hrazené na nemocenské dávky: príspevok pri ošetrovaní člena rodiny (OČR) z nemocenského fondu Sociálnej poisťovne, ktorý je vyplácaný i pri dlhšie trvajúcom ochorení maximálne 10 dní a predstavuje 55% denného vymeriavacieho základu [174]. V roku 2007 bola priemerná výška dávky ošetrovateľného, vyplatená Sociálnou poisťovňou, 50 Eur na jeden prípad, v roku 2013 dosiahla 75 Eur na jeden prípad. Pri výpočtoch nákladov na príspevok pri ošetrovaní člena rodiny sme analyzovali vekovú skupinu detí od 1 do 14 rokov veku, v ktorej je najväčší predpoklad ošetrovania dieťaťa rodičom. Náhrada mzdy počas prvých 10 dní pracovnej neschopnosti je vyplácaná zamestnávateľom. Vypočítava sa za každý deň pracovnej neschopnosti tak, že prvé 3 dni predstavuje 25% denného vymeriavacieho základu, od 4. dňa 55% denného vymeriavacieho základu [175]. Z priemernej mzdy v roku 2007 (668,72 Eur) predstavovala náhrada mzdy za 10 dní PN 54,28 Eur / 1 prípad, z priemernej mzdy v roku 2013 (824 Eur) za 10 dní PN 71,43 Eur / 1 prípad. Pri kalkulácii straty produktivity, t. j. absencie v práci počas OČR, sme vychádzali z údajov Štatistického úradu Slovenskej republiky (hodnota hrubého domáceho produktu na obyvateľa v danom roku) [129]. Pri výpočtoch sme analyzovali vekové skupiny od 1 do 14 rokov veku (predpoklad – rodič na OČR) a od 19 do 62 rokov veku (produktívny vek – absencia v práci pre pracovnú neschopnosť).

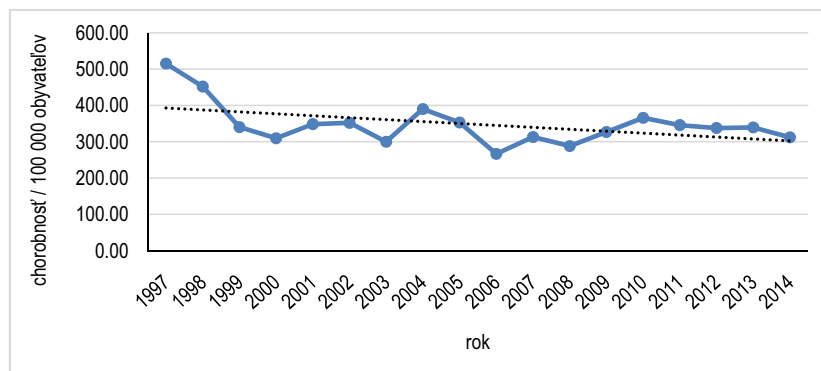
Za obdobie rokov 1997 až 2014 má hlásená chorobnosť na varicellu mierne klesajúci trend (Obr. 3.1).

Priemerná vekovo špecifická incidencia na 100 000 obyvateľov za obdobie rokov 2007 až 2013 je najväčšia vo vekovej skupine 5 až 9 rokov (Obr. 3.2).

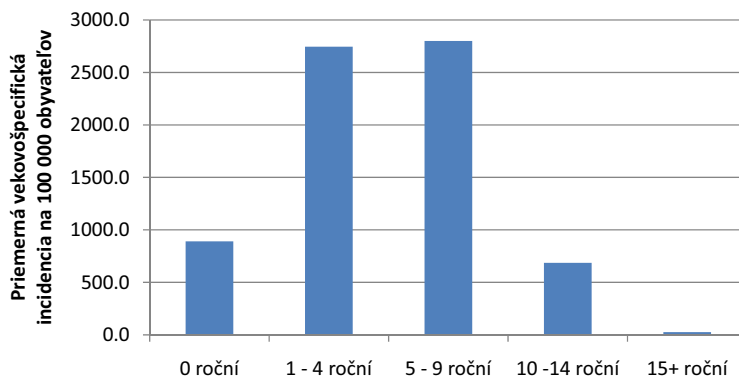
Na Obr. 3.3 je znázornené percentuálne zastúpenie hlásených nekomplikovaných prípadov varicelly za roky 2007 a 2013 podľa zadaného delenia na deväť vekových skupín.

Priemerné priame náklady na ambulantnú liečbu nekomplikovanej varicelly predstavovali v roku 2013 spolu 12,27 Eur na jeden hlásený prípad, čo znamená nárast o viac ako 100% oproti roku 2007 (Tab. 3.1). Pre porovnanie, v roku 2007 predstavovali priemerné priame náklady prepočítané na eurá 5,91 Eur).

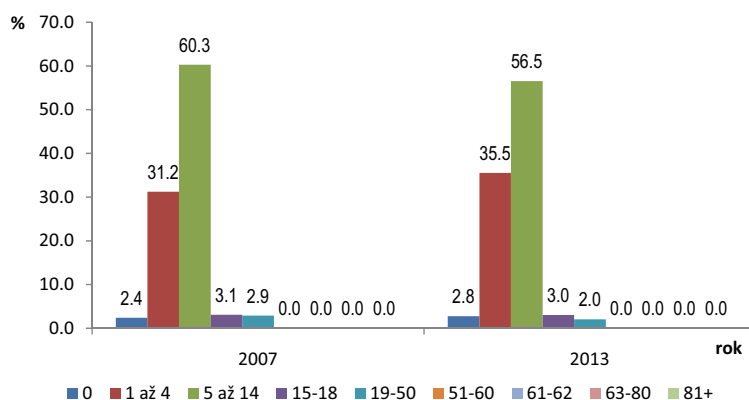
Priemerný príspevok Sociálnej poisťovne pri ošetrovaní člena rodiny v roku 2013 bol 75 Eur na 1 prípad (10 dní OČR), čo predstavuje nárast v porovnaní s



Obr. 3.1: Hlásená chorobnosť na varicellu (dg B01) na Slovensku, roky 1997 – 2014. Zdroj: EPIS.



Obr. 3.2: Priemerná vekovo špecifická incidencia na 100 000 obyvateľov vo vybraných vekových skupinách za roky 1997 – 2013 (zdroj: EPIS)



Obr. 3.3: Výskyt varicelly na Slovensku podľa vekových skupín, roky 2007 a 2013. Zdroj: EPIS, vlastné výpočty.

Tabuľka 3.1: Priame náklady na liečbu nekomplikovanej varicelly na Slovensku, roky 2007 a 2013.

2007 (EUR)										
veková skupina	0	1-4	5-14	15-18	19-50	51-60	61-62	63-80	81+	
lieky (EUR)	3,42	3,42	3,42	3,42	3,42	3,42	3,42	3,42	3,42	
kapitácia (EUR)	4,38	3,09	2,19	1,69	1,69	1,69	1,69	1,69	1,69	spolu
počet prípadov	403	5197	10027	515	480	7	1	4	0	16634
SPOLU (EUR)	3143	33832	56251	2632	2453	36	5	20	0	98373
										na 1 prípad
										5,91

2013 (EUR)										
veková skupina	0	1-4	5-14	15-18	19-50	51-60	61-62	63-80	81+	
lieky (EUR)	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	
kapitácia (EUR)	5,69	3,89	2,87	2,03	1,93	1,99	2,35	2,35	2,67	spolu
počet prípadov	502	6474	10293	554	371	7	3	5	2	18211
SPOLU (EUR)	7374	83450	122178	6111	4055	77	34	57	23	223359
										na 1 prípad
										12,27

Tabuľka 3.2: Nepriame náklady na liečbu nekomplikovanej varicelly na Slovensku, roky 2007 a 2013.

ROK 2007 (EUR)			
veková skupina	1-14	19-62	
počet prípadov	15224	488	spolu
OČR* 10 dní Sociálna poisťovňa (50,06 EUR / 1 prípad) (EUR)	762 113	x	762 113
náhrada mzdy 10 dní zamestnávateľ (54,28 EUR / 1 prípad) (EUR)	x	26 489	26 489
nevytvorený HDP** (31,92 EUR / 1 prípad / 1 deň) (EUR)	4 859 501	155 770	5 015 270
SPOLU NEPRIAME NÁKLADY	5 621 614	182 259	5 803 873
			348,92

ROK 2013 (EUR)			
veková skupina	1-14	19-62	
počet prípadov	16 767	381	spolu
OČR* 10 dní Sociálna poisťovňa (75,00 EUR / 1 prípad) (EUR)	1 257 525	x	1 257 525
náhrada mzdy 10 dní zamestnávateľ (71,43 EUR / 1 prípad) (EUR)	x	27 214	27 214
nevytvorený HDP** (37,26 EUR / 1 prípad / 1 deň) (EUR)	6 247 384	141 961	6 389 345
SPOLU NEPRIAME NÁKLADY	7 504 909	169 175	7 674 084
			421,40 EUR

Legenda: * OČR = ošetrovanie člena rodiny; ** HDP = hrubý domáci produkt.

rokom 2007 o takmer 50% (v roku 2007 bol priemerný príspevok 50,06 Eur). Strata produktivity práce, t. j. nevytvorený hrubý domáci produkt v roku 2013 dosiahol 372,60 Eur na jeden hlásený prípad varicelly (v roku 2007 to bolo 319,20 Eur), čo predstavuje nárast o 21%. Priemerné nepriame náklady (strata produktivity, PN, OČR) dosiahli v roku 2013 spolu 421,70 eur, čo je o 21% viac ako v roku 2007 (Tab. 3.2). Porovnanie celkových nákladov na ambulantnú liečbu nekomplikovanej varicelly na Slovensku v rokoch 2007 a 2013 je uvedené v Tab. 3.3.

Kým v roku 2007 podľa našich zistení celkové priame náklady na liečbu pri

Tabuľka 3.3: Porovnanie celkových nákladov na ambulantnú liečbu nekomplikovanej varicelly, roky 2007 a 2013.

NÁKLADY SPOLU (EUR)	2007 (% z celkových nákladov)	2013 (% z celkových nákladov)	zmena 2007 vs. 2013 (%)
priame náklady / 1 prípad	5,91 (1,7)	12,27 (2,8)	+ 107,6
nepriame náklady spolu / 1 prípad, v tom:	348,92 (98,3)	421,40 (97,2)	+ 20,8
OČR* / 1 prípad	50,06 (14,1)	75,00 (17,3)	+ 49,8
nevytvorený HDP** / 1 prípad	319,20 (90,0)	372,60 (85,9)	+ 16,7
PRIAME A NEPRIAME SPOLU / 1 prípad	354,83 (100,0)	433,67 (100,0)	+22,2

Legenda: * OČR = ošetrovanie člena rodiny; ** HDP = hrubý domáci produkt

nekomplikovanom priebehu jedného detského pacienta s varicellou dosiahli priemerne 5,91 Eur, v roku 2013 až 12,27 Eur na jeden prípad, t.j. približne 223 tisíc Eur na všetkých 18 337 hlásených prípadoch ochorenia. Napríklad v Kanade tvorili priame náklady v roku 1999 cca 10% z celkových nákladov na ambulantnú starostlivosť detí s varicellou, t.j. cca 34 Eur na prípad [82]. V Nemecku boli v roku 2005 vyčíslené priame náklady len na predpísané lieky 11 Eur na pacienta, vo Francúzsku 13 Eur [22]. Na Slovensku podľa našich údajov predstavovali v roku 2007 priemerne tri Eurá a v roku 2013 priemerne 9 Eur na pacienta. V Austrálii predstavovali celkové priame náklady na ambulantnú liečbu v roku 1998 v priemere 23 Eur na pacienta, v roku 2007 dosiahli priemerne 34 Eur [40, 158]. Z najnovších dostupných údajov v Belgicku celkové priame náklady na ambulantnú liečbu jedného detského pacienta predstavujú 36 Eur [10]. Náklady na liečbu súvisia so spôsobom financovania zdravotnej starostlivosti, preto môžeme pri porovnávaní s inými krajinami nájsť rozdiely ako v priamych nákladoch, tak i v nepriamych nákladoch. V našom prípade priame náklady zahŕňali náklady na predpísané lieky a kapitačnú platbu za pacienta na mesiac. V uvádzaných dostupných literárnych údajoch priame náklady (po prepočte na eurá) zahŕňali náklady na lieky a náklady na vyšetrenia pacienta lekárom. Priemerný počet vyšetrení pri nekomplikovanom priebehu ochorenia bol v rozpätí od jedného do dvoch vyšetrení. Priame náklady sa zvyšujú pri komplikovanom priebehu ochorenia, resp. pri hospitalizácii pacienta. Priebeh ochorenia s nutnosťou hospitalizácie bol na Slovensku v roku 2007 hlásený u 371 prípadov varicelly, v roku 2013 u 126 prípadov varicelly.

Strata produktivity práce, t.j. nevytvorený hrubý domáci produkt počas 10 dňovej absencie rodiča v práci z dôvodu starostlivosti o choré dieťa (vo veku 1 až 14 rokov), resp. z dôvodu pracovnej neschopnosti v produktívnom veku (19 až 62 rokov), v roku 2007 predstavovala 319 Eur, v roku 2013 o 17% viac, t.j. 373 Eur. Celkové nepriame náklady dosiahli v roku 2007 spolu 349 Eur na jeden hlásený prípad ochorenia, v roku 2013 o 21% viac, t.j. 421 Eur na 1 prípad ochorenia. Väčšina zahraničných autorov vo svojich prácach konštatuje, že väčšiu časť z celkových nákladov na liečbu varicelly predstavujú práve nepriame náklady [82, 22, 5, 42]. V Kanade napríklad nepriame náklady v roku 1999 predstavovali

90% z celkových nákladov, v Nemecku v roku 2004 nepriame náklady tvorili 82% z celkových nákladov [82, 5]. Na Slovensku nepriame náklady predstavovali v roku 2007 cca 98% z celkových nákladov na ambulantnú liečbu nekomplikovanej varicelly, v roku 2013 cca 97% z celkových nákladov. Pri zvyšujúcich sa priamych nákladoch a raste hrubého domáceho produktu náklady na liečbu varicelly každoročne stúpajú. Zvyšujú sa ako priame výdavky na liečbu, tak i nepriame výdavky. Nepriame náklady dosiahli v roku 2013 cca 97% z celkových nákladov, čo je najvyšší podiel pri porovnaní s inými krajinami. Strata produktivity práce, t. j. nevytvorenie hrubého domáceho produktu rodičom počas 10-dňovej starostlivosti o dieťa, v roku 2013 predstavovala viac ako 6 miliónov Eur, t. j. nárast oproti roku 2007 o 1,37 milióna Eur.

Varicella patrí v súčasnosti medzi ochorenia preventabilné očkovaním [156]. Svetová zdravotnícka organizácia odporučila plošné očkovanie v krajinách, kde je ochorenie verejnos zdravotným a sociálno-ekonomickým problémom a kde je zároveň možné z finančného hľadiska dosiahnuť a udržať vysokú preočkovanosť 80 až 95% populácie [165]. V Európe sa odporúčania líšia v závislosti od krajiny. Niektoré krajiny, napríklad Rakúsko, Česká republika, Veľká Británia, Slovinsko, Francúzsko, Belgicko a ďalšie, pristúpili k modelu očkovania vysoko rizikových skupín. Povinné plošné očkovanie je realizovaná od roku 2008 v Lotyšsku. Odporúčané očkovanie je napríklad v Nemecku, Grécku a Luxembursku [56]. Na Slovensku sú v súčasnosti registrované viaceré očkovacie látky, avšak zatiaľ bez kategorizácie, t. j. určenia spôsobu úhrady. Očkovanie je možné na základe individuálnej žiadosti rodiča dieťaťa.

3.2.2 Osýpky

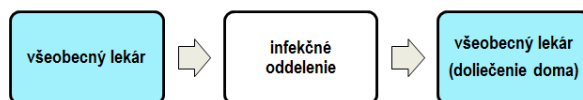
Od roku 1999 sa osýpky na Slovensku vyskytujú len sporadicky ako importované ochorenie. Koncom roku 2015 sme začali so zberom údajov. Údaje sme získavali z chorobopisov (archív Infekčnej kliniky), informácií poskytnutých infektológmi (štandardné postupy diagnostiky a liečby). Východiskom boli aj údaje aktívne získané priamo v ambulancii staršieho pediatra, ktorý mal osobné skúsenosti s liečbou osýpok a ich komplikácií. Aktuálne sme sumarizovali získané údaje o potrebných vyšetreniach a ordinovanej liečbe počas hospitalizácie pacientov s ochorením na osýpky, resp. počas hospitalizácie komplikácií ochorenia.

Ďalším krokom bolo definovanie najvhodnejších finančných podkladov pre ekonomické hodnotenie priamych nákladov, ktoré sme následne získali z Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou (ÚDZS). Nakoľko v systéme verejného zdravotného poistenia sú sumárne údaje dostupné s časovým posunom dva roky, vychádzali sme z údajov za rok 2014.

V prípade ochorenia prvý kontakt pacienta so systémom zabezpečujúcim poskytovanie zdravotnej starostlivosti je všeobecný lekár (pre deti a dospelých, resp. pre dospelých) (Obr. 3.4). Pacient je následne odoslaný na hospitalizáciu na infekčné oddelenie, resp. kliniku. Do procesu diagnostiky sú zapojené ďalšie tzv. spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky (biochemické a hematologické laboratória, pracoviská zobrazovacích vyšetrovacích metód a ďalšie). Každá z týchto foriem zdravotnej starostlivosti je financovaná inou platobnou metódou a zároveň sa v jednotlivých zdravotných poisťovniach líšia aj jednotkové ceny. Z údajov získaných z ÚDZS sme preto vybrali platby Všeobecnej zdravotnej poisťovne (VšZP, a. s.),

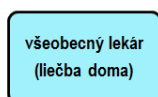
ako najväčšej zdravotnej poisťovne a zároveň poisťovne, ktorej 100-percentným akcionárom je štát zastúpený Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky.

Sporadické prípady osýpok, resp. „malé“ epidémie

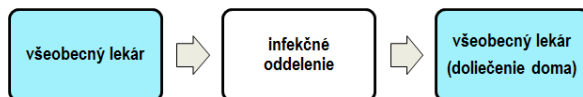


Epidémia osýpok

nekomplikovaný priebeh, menej závažné komplikácie (hnačka, otitída)



závažné komplikácie, prípadne ostatné (0-5 roční, 20+ roční)



Obr. 3.4: Schéma diagnostiky a liečby osýpok v závislosti od počtu prípadov.

Na základe platných právnych predpisov v systéme zdravotného a sociálneho poistenia sme vypočítali priemerné priame a priemerné nepriame náklady na diagnostiku a liečbu chorého na osýpky, ktoré sú hradené zdravotnými poisťovňami, rodičmi dieťaťa, resp. samotnými pacientmi, Sociálnou poisťovňou, prípadne zamestnávateľom. Započítali sme tiež vplyv ochorenia pre štát nevytvorením hrubého domáceho produktu. Podľa systému úhrad vo všeobecnej ambulantnej starostlivosti sme pre výpočty priamych a nepriamych nákladov vytvorili 5 vekových skupín: 0 roční, 1-5 roční, 6-14 roční, 15-18 roční, 19-50 roční. Vzhľadom na vysokú pravdepodobnosť získania imunity prekonaním ochorenia pred obdobím aktívnej imunizácie sme nepočítali s vekovou skupinou 50 ročných a starších.

Uvedený postup sme použili na stanovenie priamych a nepriamych nákladov na 1 prípad ochorenia (nekomplikovaného, s komplikáciami), na 1 prípad očkovania a na liečbu 1 prípadu popísaných nežiaducich účinkov očkovania (Tab. 3.4).

Priame náklady – charakteristika

Priame náklady zahŕňali u všeobecného lekára priemernú úhradu kapitácie (mesačná platba za starostlivosť o poistenca – Tab. 3.5) v jednotlivých vekových skupinách hradenú zo zdravotného poistenia, ambulantné vyšetrenie C reaktívneho proteínu CRP (na odlíšenie bakteriálnej a vírusovej infekcie) hradené zo zdravotného poistenia, lieky predpísané pred hospitalizáciou (symptomatická liečba) hradené zo zdravotného poistenia, resp. dospelým pacientom alebo rodičmi chorého

Tabuľka 3.4: Priame a nepriame náklady podľa platiteľa – diagnostika a liečba osýpok, očkovania, nežiaducich účinkov po očkovaní, model.

Priame náklady	Nepriame náklady
Ochorenie	
Zdravotná poisťovňa všeobecný lekár - kapitácia - vyšetrenie CRP - lieky (symptomatická liečba) - kontrolné vyšetrenie protilátok - lieky (podporná liečba) infekčné oddelenie - hospitalizácia - diagnostické vyšetrenia Rodič / pacient - lieky (symptomatická liečba) - lieky (podporná liečba)	Sociálna poisťovňa - nemocenské dávky OČR (max.10 dní) - nemocenské dávky PN (od 11.dňa) Zamestnávateľ - náhrada mzdy (prvých 10 dní) Štát - nevytvorený HDP
Očkovanie	
Zdravotná poisťovňa všeobecný lekár - výkon očkovania lekár - cena vakcíny	Zamestnávateľ - náhrada mzdy (2 hodiny) Štát - nevytvorený HDP
Nežiaduce účinky po očkovaní	
Zdravotná poisťovňa všeobecný lekár - kapitácia - lieky pediatrické oddelenie - hospitalizácia - diagnostické vyšetrenia Rodič - lieky	Sociálna poisťovňa - nemocenské dávky OČR (max. 10 dní) Štát - nevytvorený HDP

dieťať a. Priemerné ceny boli vypočítané pre nasledovné skupiny liekov: antipyretiká, antitusiká, mukolytiká, oftalmologiká, antihistaminiká. Ďalej bola započítaná úhrada za hospitalizáciu na infekčnom oddelení (Tab. 3.6) a diagnostické výkony (zápalové faktory, krvný obraz, sedimentácia, základné biochemické vyšetrenie, serologické vyšetrenie v rámci diferenciálnej diagnostiky, vyšetrenie špecifických protilátok IgG a IgM proti osýpkam, základné vyšetrenie moču, prípadne zobrazovacie vyšetrovacie metódy, vyšetrenie likvoru, výtery – v závislosti od komplikácií), hradené zo zdravotného poistenia. (Pozn.: Pri závažných nežiaducich

Tabuľka 3.5: Kapitáčná platba.

VšZP, a.s. (rok 2014)	0-ročné	1-5 roční	6-14 roční	15-18 roční	19-50 roční
Kapitácia (Eur)	5,90	4,60	3,10	2,13	2,01

Tabuľka 3.6: Úhrada za hospitalizáciu.

poisťovňa / odbornosť		Rok 2014		
		Minimum (Eur)	Maximum (Eur)	Priemer (Eur)
VšZP, a.s.	infektológia	467	1075	701
	JIS* infekčná	508	1075	831
	pediatria	334	752	585

Legenda: * JIS = Jednotka intenzívnej starostlivosti.

účinkoch po očkovaní by bolo dieťa hospitalizované na pediatrickom oddelení / klinike.) Po prepustení pacienta do domácej starostlivosti do nákladov bolo započítané kontrolné vyšetrenie hladiny protilátok hrazené zo zdravotného poistenia a lieky (podporná liečba) hrazené zo zdravotného poistenia, resp. dospelým pacientom alebo rodičmi chorého dieťaťa. Podporná liečba zahŕňala priemerné ceny výživových doplnkov – imunoprotektív, užívaných po hospitalizácii.

Vo všeobecnej ambulantnej starostlivosti zdravotná poisťovňa uhradza kapitáčnú platbu a výkony realizované pri preventívnej prehliadke, povinnom očkovaní a náklady na vyšetrenie CRP. Všetky ostatné výkony, ktoré lekár poskytuje pacientovi, sú zahrnuté v kapitáčnej platbe bez ohľadu na to, či pacient navštívi lekára počas mesiaca 1x alebo viackrát. Z uvedeného dôvodu sme zvolili do modelu nákladov na liečbu kapitáčnú platbu.

V prípade epidemického výskytu ochorenia pri nekomplikovanom priebehu osýpok by pacient zostal v domácej starostlivosti. Náklady zahŕňali úhradu kapitácie u všeobecného lekára hrazenú zo zdravotného poistenia, ambulantné laboratórne vyšetrenia (zápalových faktorov, krvného obrazu, základné biochemické vyšetrenie a stanovenie hladín protilátok vrátane kontrolného vyšetrenia hladín protilátok) hrazené zo zdravotného poistenia, lieky (symptomatická a podporná liečba) hrazené zo zdravotného poistenia, resp. dospelým pacientom alebo rodičmi chorého dieťaťa.

Priame náklady na očkovanie zahŕňali úhradu za výkon očkovania a cenu vakcíny, hrazené zdravotnou poisťovňou. Komplikácie po očkovaní majú spravidla mierny priebeh. Pre stanovenie nákladov na liečbu komplikácií po očkovaní sme vychádzali z úhrad za kapitáciu hrazenú zdravotnou poisťovňou, úhrad za lieky hrazené zdravotnou poisťovňou, resp. rodičom dieťaťa, pri otitíde úhradu za odborné ambulantné vyšetrenie hrazené zdravotnou poisťovňou, pri alergickej a anafylaktickej reakcii a encefalitíde úhradu za hospitalizáciu a diagnostické vyšetrenia na pediatrii, hrazené zdravotnou poisťovňou.

Nepriame náklady – charakteristika

Nepriame náklady zahŕňali náklady hradené na nemocenské dávky z fondu Sociálnej poisťovne – príspevok pri ošetrovaní člena rodiny (OČR), nemocenské počas pracovnej neschopnosti (PN), náhradu mzdy hradenú zamestnávateľom (za prvých 10 dní PN), stratu produktivity nevytvorením hrubého domáceho produktu (HDP).

Pri výpočtoch sme analyzovali vekové skupiny od 1 do 14 rokov veku (predpoklad – rodič na OČR) a od 19 do 50 rokov veku (produktívny vek – PN pacienta).

Dávka pri OČR je vyplácaná i pri dlhšie trvajúcim ochorení maximálne 10 dní a predstavuje 55% denného vymeriavacieho základu [174]. Pri výpočtoch nákladov na dávku pri OČR sme analyzovali vekovú skupiny detí od 1 do 14 rokov veku, v ktorej je najväčší predpoklad ošetrovania dieťaťa rodičom. Použili sme priemernú dávku 78,00 Eur, vyplácanú v roku 2014 Sociálnou poisťovňou [123].

Pri pracovnej neschopnosti (PN) vo vekovej skupine 19 až 50 ročných sme do nepriamych nákladov započítali náhradu mzdy za prvých 10 dní PN, ktorú vypláca zamestnávateľ a nemocenskú dávku vyplácanú Sociálnou poisťovňou od 11. do 21. dňa (pri nekomplikovanom priebehu a menej závažných komplikáciách), resp. do 42. dňa pracovnej neschopnosti (pri pneumónii a encefalitíde / meningoencefalitíde). Náhrada mzdy zamestnávateľom predstavuje 25% denného vymeriavacieho základu za prvé 3 dni pracovnej neschopnosti. Od 4. dňa pracovnej neschopnosti je náhrada mzdy (a ďalej od 11. dňa i nemocenská dávka) v sume zodpovedajúcej 55% denného vymeriavacieho základu [175]. Náhrada mzdy a nemocenská dávka boli vypočítané z priemernej mzdy (858 Eur) v roku 2014 (Tab 3.7) [130].

Tabuľka 3.7: Vyplatené sociálne dávky nemocenského poistenia pre PN.

Platiteľ dávky	Minimálna mzda (Eur)	Priemerná mzda (Eur)
Zamestnávateľ 10 dní	53,50	129,80
Sociálna poisťovňa od 11.dňa – trvanie PN		
11 dní	70,40	170,70
21 dní	134,40	325,80
32 dní	204,80	496,50

Pri kalkulácii straty produktivity, t.j. absencie v práci počas OČR, resp. PN, sme vychádzali z údajov Štatistického úradu Slovenskej republiky (HDP na obyvateľa v danom roku – 38,192 Eur/obyvateľ/deň) [130].

Nepriame náklady na očkovanie zahŕňali náhradu mzdy zamestnávateľom v trvaní 2 hodiny a tomu zodpovedajúci nevytvorený HDP. Nepriame náklady súvisiace s liečbou nežiaducich reakcií po očkovaní zahŕňali náklady na nemocenské dávky (OČR) vyplácané Sociálnou poisťovňou počas 10 dní (predpokladaný čas starostlivosti rodiča o dieťa bol 7 až 10 dní počas domácej liečby) a tomu zodpovedajúci nevytvorený HDP.

Priame náklady na nekomplikovaný priebeh osýpok sa pohybujú od 966,34 Eur (0-roční) do 996,09 (15 až 18-roční) Eur na 1 modelový prípad ochorenia (Tab. 3.8).

Tabuľka 3.8: Osýpky – nekomplikovaný priebeh, priame a nepriame náklady na liečbu, rok 2014.

priame náklady (Eur)					
Úhrada:	0-ročné	1-5 roční	6-14 roční	15-18 roční	19-50 roční
Zdravotná poisťovňa					
kapitácia	5,90	4,60	3,10	2,13	2,01
vyšetrenie CRP	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75
lieky pred	0,00	0,00	0,00	0,75	1,49
hospitalizácia – infekčné oddelenie/klinika	701,00	701,00	701,00	701,00	701,00
laboratórne vyšetrenia počas hospitalizácie	225,74	225,74	225,74	225,74	225,74
kontrolné Ig ambulantne	16,17	16,17	16,17	16,17	16,17
lieky po hospitalizácii	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
rodič/pacient					
lieky pred hospitalizáciou	14,78	15,19	13,74	12,67	11,54
lieky po hospitalizácii	0,00	6,79	21,50	34,88	34,88
SPOLU priame náklady	966,34	972,24	984,00	996,09	995,58
nepriame náklady (Eur)					
Úhrada:	0-ročné	1-5 roční	6-14 roční	15-18 roční	19-50 roční
Sociálna poisťovňa					
dávka OČR za 10 dní (priemer)	x	78,00	78,00	x	x
dávka PN za 11 dní (spolu PN 21 dní)	x	x	x	x	170,70
Sociálna poisťovňa – vypísanie tlačiva OČR	x	1,00	1,00	x	x
Sociálna poisťovňa – vypísanie tlačiva PN	x	x	x	x	1,00
zamestnávateľ – náhrada mzdy prvých 10 dní	0	0	0	0	129,80
štát – nevytvorený HDP (38,192 Eur / deň)	0	381,92	381,92	0	802,03
SPOLU nepriame náklady	0,00	460,92	460,92	0,00	1103,53

Priemerný príspevok Sociálnej poisťovne pri ošetrovaní člena rodiny v roku 2014 bol 78 Eur na jeden prípad ošetrovania člena rodiny v trvaní 10 dní. Náhrada mzdy zamestnávateľom počas prvých 10 dní PN z priemernej mzdy za rok 2014 by dosiahla 129,80 Eur. Dávka vyplatená Sociálnou poisťovňou za ďalších 11 dní (spolu do 21 dní trvania PN) by bola 170,70 Eur. Strata produktivity práce (t. j. nevytvorený hrubý domáci produkt) by v roku 2014 dosiahla 381,92 Eur za jedného rodiča počas 10 dní OČR. V prípade ochorenia v produktívnom veku pri predpokladanom trvaní pracovnej neschopnosti 21 dní by bola strata 802,03 Eur (Tab. 3.8).

Celkové priame a nepriame náklady by dosiahli na 1 modelový prípad od 966,34 Eur (0-roční) do 2099,11 (19 až 50-roční).

V približne 30% prípadov sú popisované jedna alebo viaceré komplikácie ochorenia (Obr. 3.5). K najčastejším komplikáciami patria otitis media (10%), diarrhoe (8%), pneumónia (6%), encefalitída a meningoencefalitída (cca 0,1 až 0,3% prípadov). Zriedkavou komplikáciou je subakútna sklerotizujúca panencefalitída (1 na 100 000 prípadov) [19, 35]. Jedná sa o smrteľné degeneratívne ochorenie centrálného nervového systému spôsobené pretrvávajúcou infekciou mutančným vírusom osýpok so začiatkom niekoľko rokov po ochorení (v priemere sedem rokov).

Vzhľadom na zriedkavý výskyt sme túto komplikáciu do ďalších výpočtov nezahrnuli.

Pri menej závažných komplikáciách (otitída, hnačka) celková doba liečby spravidla nepresiahne 21 dní a priame i nepriame náklady na liečbu sú porovnateľné s nekomplikovaným priebehom ochorenia. Pri závažných komplikáciách sa môže celková dĺžka liečby (vrátane hospitalizácie a doliečenia pacienta) predĺžiť až na 42 dní (pneumónia, encefalitída/meningoencefalitída).

Na Obr. 3.6 sú uvedené priame a nepriame náklady na 1 prípad – diagnostika a liečba menej závažných komplikácií osýpok – otitis media a diarrhoe. V tabuľke pod obrázkom sú uvedené náklady na 1 prípad v jednotlivých vekových skupinách podľa „platiteľa“.

Na Obr. 3.7 a 3.8 sú uvedené priame a nepriame náklady na 1 prípad – diagnostika a liečba pneumónie a diagnostika a liečba encefalitídy/meningoencefalitídy. V tabuľkách pod obrázkami sú uvedené náklady na 1 prípad v jednotlivých vekových skupinách podľa „platiteľa“.

Odhadované priame a nepriame náklady na 1 prípad osýpok podľa vekových skupín pre jednotlivé klinické stavy ochorenia sú uvedené na Obr. 3.9.

Priame a nepriame náklady v prípade epidémie osýpok na ambulantnú liečbu ochorenia s nekomplikovaným priebehom, resp. pri menej závažných komplikáciách, sú uvedené v Tab. 3.9. Nižšie priame náklady sú okrem úspory za hospitalizáciu z dôvodu menšieho rozsahu použitých laboratórnych diagnostických metód. Vyššie nepriame náklady sú vo vekových skupinách 1 až 14-ročných z dôvodu nevytvoreného HDP rodičom chorého dieťaťa.

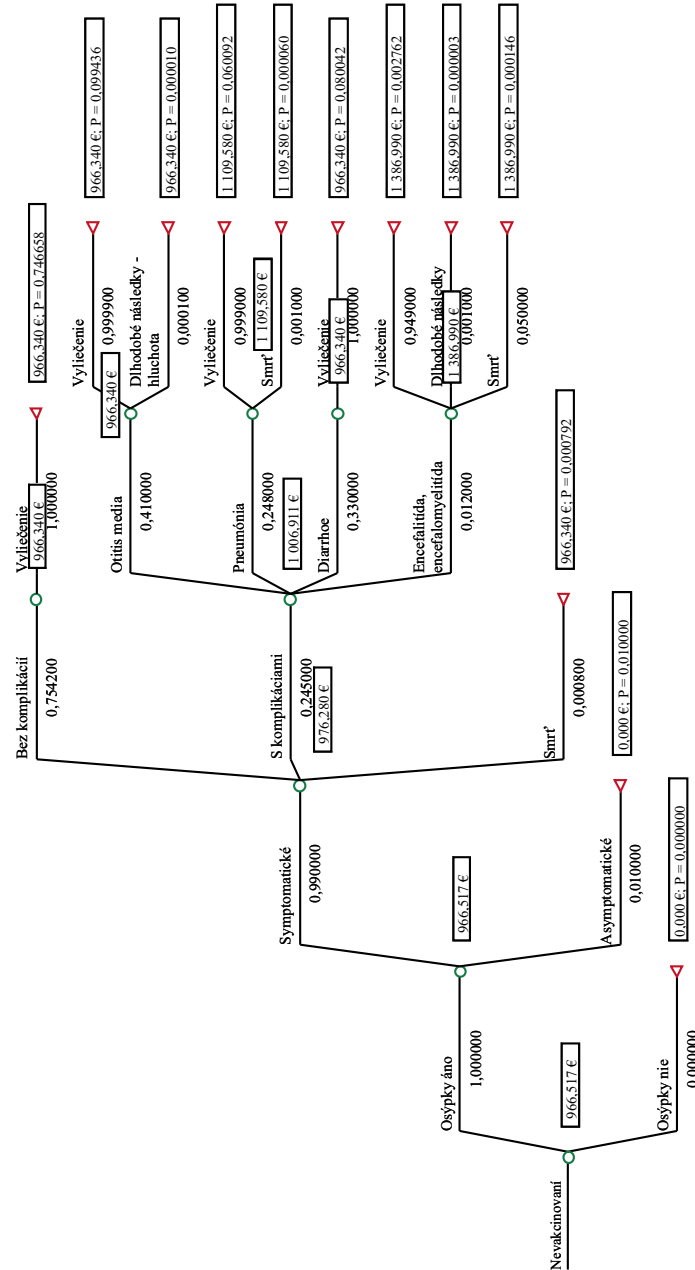
Priame a nepriame náklady na preventívne očkovanie proti osýpkam (s použitím trivalentnej vakcíny proti osýpkam, rubeole a parotitíde, ktorá je na Slovensku k dispozícii) sme vypočítali použitím rovnakých vstupných parametrov.

Do priamych nákladov sme zahrnuli cenu za vakcínu (9,45 Eur pre rok 2014) a výkon očkovania všeobecným lekárom pre deti a dospelých v sume 1,86, ktoré sú hradené zdravotnou poisťovňou. Do nepriamych nákladov sme zahrnuli stratu zamestnávateľa – dve hodiny platené voľno osoby sprevádzajúcej dieťa na očkovanie. Pri výpočte nákladov sme zohľadnili trend v súčasnej spoločnosti – skorý návrat žien po pôrode späť do pracovného procesu, t. j. pri prvej dávke očkovania (v 15. mesiaci života dieťaťa) matka už pracuje. Náklady pre obe dávky (MCV1 a MCV2) sú rovnaké, spolu aj s nevytvoreným HDP predstavujú 25,41 Eur (Tab. 3.10).

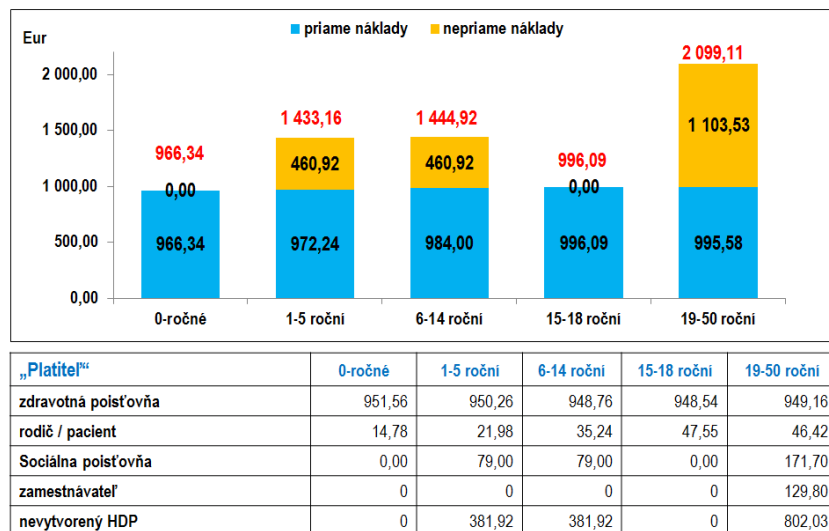
Nežiaduce účinky po očkovaní majú spravidla mierny priebeh, preto vo väčšine prípadov nie je potrebná nákladná diagnostika a liečba detí. Frekvenciu jednotlivých klinických foriem nežiaducich účinkov podľa súhrnnej charakteristiky lieku (vakcíny), resp. literárnych údajov, uvádzame v Tab. 3.11 a na Obr. 3.10.

Do priamych nákladov na liečbu komplikácií po očkovaní sme zahrnuli kapiťatnú platbu hradenú zdravotnou poisťovňou a náklady na lieky hradené zdravotnou poisťovňou, resp. rodičom dieťaťa. Pri otitíde je navyše potrebné vyšetrenie v špecializovanej ambulancii starostlivosti (ŠAS) otorinolaryngológom. Hospitalizáciu (na pediatrii) si vyžadujú závažnejšie alergické reakcie, anafylaxia a encefalitída.

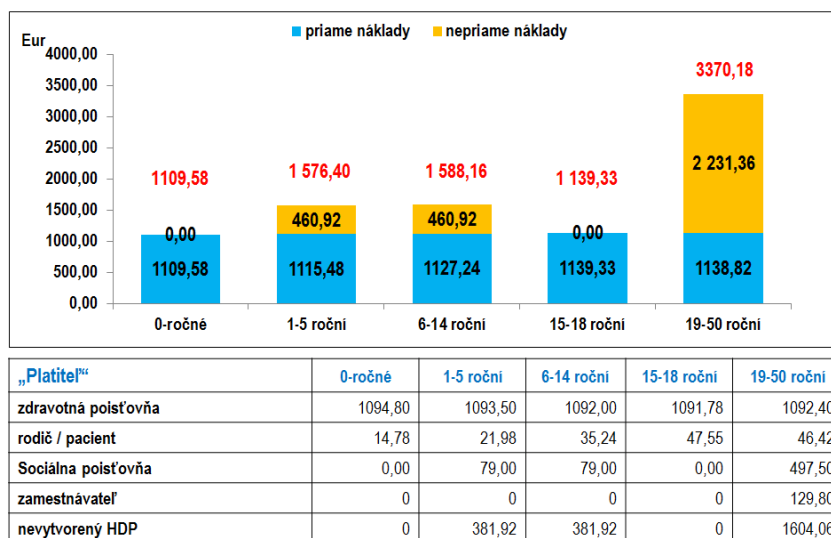
Nepriame náklady zahŕňajú nemocenské dávky – 10 dní OČR, hradené Sociálnou poisťovňou a nevytvorený HDP. Priame a nepriame náklady na 1 prípad pre jednotlivé nežiaduce reakcie a celkové náklady sú uvedené v Tab. 3.12.



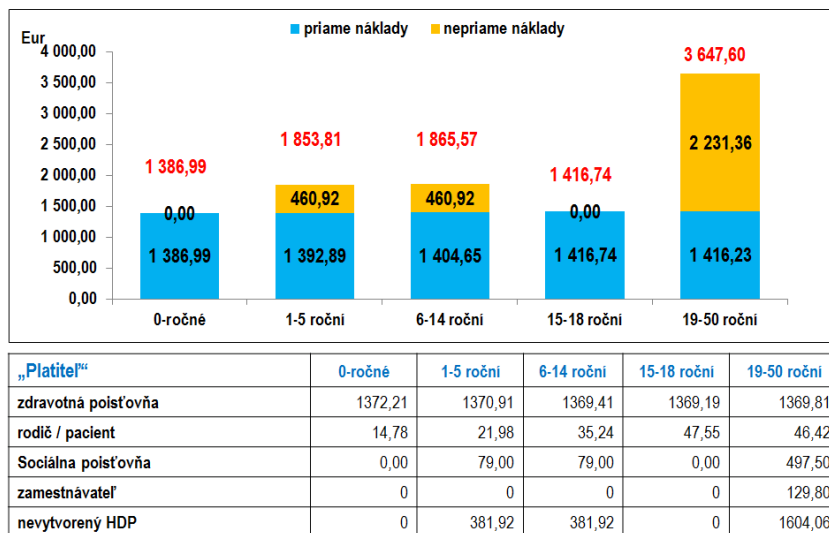
Obr. 3.5: Príklad rozhodovacieho stromu pre výpočet očakávaných priamych a nepriamych nákladov bez diskontácie na jeden prípad osýpok vo vekovej kohorte neočkovaných detí. V jednotlivých uzloch sú zobrazené očakávané hodnoty nákladov a relatívne pravdepodobnosti nastatia vo vetvách uzla. Koncové uzly zobrazujú náklady na prípad vo vetve a bežnú (pozorovanú) pravdepodobnosť nastatia. (Pozri aj Tab. 1.2 a 3.14)



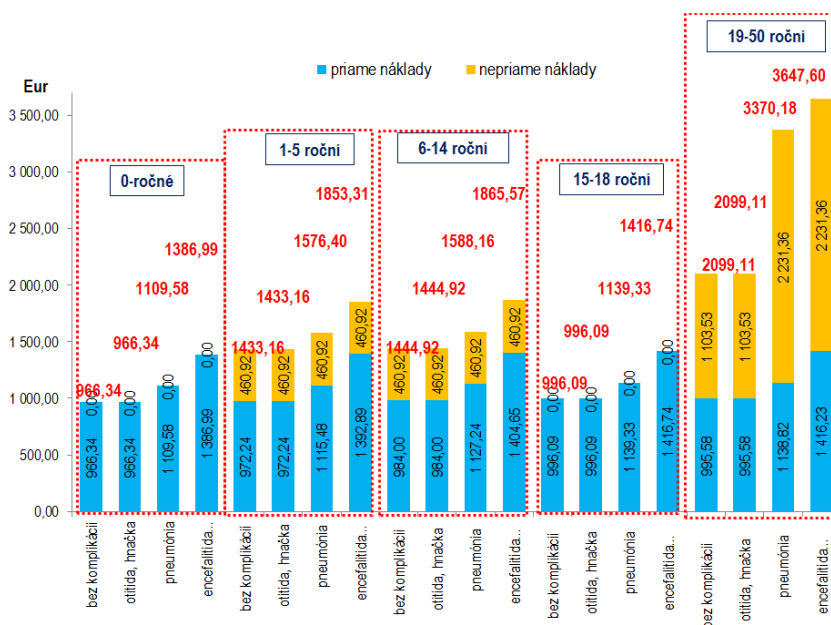
Obr. 3.6: Priame a nepriame náklady na 1 prípad – menej závažné komplikácie osýpok – otitída, hnačka.



Obr. 3.7: Priame a nepriame náklady na 1 prípad – komplikácia osýpok pneumónia.



Obr. 3.8: Priame a nepriame náklady na 1 prípad – komplikácia osýpok encefalitída / meningoencefalitída.



Obr. 3.9: Odhad nákladov na 1 prípad osýpok podľa vekovej skupiny a klinického priebehu.

Tabuľka 3.9: Osýpky – nekomplikovaný priebeh, otitída, hnačka, priame a nepriame náklady na 1 modelový prípad pri ambulantnej liečbe, rok 2014.

amb.liečba	nekomplikovaný priebeh					otitída					hnačka				
	priame náklady					nepriame náklady					nepriame náklady				
	0-ročné	1-5 roční	6-14 roční	15-18 roční	19-50 roční	0-ročné	1-5 roční	6-14 roční	15-18 roční	19-50 roční	0-ročné	1-5 roční	6-14 roční	15-18 roční	19-50 roční
zdravotná poisťovňa															
kapitácia	5,90	4,60	3,10	2,13	2,01	5,90	4,60	3,10	2,13	2,01	5,90	4,60	3,10	2,13	2,01
SVLZ	82,22	82,22	82,22	82,22	82,22	90,24	90,24	90,24	90,24	90,24	84,51	84,51	84,51	84,51	84,51
lieky	0,00	0,00	0,00	0,75	1,49	0,00	0,00	0,00	0,75	1,49	0,00	0,00	0,00	0,75	1,49
Spolu ZP	88,12	86,82	85,32	85,10	85,72	96,14	94,84	93,34	93,12	93,74	90,41	89,11	87,61	87,39	88,01
lieky (rodič-pacient)															
Spolu rodič/pac.	14,78	15,19	13,74	12,67	11,54	14,78	21,98	35,24	47,55	46,42	14,78	21,98	35,24	47,55	46,42
SPOLU priame	102,90	102,01	99,06	97,77	97,26	110,92	116,82	128,58	140,67	140,16	105,19	111,09	122,85	134,94	134,43
nepriame náklady															
Sociálna poisťovňa															
OČR (10 dní - priem)	0	78,00	78,00	0	x	0	78,00	78,00	0	x	0	78,00	78,00	0	x
PN (spolu 21 dní)	0	0	0	0	170,70	0	0	0	0	170,70	0	0	0	0	170,70
SP - vypísanie OČR	0	1,00	1,00	0	x	0	1,00	1,00	0	x	0	1,00	1,00	0	x
SP - vypísanie PN	0	0	0	0	1,00	0	0	0	0	1,00	0	0	0	0	1,00
Spolu SP	0,00	79,00	79,00	0,00	171,70	0,00	79,00	79,00	0,00	171,70	0,00	79,00	79,00	0,00	171,70
zamestávateľ															
náhrada mzdy 10 dní	0	0	0	0	129,80	0	0	0	0	129,80	0	0	0	0	129,80
štat															
nevytvorený HDP	0	802,03	802,03	0	802,03	0	802,03	802,03	0	802,03	0	802,03	802,03	0	802,03
SPOLU nepriame	0,00	881,03	881,03	0,00	1103,53	0,00	881,03	881,03	0,00	1103,53	0,00	881,03	881,03	0,00	1103,53
SPOLU P+N	102,90	983,04	980,09	97,77	1200,79	110,92	997,85	1009,61	140,67	1243,69	105,19	992,12	1003,88	134,94	1237,96

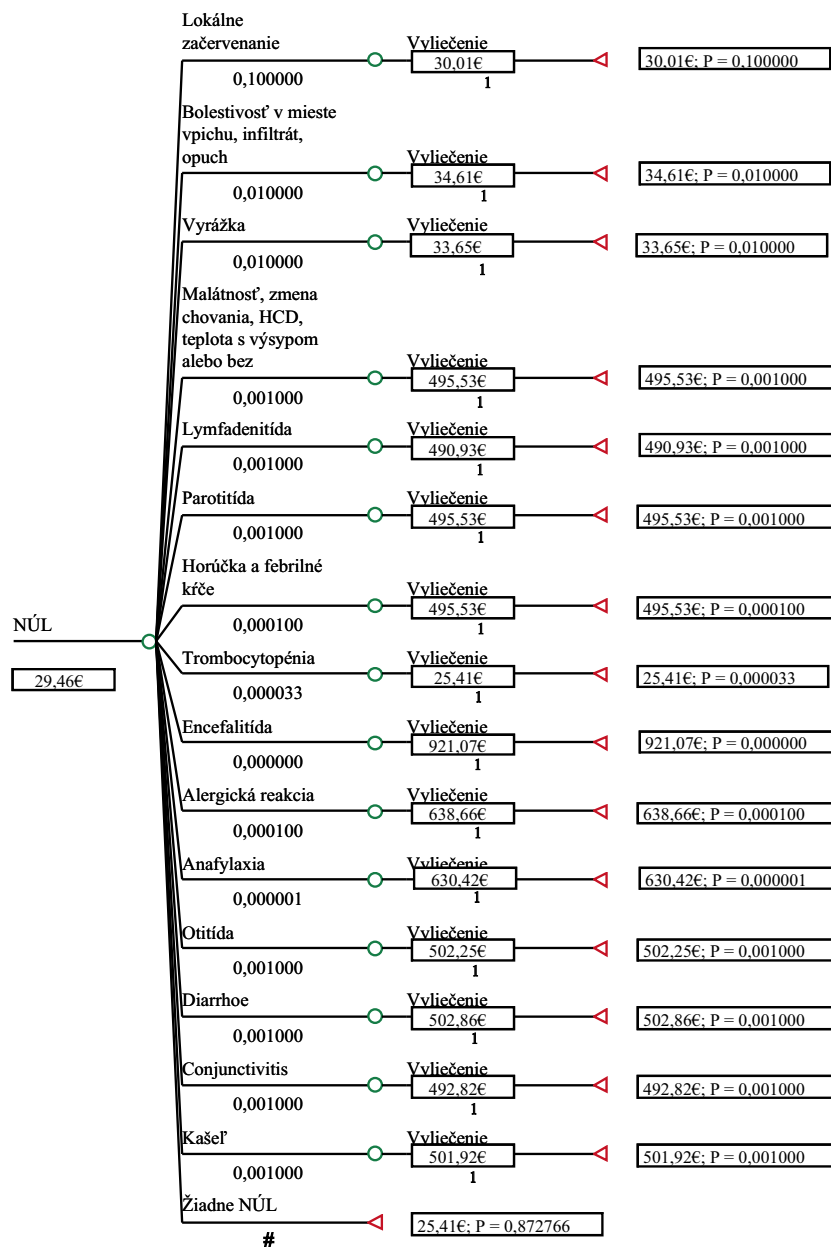
Tabuľka 3.10: Priame náklady v Eur na 1 prípad očkovania.

Priame náklady	Eur	
	MCV1	MCV2
Zdravotná poisťovňa		
výkon očkovania	1,86	1,86
vakcína MMR	9,45	9,45
Spolu priame náklady	11,31	11,31
Nepriame náklady		
Zamestnávateľ		
náhrada mzdy (2 hodiny)	6,95	6,95
Štát		
nevytvorený HDP	7,15	7,15
SPOLU očkovanie + nepriame náklady	25,41	25,41

Tabuľka 3.11: Popis a frekvencia nežiaducich účinkov po očkovaní vakcínou proti MMR.

Výskyt	Prejavy
veľmi časté, min 1 z 10 očkovaní	lokálna reakcia: začervenanie*
časté 1 z 10 až 1 zo 100 očkovaní; po MCV2 veľmi častá	lokálna reakcia: bolesť v mieste vpichu, infiltrát, opuch*
časté 1 z 10 až 1 zo 100 očkovaní	vyrážka*
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	celková reakcia: malátnosť, zmena chovania, HCD, teplota s výsypom (exantém) alebo bez*
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	lymfadenitída*
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	parotitída*
1 na 1000 až 1 na 10000 očkovaní	horúčka a febrilné krče*
1 na 30 000 očkovaní	trombocytopenia**
menej ako 1 na 10 000 000 očkovaní	encefalitída*
1 na 1000 až 1 na 10000 očkovaní	alergická reakcia**
1 na 100 000 až 1000 000 očkovaní	anafylaxia**
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	otitída*
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	hnačka*
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	konjunktivitída*
1 na 100 až 1 na 1000 očkovaní	kašeľ*

Legenda: HCD = horné cesty dýchacie; * Summary of product characteristics Priorix; ** Toronto Public Health [124, 146]



Obr. 3.10: Príklad rozhodovacieho stromu pre výpočet očakávaných priamych a nepriamych nákladov bez diskontácie na daný nežiaduci účinok po podaní prvej dávky očkovacej látky proti osýpkam. HCD: infekcie horných dýchacích ciest. #: program TreeAge Pro automaticky dopočíta pravdepodobnosť nastatia do celkovej pravdepodobnosti vo všetkých vetvách uzla rovnaj 1. V našom prípade je relatívna pravdepodobnosť tejto cesty totožná s bežnou (pozorovanou) pravdepodobnosťou nastatia uvedenou v koncovom uzle.

Tabuľka 3.12: Priame a nepriame náklady na komplikácie po očkovaní na 1 modelový prípad, rok 2014.

nežiaduce účinky po očkovaní na 1 prípad (Eur)	priame náklady spolu		nepriame náklady spolu		SPOLU (vrátane očkovania 25,41 Eur)	
	MCV1	MCV2	MCV1	MCV2	MCV1	MCV2
lokálne začervenanie (1 na 10)*	4,60	3,10	0,00	0,00	30,01	28,51
lymfadenitída (1 na 1 000)*	4,60	3,10	460,92	460,92	490,93	489,43
trombocytopenia (1 na 30 000)**	4,60	3,10	0,00	0,00	30,01	28,51
konjunktivitída (1 na 1 000)*	6,49	4,99	460,92	460,92	492,82	491,32
vyrážka (1 na 100)*	8,24	11,65	0,00	0,00	33,65	37,06
bolestivosť v mieste vpichu, opuch (1 na 100)*	9,20	5,60	0,00	0,00	34,61	31,01
malátnosť, HCD, TT s alebo bez výsypu (1 na 1000)*	9,20	5,60	460,92	460,92	495,53	491,93
parotitída (1 na 1 000)*	9,20	5,60	460,92	460,92	495,53	491,93
horúčka a febrilné krčce (1 na 10 000)*	9,20	5,60	460,92	460,92	495,53	491,93
kašeľ (1 na 1 000)*	15,59	15,20	460,92	460,92	501,92	501,53
otitída (1 na 1 000)*	15,92	12,32	460,92	460,92	502,25	498,65
hnačka (1 na 1 000)*	16,53	15,03	460,92	460,92	502,86	501,36
alergická reakcia (1 na 10 000)**	613,25	6,74	0,00	0,00	638,66	32,15
anafylaxia (1 na 1 000 000)**	609,61	3,10	0,00	0,00	635,02	28,51
encefalitída (1 na 10 000 000)*	895,66	892,06	460,92	460,92	1381,99	1378,39

Legenda: * Summary of product characteristics Priorix; ** Toronto Public Health [124, 146]

V približne 70% prípadov má ochorenie osýpky nekomplikovaný priebeh. K najčastejším komplikáciám patria otitis media, diarrhoe, pneumónia, encefalitída a meningoencefalitída [19, 35]. V klinickom obraze po troch dňoch nešpecifických prejavov sa objaví exantém sprevádzaný opätovným vzostupom teploty. Spravidla v tomto štádiu ochorenia vyhladá rodič, resp. pacient svojho všeobecného lekára. V liečbe sa ordinuje izolácia chorého v domácom prostredí a symptomatické opatrenia, ako je dostatočný prísun tekutín, znižovanie telesnej teploty, podávanie liekov proti kašľu, nádche a/alebo na zápal spojiviek. Vo väčšine prípadov pri nekomplikovanom priebehu ochorenia dochádza k uzdraveniu. Pri komplikovanom priebehu výsledkom môže byť uzdravenie, trvalý následok (po otitíde, encefalitíde), alebo úmrtie.

Pri sporadických prípadoch ochorenia by bol na Slovensku každý pacient po stanovení diagnózy hospitalizovaný na infekčnom oddelení. Hospitalizácia je potrebná pri ochorení s prítomnými jednou alebo viacerými komplikáciami. V prípade epidémie osýpok predpokladáme na Slovensku hospitalizáciu všetkých ochorení s komplikovaným priebehom, t.j. cca 30% prípadov ochorenia [19, 35] a v cca 20% prípadov hospitalizáciu aj pri nekomplikovanom priebehu najmä vo vekových skupinách 0 až 5-ročných a nad 19 rokov veku. Podľa zahraničných autorov pri epidémii osýpok cca 20% prípadov vyžadovalo hospitalizáciu [183]. Z hospitalizovaných v 46% išlo o ochorenia s nekomplikovaným priebehom, najmä vo vekových skupinách do 9 rokov a nad 20 rokov veku [41]. V našom modeli v prípade nekomplikovaného priebehu ochorenia by boli celkové priemerné priame a nepriame náklady v rozpätí od 966,34 do 2099,11 Eur (od 1284 US\$ do 2790 US\$; kurz rok 2014: 1 Eur=1,329 US\$) na jeden prípad. Pri najzávažnejších kompliká-

ciách (encefalitída / meningoencefalitída) od 1386,99 do 3647,60 Eur (1843,31 do 4847,66 US\$) na 1 prípad.

Vo vyspelých krajinách sveta sa ochorenie po zavedení očkovania vyskytovalo spravidla sporadicky. V dôsledku zmien vnútorných faktorov (zaočkovanosť) i vonkajších vplyvov (globalizácia, migrácia) sa v týchto krajinách v posledných rokoch objavujú lokálne epidémie osýpok. V dostupnej literatúre sú publikované práce, ktoré sa venujú nákladom na liečbu nových prípadov lokálnych epidémií vrátane vyčíslenia nákladov na vysledovanie a zaočkovanie kontaktov.

V rokoch 1993 až 2003 bolo zaznamenaných v Japonsku niekoľko epidémií osýpok. V roku 2011 uverejnili japonskí autori výsledky retrospektívnej analýzy priamych nákladov na liečbu a cost-benefit očkovania. Analyzovali 291 prípadov hospitalizovaných v jednej všeobecnej nemocnici v období od januára 1999 do septembra 2001. Zo získaných údajov odhadli celoštátne priemerné náklady na liečbu a očkovanie. Pri nekomplikovanom priebehu ochorenia boli priemerné priame a nepriame náklady na domácu liečbu 1010,1 US\$ (1140,07 Eur; kurz rok 2003: 1 Euro=0,886 US\$). Pri komplikovanom priebehu s hospitalizáciou dosiahli priemerné priame a nepriame náklady 2525,30 US\$ (2850,23 Eur). Pri domácej liečbe sa na celkových nákladoch podieľali vyššou mierou nepriame náklady [139].

Práca talianskych autorov analyzuje ekonomický vplyv ochorenia počas veľkej epidémie osýpok v rokoch 2002 až 2003. Celkovo bolo hospitalizovaných 5154 pacientov, z toho bolo 3478 (67%) detí do 15 rokov. Priemerné náklady na jeden prípad hospitalizácie boli od 1639,36 Eur (1741,00 US\$; kurz rok 2002: 1 Eur =1,062 US\$) do 1971,76 Eur (2094,01 US\$) podľa regiónu, priemer 1700,17 Eur (1805,58 US\$) [41].

V oblasti Severné Porýnie-Vestfálsko bola v roku 2006 zaznamenaná epidémia osýpok s počtom hlásených prípadov 1749. Priemerné náklady na jedného hospitalizovaného pacienta boli 1877 Eur. Jeden pacient s komplikovaným priebehom ochorenia (encefalitída) bol hospitalizovaný viac ako 3 týždne na jednotke intenzívnej starostlivosti s umelou pľúcnou ventiláciou. Cena hospitalizácie bola 35623 Eur. Priemerné náklady na jedného pacienta s ochorením v tejto epidémii boli 373 Eur [166]. Epidémiu osýpok v Severozápadnom Anglicku v časti Merseyside v rokoch 2012 až 2013 popísal Ghebrehewet a spol. (2016). Celkový počet hlásených prípadov osýpok bol 2458. Priemerné priame náklady na liečbu jedného hospitalizovaného pacienta boli 1945 libier (2398 Eur, 3082 US\$; kurz rok 2012: 1 Euro=0,811 libier=1,285 US\$). Priemerné náklady na ambulantnú liečbu dosiahli 381 libier (470 Eur, 604 US\$) [47].

V roku 2013 bol v detskej nemocnici v štáte Washington hospitalizovaný 13-ročný chlapec, u ktorého sa potvrdilo ochorenie osýpkami. Náklady na zdravotnú starostlivosť boli 5655 US\$ (4258 Eur; kurz rok 2013: 1 Euro=1,328 US\$) [164].

V posledných rokoch sú publikované práce o prípadoch importovaných osýpok utečencami. V roku 2010 v štáte Kentucky v USA boli vyčíslené priame náklady na hospitalizáciu pacienta s osýpkami na 9500 US (7164 Eur; kurz rok 2010: 1 Euro=1,326 US\$), za 3 návštevy lekára a diagnostiku na 540 US\$ (407 Eur) [21]. V auguste 2011 priletelo do Los Angeles z Malajzie spolu 31 utečencov. Po prilete boli u jedného diagnostikované osýpkami. Spolu ochorelo 9 pacientov. Celkové náklady dosiahli od 621 US\$ (446 Eur; kurz rok 2011: 1 Euro=1,392 US\$) do 35115 US\$ (25226 Eur) [20].

V modeli sme stanovili priame a nepriame náklady na liečbu 1 prípadu osý-

pok v závislosti od priebehu ochorenia, náklady na 1 prípad očkovania a náklady na 1 prípad popísaných možných nežiaducich účinkov očkovania. Na Slovensku pri dostatočne vysokej zaočkovanosti (nad 95%) je v súčasnosti ochorenie eliminované. V dôsledku zmien vnútorných faktorov (pokles zaočkovanosti) i vonkajších vplyvov (globalizácia, migrácia) sa môžu objaviť aj u nás sporadické prípady, ale i lokálne epidémie osýpok. Systém zdravotnej starostlivosti musí mať v prípadnej núdzovej situácie pripravené zdroje k okamžitej akcii nielen na liečbu chorých, ale i ďalšie zdroje potrebné na protiepidemické opatrenia v ohnisku nákazy.

3.3 Nákladovo-výstupové metódy hodnotenia zdravotných programov

3.3.1 Úvod

Na Slovensku bol vďaka zavedeniu a dlhoročnej úspešnej realizácii Národného imunizačného programu SR (NIP SR) vytvorený a zachovávaný vysoký stupeň zaočkovanosti na úrovni 95% potrebnej na ochranu populácie, vďaka čomu bolo ochorenie na osýpky od konca deväťdesiatych rokov eliminované [118]. Dlhodobá priaznivá situácia vysokej zaočkovanosti vedie v poslednom období v spoločnosti k zmenám vo vnímaní očkovania detí a adolescentov ako spôsobu prevencie. Rastú podnety pre verejnú a odbornú diskusiu o alternatívnych stratégiách k stratégii povinného celoplošného očkovania a k presadzovaniu individuálnej stratégie, kde by rodičia mohli sami rozhodnúť o očkovaní svojich detí. K zmenám vnútorných faktorov (pokles zaočkovanosti) pribudli aj vonkajšie vplyvy (globalizácia, migrácia), čo spoločne môže vytvoriť podmienky pre vznik sporadických prípadov a pri ďalšom nepriaznivom vývoji aj k lokálnym epidémiám.

Jedným z cieľov projektu bolo vykonať zdravotno-ekonomickú analýzu stratégie očkovania s využitím epidemiologických údajov a výskumných metód a porovnať uvažované alternatívy Stratégie očkovania k referenčným alternatívam Stratégie neočkovania. Súbežným zámerom bolo:

- poukázať na spoločenské dôsledky zmeny epidemiologickej situácie, ktorá by vznikla ako odpoveď na zmeny v očkovacej stratégii a
- predložiť výstupy modelovania ako podklady pre ÚVZ SR, ktoré dokumentujú užitočnosť financovania očkovania proti osýpkam a opodstatnenosť udržania vysokého stupňa zaočkovanosti detskej a dospievajúcej populácie na regionálnej a subregionálnej úrovni.

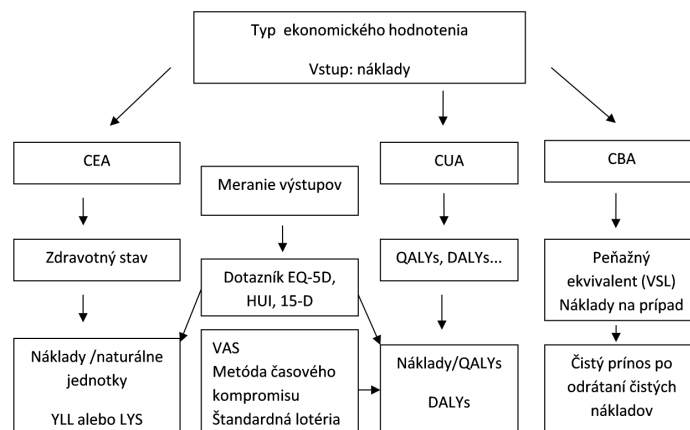
Verejno-zdravotný význam imunizačného programu spočíva nielen v ovplyvnení zdravotného stavu detí a dospelých, ale aj v ušetrení finančných nákladov na liečbu ochorení preventabilných očkovaním, čo prináša prospech jednotlivcom aj celej spoločnosti [118]. Pri hodnotení stratégií očkovania nás zaujíma rovnako ekonomika, ako aj kvalita života získaná vďaka zvolenej stratégii (alebo stratená z dôvodu zvolenej stratégie). Cieľom ekonomického hodnotenia v systéme zdravotnej starostlivosti je následne poskytnúť spoľahlivé informácie, ktoré môžu podporiť rozhodovací proces, aby sa dosiahla efektívnosť pri alokácii zdrojov [91, 60]. Podmienky a požiadavky na medicínsko-ekonomický rozbor intervencie, programu

alebo technológie sú definované vo Vyhláske 423/2011 Z.z. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 25. novembra 2011, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o medicínsko-ekonomickom rozbere zdravotníckej pomôcky [91].

3.3.2 Základné typy ekonomického hodnotenia

V závislosti na charakteristikách sledovanej zdravotnej problematiky rozlišujeme nasledujúce základné typy ekonomického hodnotenia [33, 113, 60]:

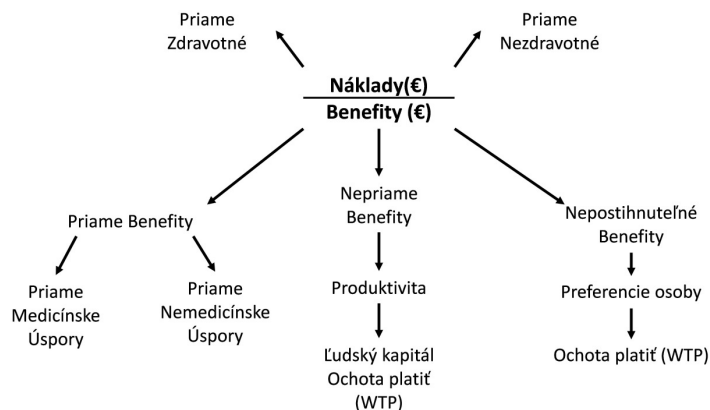
- Analýza minimalizácie nákladov (Cost-minimization analysis, CMA). Tento druh analýzy je možné vykonať len v prípade intervencií s rovnakou účinnosťou resp. programov s prakticky identickými výsledkami, čo je v praxi takmer nemožné splniť. Preto sa CMA dnes používa už len zriedka.
- Analýza účinnosti (efektívnosti) nákladov vynaložených na intervenciu (Cost-effectiveness analysis, CEA). Vykonáva sa v prípade intervencií zameraných na rovnaké ochorenia a syndrómy. Posudzujú sa všetky relevantné náklady a prínosy spojené s intervenciou (liečba, očkovanie) v dopredu definovanom časovom horizonte a výslednom parametri prínosu vyjadrenom napr. ako zachránené/získané roky života (označované ako LYS, Life years saved alebo LYG, Life years gained). Následne sa porovnávajú náklady a prínosy oboch alebo viacerých intervencií/programov, cez časovú diskontáciu finančných nákladov, ktorá odráža iné možnosti zhodnotenia investície a preferenciu pre okamžité prínosy. Výstupom CEA je cena za zachránený život alebo získaný rok života, zabránený prípad, resp. za inú definovanú zdravotnú/klinickú jednotku efektu (Obr. 3.11).
- Analýza užitočnosti nákladov (Cost-utility analysis, CUA) je súčasťou CEA, pričom zdravotné výsledky intervencie/ programu sa hodnotia z pohľadu ich kvality. Zdravotné prínosy sa merajú v jednotkách QALY(s) – Quality-adjusted life year(s), t. j. rok/roky života upravené na (štandardnú) kvalitu, ktoré sú získané (generované) pomocou určitej intervencie alebo programu. Národný inštitút zdravia a klinickej excelencie (NICE) definuje QALY ako mieru dĺžky života osoby ohodnotenú jej kvalitou, pričom pre posúdenie kvality života sú rozhodujúce individuálne preferencie [33, 113]. Koeficient kvality sa označuje ako Q alebo tiež HRQoL (Health-related quality of life), pretože vyjadruje kvalitu života súvisiacu so zdravím. Prípadne sa ako jednotky využívajú DALY(s) – Disability-adjusted life year(s), rok/roky života upravené na invaliditu a/alebo stratené roky života, ktoré sú variantom QALYs a merajú zdravotnú stratu (záťaž) v dôsledku ochorenia na regionálnej alebo na populačnej úrovni. Pri výpočte DALY je pre posúdenie miery invalidity (D , alebo DW – Disability Weight) ako zníženia kvality života rozhodujúce expertné hľadisko [100]. Výstupom sú náklady na QALY alebo DALY (Obr. 3.11). V prípade efektívnejšej, ale súčasne drahšej intervencie/ programu (Obr. 3.12), sa berú do úvahy prahové hodnoty (λ) nákladov v súlade s ochotou (spoločnosťou) platiť (WTP - willingness-to-pay) za jednotku úžitku, napr. za jeden QALY, zachránený život alebo za definované zníženie rizika úmrtia.



Obr. 3.11: Typy a výstupy ekonomického hodnotenia. Vysvetlivky: CEA, analýza efektívnosti nákladov, Cost-effectiveness analysis; CUA, analýza užitočnosti nákladov, Cost-utility analysis; CBA, analýza nákladov a prínosov, Cost-benefit analysis; DALYs, rok/roky života upravené na invaliditu, Disability-adjusted life year(s); Dotazníky: EQ-5D, EuroQol five dimensions questionnaire; HUI, Health utilities index; 15-D, 15-dimensional health-related quality of life instrument; LYS, zachránené roky života, Life years saved; QALYs, rok/roky života upravené na kvalitu, Quality-adjusted life years; VAS, vizuálna analógová škála, visual analog scale; VSL, cena štatistického života, The value of a statistical life; YLL, stratené roky života, Life years lost; TTO, Time trade-off. Vol'ne podľa: [91].

- Analýza nákladov a prínosov (Cost-benefit analysis, CBA). Vstupy (náklady) aj výstupy (prínosy/benefity) sú vyjadrené v peňažných jednotkách, inkorporuje sa cena štatistického života (VSL – the value of a statistical life) a prínosy sú vyjadrené v súlade s ochotou (jednotlivca) platiť (WTP) za jednotku prínosu (Obr. 3.12). Tento typ analýzy so sebou nesie etické problémy, pretože doposiaľ nebola uspokojivo zodpovedaná otázka, či môžeme cenu ľudského zdravia a života hodnotiť na základe WTP, alebo či je vhodnejší prístup podľa teórie ľudského kapitálu (HC, human capital theory) [33, 113, 93, 135, 18]. Alternatívnou možnosťou sú súdne rozhodnutia na odškodnenie pozostalých na základe právnej úpravy nemajetkovej ujmy v zmysle odškodňovania pozostalých [113, 176, 39]. Vzhľadom k tomu, že právny systém Slovenskej republiky nedefinuje hodnotu jednotlivých typov prínosov v eurách, nie je možné použiť tento typ analýzy pre potreby preukázania nákladovej efektívnosti.

Spoločným menovateľom všetkých štyroch nákladovo-výstupových metód je ich cieľ, a to preukázať merateľným spôsobom, čo kto získa a s akými spoločenskými nákladmi. To, čím sa nákladovo-výstupové metódy líšia, je spôsob merania výstupov. Výsledok intervencie je označovaný ako prospech (napr. produktivita práce porovnávaná u CBA), účinnosť (napr. zabránenie úmrtí u CEA) alebo užitočnosť (napr. QALY u CUA). Vzhľadom na projektový zámer využiť nákladovo-výstupové metódy pre vyhodnotenie stratégie očkovania a neočkovania v rôznych scenároch, budeme sa im v nasledujúcich častiach bližšie venovať.



Obr. 3.12: Komponenty CBA (analýzy nákladov a prínosov). Schéma reprezentuje typy nákladov meraných v procese CBA. Vstupné náklady (v čitateli), zvyčajne pozostávajú z priamych zdravotných a priamych nezdravotných nákladov. Benefity (prínosy) alternatív (v menovateli) môžu zahŕňať miery ako ušetrené priame zdravotné a iné ako zdravotné náklady, ušetrené nepriame náklady hodnotené metódou HC (human capital), napr. HDP; hrubý domáci produkt) alebo dotazníkovým zisťovaním metódou WTP (willingness-to-pay, ochota subjektu platiť za daný prínos), metódou WTA (willingness-to-accept, ochota subjektu akceptovať kompenzáciu za vzdanie sa daného prínosu), prípadne metódou hodnotenia eventualít (CV, contingent valuation method). Podľa [113].

Pre relatívnu komplikovanosť hodnotenia zdravotných úžitkov si pred vlastným prezentovaním našich výsledkov bližšie rozoberieme metodické postupovanie pri CEA a CUA, (ktorá je dnes už považovaná za súčasť analýz efektívnosti nákladov CEA) a tiež si ukážeme najčastejšie spôsoby prezentácie výsledkov CBA.

3.3.3 CEA/CUA

Analýza efektívnosti nákladov sa používa, ak sa porovnávané intervencie / programy zameriavajú na riešenie rovnakého zdravotného problému a súčasne sa líšia v definovaných výstupoch (výsledkoch). CEA sa často dopĺňa analýzou užitočnosti nákladov CUA. CEA meria klinickú účinnosť alebo prínos poskytovanej zdravotnej starostlivosti v prirodzených jednotkách (napr. čas bez príznakov ochorenia, vedľajšie účinky liečby (NÚL), počet zachránených rokov života, spokojnosť pacienta a iné). Pri hodnotení sa náklady vyjadrené v peňažných jednotkách a prínosy vyjadrené v nepeňažných jednotkách dávajú do pomeru. Analýzy efektívnosti nákladov môžu stanoviť preferovanú dominantnú stratégiu. Ak je účinnejšia alternatíva zároveň aj lacnejšia, alebo s porovnateľnými nákladmi, môže byť považovaná za dominantnú. V takom prípade sa bude nachádzať v sektore G, resp. H v Tab. 3.13 a v praxi po celkovom zhodnotení bude takáto intervencia alebo program uhrádzaný z verejného zdravotného poistenia. Rovnaká situácia je pre alternatívu, ktorá je účinkami porovnateľná s druhou alternatívou, avšak je lacnejšia (Tab. 3.13, sektor D). V prípade, že intervencia alebo program má nižší zdravotný účinok a porovnateľné alebo vyššie náklady, alebo porovnateľný účinok, ale vyššie náklady, nemôže byť preferovaná (Tab. 3.13, sektor B, C

Tabuľka 3.13: Možné výsledky CEA - analýzy efektívnosti vynaložených nákladov.

Nákladová efektivita	Nižšie náklady	Porovnateľné náklady	Vyššie náklady
Nižšia účinnosť	A Vykonať ICER	B Dominovaná	C Dominovaná
Porovnateľná účinnosť	D Dominantná	E Arbitrárne	F Dominovaná
Vyššia účinnosť	G Dominantná	H Dominantná	I Vykonať ICER

Legenda: CEA (Cost-effectiveness analysis), ICER (incremental cost-effectiveness ratio) – analýza prírastkového pomeru nákladov a efektívnosti (výsledkov). Zdroj: [113].

alebo F).

V prípade, že o dominantnosti nie je možné jednoznačne rozhodnúť, napr. v situácii, keď hodnotená intervencia/program generuje vyšší prínos a súčasne vyššie náklady, kladie sa veľký dôraz na použitú metodiku a postup. Zvyčajne sa počíta prírastkový pomer nákladov a efektívnosti (ICER, incremental cost-effectiveness ratio), ktorý vyjadruje náklady, ktoré je nutné vynaložiť za účelom získania jednej dodatočnej jednotky zlepšenia zdravotného stavu (vo výslednom parametri) navyše pri zvolení navrhovaného efektívnejšieho variantu liečby (3.1). Alternatívne sa môže vyjadriť INB (incremental net benefit). Toto vyjadrenie výsledku CEA s využitím prahových hodnôt WTP, λ (3.2), do istej miery rieši štatistické obmedzenia ukazovateľa ICER – konkrétne komplikácie spojené s výpočtom intervalov spoľahlivosti pre tieto pomery. INB má však aj ďalšiu výhodu, rieši interpretačné problémy spojené s pomerom ICER, pretože pomery nemajú lineárne chovanie. Veľmi malé rozdiely v efektivite môžu mať veľký vplyv na hodnotu pomeru (3.1). Rovnako situácie, keď je ICER negatívny a nachádza sa v kvadrante III (Obr. 3.13), žiaduci je veľký rozdiel (pokles) v nákladoch a súčasne veľký rozdiel (nárast) v efektivite. Tieto dva výsledky však idú proti sebe, preto negatívny ICER nie je sám osebe dostatočný pre rozhodovanie o stratégii [113]. Naproti tomu, interpretácia INB (3.2) je priamočiara. Ak je INB väčší ako nula, intervencia je nákladovo efektívna, ak je INB menší ako nula, intervencia nie je nákladovo efektívna.

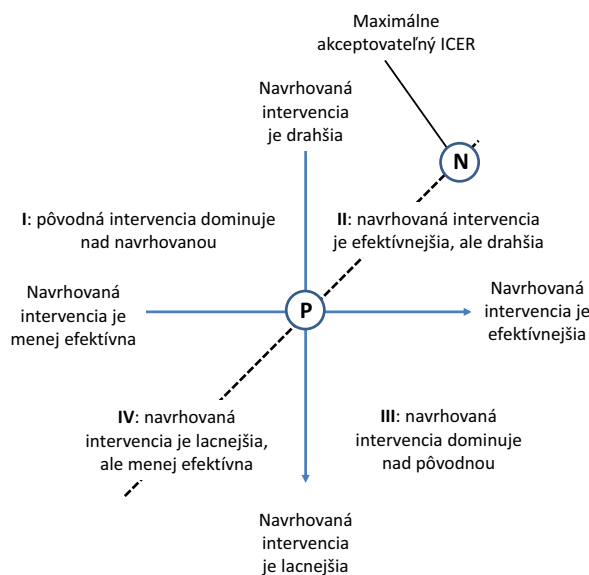
$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_n - C_p}{E_n - E_p} \quad (3.1)$$

alternatívne

$$INB = (\lambda \times \Delta E) - \Delta C, \quad (3.2)$$

kde C_p – náklady pôvodnej intervencie, C_n – náklady navrhovanej intervencie, E_p – účinok pôvodnej intervencie, E_n – účinok navrhovanej intervencie, λ – náklady v súlade s ochotou spoločnosti platiť za výslednú jednotku prínosu meranú v QALY.

Po vykonaní analýzy ICER alebo INB osoby, ktoré sú kompetentné prijímať rozhodnutia, zväžia, či je jednotka ďalšieho zlepšenia zdravotného stavu dostatočná pre uznanie dodatočných nákladov intervencie, programu alebo technológie (Tab. 3.13, sektory A a I a Obr. 3.13). Napríklad náklady na získaný rok života (LYS; Obr. 3.11), kde LYS sú počítané ako zostávajúca doba dožitia v časovom bode



Obr. 3.13: Diagram možných výsledkov CEA. Horizontálna os reprezentuje rozdiel vo výsledkoch (efektoch) a vertikálna os reprezentuje rozdiel v nákladoch medzi navrhovanou intervenciou (N) a pôvodnou (P), alebo vhodnou referenčnou/konkurenčnou intervenciou. Ak sa bod N nachádza v kvadrantoch I alebo III, je voľba jasná. V kvadrante II a IV je voľba závislá na maximálnej akceptovateľnej hodnote pomeru nákladov a efektívnosti ICER (incremental cost-effectiveness ratio), ktorá súvisí s ochotou spoločnosti platiť za jednotku efektu (pozri prahové hodnoty λ pre SR). Sklon priamky ON je veľkosť ICER. Upravené podľa [33, 113].

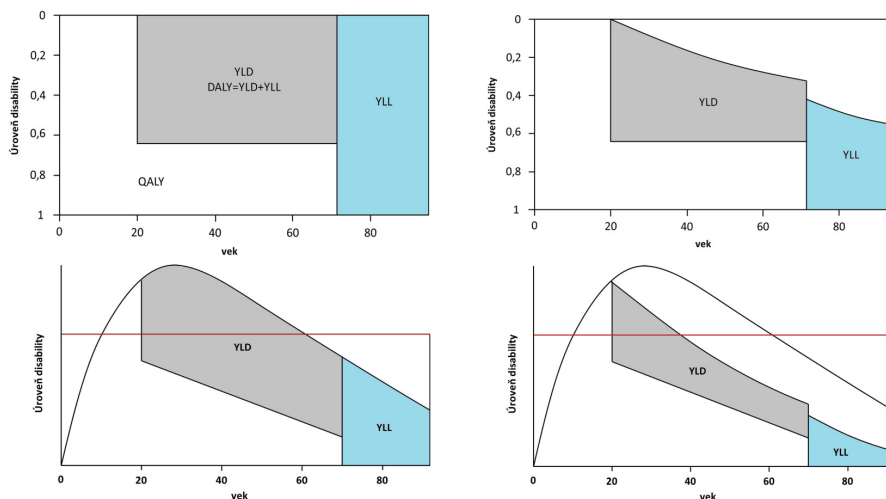
odvráteného úmrtia [114]. Získané roky života môžeme preto chápať ako modifikovanú mieru úmrtnosti, ktorá berie do úvahy zostávajúcu očakávanú dĺžku života (remaining alebo residual life expectancy LE). Doba dožitia je získaná z tabuliek života, ktoré sú špecifické pre každú krajinu [58, 161]. LYS môžu byť diskontované diskontnou sadzbou, zvyčajne 3%. Nevýhodou LYS je, že neberú do úvahy kvalitu života a nemôžu byť preto použité pre hodnotenie intervencií a programov, ktoré neovplyvňujú LE, ale práve kvalitu života. Tento nedostatok riešia QALY. Aj s ohľadom na to, že v CEA sú porovnávané rôzne zdravotné intervencie, bolo potrebné stanoviť štandardizovanú mieru výsledných zdravotných stavov, resp. populačného zdravia. Pri analýzach užitočnosti nákladov sa zlepšenie zdravia najčastejšie vyjadruje v QALYs, ktoré sa zaviedli v sedemdesiatych rokoch ako korekcia predĺženia života generovaného danou terapeutickou alternatívou na kvalitu, v ktorej ho pacient prežije. Štandardné využitie spočíva v umiestnení QALYs na stranu zisku. Výsledkom CEA/CUA analýzy je najčastejšie výška nákladov vynaložených na jeden získaný QALY. Táto jednotka zlepšenia má v jednotlivých štátoch Európskej únie rôzne hodnoty. Na základe analýzy a posúdenia úrovne hospodárskeho rozvoja Slovenskej republiky je prahová hodnota λ_1 stanovená na 24-násobok referenčnej priemernej mesačnej mzdy / QALY a prahová hodnota λ_2 na 35-násobok referenčnej priemernej mesačnej mzdy / QALY. Prahové hodnoty λ sa v roku 2016 pohybovali medzi 21 900 – 31 900 Eur

/QALY [91].

Pre výpočet QALY potrebujeme určiť kvalitu života Q , ktorú meriame ako mieru preferencie jednotlivca pre rôzne zdravotné stavy od smrti (hodnota 0) až po perfektné zdravie (hodnota 1). QALY kombinujú zlepšenie zdravia, ktoré sa odráža v očakávanej dĺžke života a v kvalite života vychádzajúcej z užitočnosti (utility). Pri ich výpočte sa uprednostňuje použiť ako miery preferencií ("úžitku") výstupy populačných prieskumov s využitím dotazníkov založených na meraní kvality života súvisiacej so zdravím – HRQoL (Health-Related Quality of Life) [91, 33, 54]. Poznámka: výrazy preferencie, hodnoty a úžitky sa používajú ako synonymá, ale v skutočnosti sú tu rozdiely: výraz *preferencie* zastrešuje obecný koncept, hodnoty a úžitky sú rôzne typy preferencií. Úžitky v zmysle Neumann-Morgensternovej teórie očakávaného úžitku, ktorá započítava riziko do celkovej miery očakávaného úžitku – teda rozhodovanie v neistote – sa dajú stanoviť len metódou štandardnej lotérie SG (standard gamble). Po úprave je možné za úžitky považovať hodnoty stanovené metódou časového kompromisu TTO (time trade-off). Modifikovaná metóda časového kompromisu PTO (person trade-off) meria sociálne hodnoty zdravotných stavov na rozdiel od TTO, ktorou sa merajú individuálne hodnoty [33, 104]. PTO spočíva v prieskume, kde jednotlivec odpovedá na otázku, aký počet výsledkov jedného zdravotného stavu, vyjadrených ako počet osôb, považujú za rovnocenný v spoločenskej hodnote počtu X výsledkov iného zdravotného stavu za situácie obmedzených zdravotných rozpočtov. Cieľom je maximalizovať spoločenský prospech z alokácie finančných prostriedkov.

Medzi prieskumné metódy založené na priamom meraní preferencií patrí aj a vizuálna analógová škála VAS (visual analog scale). Priame zisťovanie preferencií je často zdĺhavé a náročné na vykonanie. Alternatívou sú klasifikačné bodovacie systémy - medzinárodne odporúčané dotazníky zahŕňajú EQ-5D (EuroQol five dimensions questionnaire), HUI (Health Utilities Index), Quality of Well-Being Scale alebo 15-D (15-dimensional health-related quality of life instrument). Tieto dotazníky merajú so zdravím súvisiacu kvalitu života vo viacerých dimenziách, pričom odrážajú subjektívne pocity respondentov. Každý možný zdravotný stav klasifikovaný dotazníkom sa spája s úrovňou užitočnosti Q , napr. EQ-5D má päť dimenzií, plus kategórie bezvedomie a smrť s hodnotou 0 (poznámka: Q môže nadobúdať aj záporné hodnoty, ak je kvalita života „horšia ako smrť“). Hodnota 1 označuje stav perfektného zdravia. Základná idea príslušného výpočtu je teda jednoduchá, množstvo doby strávenej v danom zdravotnom stave sa váži hodnotou kvality. Jeden rok v perfektnom stave generuje jeden QALY. Jeden rok života v zdravotnom stave 0,5 generuje 0,5 QALY. Intervencia, ktorá generuje 4 roky života v stave 0,75, generuje o jeden QALY viac, ako intervencia, ktorá generuje 4 roky života s hodnotou kvality 0,5 [59, 70].

Hlavný respondent je pacient, ale respondentom môže byť aj lekár, zdravotná sestra, opatrovatel' /ka apod. V prípade, že vykonanie prieskumu je komplikované, zdĺhavé, alebo nereálne, je možné využiť informácie zo zahraničných štúdií s uvedením popisu metódy výpočtu QALY použitej v pôvodnej štúdii. Prípadne sa uvedú výstupy aj v DALY, pričom sa pri výpočte použijú váhy invalidity stanovené expertným panelom v Ženeve v auguste 1995. Tieto váhy boli v roku 2000 akceptované WHO pre meranie globálnej záťaže chorobami (Global Burden of Disease 2000 study) a mierne modifikované v 2004 a 2010 [168, 49].



Obr. 3.14: Roky prežité s invaliditou (YLD) a stratené roky života (YLL) pre príklad doživotnej invalidity po osýpkach komplikovaných encefalitídou pri scenároch s rôznou sociálnou preferenciou. Invaliditou rozumieme zníženie štandardnej kvality na úroveň Q zodpovedajúcu zdravotnému stavu ($D = 1 - Q$). Horný ľavý obrázok je základný výpočet rokov života osôb upravených na invaliditu (DALY). Dolný ľavý obrázok zahŕňa vekové váženie; čierna krivka označuje vekovú závislosť nulovej invalidity (stavu bez invalidity) a vodorovná hnedá čiara označuje úroveň invalidity bez vekovej váhy. Horný pravý obrázok zahŕňa 3% časovú diskontnú sadzbu uvažovanú od roku nástupu invalidity (t. j. 20. rok). V pravom dolnom obrázku sa kombinuje vekové váženie a 3% diskontácia. Poznámka: integrály vzťahov (3.18) a (3.19) z Kapitoly 3.3.7 a 3.3.8 venovanej výpočtu DALY sa zobrazujú ako plochy pod krivkou. Upravené podľa [25].

3.3.4 Výpočet QALY

Pri výpočte QALY je kombinovaná predčasná smrť s morbiditou tým, že sa každému zdravotnému stavu priradia váhy – zistené hodnoty Q , ktoré sa použijú pre váženie dĺžky života (dožitia).

Hodnota QALY, ktorú žije osoba v jednom roku, je rovná $1 \times Q$, kde Q je váha kvality života priradená zodpovedajúcemu roku života niektorou z metód pre stanovenie HRQoL a nadobúda hodnoty od 0 po 1 vrátane (pozri popis Obr. 3.14).

Počet QALY prežívaných subjektom v prvom roku = $1 \times$ kvalita života Q , kde $Q \leq 1$, QALYs = reziduálna dĺžka života alebo dĺžka trvania stavu $L \times Q$. Z toho vyplýva, že očakávaná dĺžka života LE danej osoby vo veku a , s očakávaným dožitím L , a upravená na štandardnú kvalitu (QALE), je:

$$QALE = \sum_{t=a}^{a+L} Q_t, \quad (3.3)$$

kde Q_t je kvalita života pre daný časový interval t . Táto rovnica sa pri uvažovaní 3% diskontnej sadzby r mení na:

$$QALE = \sum_{t=a}^{a+L} \frac{Q_t}{(1+r)^{t-a}} \quad (3.4)$$

QALY sa zriedkavo používajú v tejto jednoduchšej podobe, častejšie sa využívajú v CEA pre porovnanie intervencií alebo programov z hľadiska nákladov a zdravotných výstupov [120]. Do CEA počet získaných QALY môžeme vyjadriť nasledovne:

$$\text{získané QALYs} = \sum_{t=a}^{a+L^i} \frac{Q_t^i}{(1+r)^{t-a}} - \sum_{t=a}^{a+L} \frac{Q_t}{(1+r)^{t-a}}, \quad (3.5)$$

kde L^i je očakávané dožitie s intervenciou u subjektu veku a , r je diskontná sadzba, a Q^i sú váhy kvalít života, predpovedaných alebo pozorovaných, pre daný vek t následne po intervencii (i) vo veku a . Pri hodnotení intervencie (napr. očkovanie) odpočítame od počtu QALYs s intervenciou počet QALYs bez intervencie a dostaneme zisk v QALYs z daného opatrenia.

Ak využívame QALY len za účelom vyhodnotenia QALY získaných danou intervenciou alebo programom, zameriavame sa len na čas, v ktorom je osoba ovplyvnená chorobou alebo NÚL. Preto je L definované ako trvanie ochorenia, zatiaľ čo L^i je čas, počas ktorého osoba čerpá benefit z intervencie alebo programu (alebo znáša NÚL danej intervencie alebo programu). Ak má ochorenie doživotné následky, L^i sa rovná reziduálnej dobe dožitia. Pri výpočte QALY sa na rozdiel od výpočtu DALY nepoužíva vekové váženie.

3.3.5 Výhody a limitácie QALY

- Výpočty QALY berú okrem prežívania do úvahy aj kvalitu života, a tak odrážajú oba kľúčové rozmery dôležité pre jednotlivcov, teda v akej kvalite prežije pacient viac rokov.
- Výpočty QALY umožňujú porovnanie údajov o efektívnosti nákladov medzi jednotlivými intervenciami uplatňovanými pre rôzne ciele (napr. pri rôznych ochoreniach v rôznych skupinách pacientov). Týmto sa môže podporiť nákladovo efektívne rozdeľovanie zdrojov v rámci celého systému zdravotnej starostlivosti.
- Výpočty QALY v ekonomických rozboroch v zdravotníctve môžu prispieť k stanoveniu nákladového prahu (intervalu), ktorý odráža schopnosť krajiny platiť za dodatočné prínosy vyjadrené v QALY, čím sa podporí jasné stanovenie priorit pri rozhodovaní o rozdelení zdrojov [91].

Limitácie QALYs:

QALY nie je dokonalou jednotkou úspechu a má veľa technických aj metodologických problémov. Súčasný spôsob ich konštrukcie:

- nerozlišuje medzi potrebami a preferenciami,
- neuvažuje vplyv veku na úspešnosť intervencie (QALY štandardne „počíta“ každý získaný rok života s rovnakou hodnotou bez ohľadu na vek osoby, ktorá ho získala – teda sa predpokladá, že všetky roky života majú porovnateľnú kvalitu, či už ide o dieťa, dospelého alebo seniora),

- tiež neuvažuje možný vplyv príjmu a sociálnych podmienok na subjektívne hodnotenie zlepšenia kvality života.

Tieto problémy vychádzajú z podmienok základného modelu QALYs, ktorými sú nezávislosť na úžitku, neutrálny postoj k riziku, constant proportion trade-off property (proporcia zostávajúcej dĺžky života, ktorú by daná osoba vymenila za špecifikované zlepšenie kvality, je od zostávajúcej dĺžky života nezávislá) a ignorovanie benefitov pre ekonomiku v dôsledku zvýšenia produktivity. Základný model teda pripúšťa zjednodušenie, ktorým je napr. rovnaká váha zlepšenia stavu základných životných podmienok a zlepšenie už inak dobrého stavu. Zo spôsobu konštrukcie QALYs vyplýva, že niektoré intervencie s rovnakou hodnotou QALYs sa výrazne prejavia v kvalite života, iné zas v počte získaných rokov. Existujú aj iné kontroverzné situácie. Z hľadiska nákladovej efektívnosti môže vychádzať malý zdravotný prínos u veľkého počtu intervenovaných osôb rovnako, ako veľký zdravotný prínos u malého počtu osôb. Navyše nie je možné interpersonálne porovnanie súkromných úžitkov. Ďalšia kritika sa týka výlučného zamerania sa QALY na kvalitu života dotknutej osoby a ignorovanie kvality života jej okolia a najbližších príbuzných. V niektorých prípadoch môžu vzniknúť problémy so samotným stanovením získaných QALY. Ak sa podarí napr. znížiť výskyt obezity, možno vyčíslieť koľko rokov života sa získa redukciou zdravotných následkov obezity, nemusí však byť isté, že pozitívna zmena bude mať celoživotné trvanie. V tomto prípade môže mať analýza výstup v optimistickom aj pesimistickom scenári [33, 113, 70, 107, 8].

Veľká časť ekonomických analýz pramení z kľúčových predpokladov plnej racionality a individuálneho úžitku. Modely sociálnych preferencií upozorňujú na fakt, že tieto predpoklady nefungujú dokonale pri kontaktoch s inými ľuďmi, v ktorých vo všeobecnosti fungujú princípy reciprocity, altruizmu, férovosti, spolupráce a podobne. Základnou myšlienkou modelov sociálnych preferencií je demonštrovanie, že v prípade hodnotenia výsledku v rozhodovacej situácii rozhodovateľ neberie do úvahy iba vlastné výnosy, ale taktiež aj odmeny ostatných v jeho sociálnom prostredí [89, 101]. Preto je pre plánovanie, vykonávanie, interpretáciu, porozumenie a aplikáciu výsledkov zdravotno-ekonomického hodnotenia okrem typu analýzy (CEA, CUA, CBA) a samotných nákladov (priamych medicínskych aj nemedicínskych, nepriamych a nevyjadriteľných) a prínosov veľmi dôležitá aj perspektíva hodnotenia (pacient, poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, platiteľ/poist'ovňa, farmaceutická firma, zamestnávateľ, ministerstvo alebo spoločnosť). Aj z tohto dôvodu niektorí autori upozorňujú, že pre niektoré zdravotné programy môže byť lepšou alternatívou pre výstup ukazovateľ SAVE (saving a young life), pretože sa tu zdravotné stavy hodnotia z pohľadu spoločnosti (porovnaj s PTO).

3.3.6 Záťaž spoločnosti chorobami a DALY(s)

Ako sme uviedli vyššie, QALYs sa používajú na hodnotenie preventívnych a terapeutických intervencií a odpovedajú na otázku, koľko rokov života a aké zlepšenie jeho kvality prinesie (priniesla) intervencia alebo program. Okrem konceptu získaných QALYs a SAVEs bolo na hodnotenie zdravotných intervencií navrhnutých aj niekoľko ďalších ukazovateľov: DALE – očakávaná doba života s invaliditou a hlavne ukazovateľ „stratené roky života v dôsledku choroby“ – DALY.

DALY teda upravuje roky života na invaliditu. Podľa terminológie GBD a v súlade s Medzinárodnou klasifikáciou funkčnosti, dizability a zdravia – MKF (International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF, schválená na 54. zhromaždení WHO a vydaná v r. 2001 [168]) sa výraz invalidita (zdravotné postihnutie, obmedzenie, disabilita, starší výraz: dizabilita) používa pre odchýlky od dobrého alebo ideálneho zdravia, či už krátkodobé alebo dlhodobé, v ktorejkoľvek z dôležitých oblastí zdravia. Patria sem mobilita, sebaobslužnosť, účasť na bežných aktivitách, bolesť a diskomfort, úzkosť a depresia, a kognitívne poruchy. Definícia invalidity zahŕňa telesné postihnutie, obmedzenie funkcií chorobným stavom a reštrikciu možnej účasti na pracovnom a spoločenskom živote postihnutého jedinca [105]. V niektorých kontextoch sa pod pojmom zdravie chápe „absencia choroby“, ale v kontexte súhrnných opatrení verejného zdravia obyvateľstva má zdravie širší význam. Rovnako, ako naznačuje absencia choroby, znamená aj to, že neexistujú žiadne zhoršenia alebo funkčné obmedzenia spôsobené predchádzajúcimi ochoreniami alebo zraneniami.

Ukazovateľ DALY bol pôvodne vyvinutý Harvardskou univerzitou na objednávku Svetovej banky pre štúdiu Global Burden of Disease and Injury Study [100] pre globálne hodnotenie záťaže spoločnosti spôsobenej chorobami. Štúdia GBD začala v roku 1990 a v roku 2000 tento ukazovateľ prijala ako oficiálnu mieru aj Svetová zdravotnícka organizácia [168]. Jeden DALY, podľa oficiálnej definície WHO, znamená jeden stratený rok zdravého života, pričom stratou života sa tu nerozumie len úmrtie, ale aj poškodenie kvality života chorobou. Potom súčet všetkých DALY v danej populácii, DALYs (plurál), je meradlom záťaže, akú choroby v súhrne predstavujú a udáva pomyselný rozdiel medzi skutočným zdravotným stavom a ideálnou situáciou, ktorá by bola, keby všetko obyvateľstvo žilo do pokročilého veku bez chorôb a invalidity. Stratené roky charakterizujú záťaž spoločnosti ako celku; nepoužívajú sa k posudzovaniu zdravotnej situácie u jednotlivých osôb.

Stratené roky DALYs pre určitú chorobu sú súčtom rokov života stratených v dôsledku chorobnosti a neschopnosti a rokov života stratených v dôsledku predčasnej mortality na túto chorobu, t. j. úmrtia pred 80. rokom života (u mužov) alebo 82. rokom života (u žien) v štandardnej LE [100, 49]. Prípady chorobnosti a zníženej kvality života, invalidity, sú navyše upravené (adjustované) faktorom, ktorý reflektuje vážnosť choroby resp. kvalitu života v chorobe. Faktor má opačný gradient ako QALY: hodnotu od 0 (perfektné zdravie) po 1 (smrť). Ak by napr. choroba trvala 1 rok a spôsobila zhoršenie kvality života na polovicu s faktorom 0,5, bola by hodnota DALY = 0,5. Keby choroba spôsobila smrť, bola by hodnota DALY = 1. Keby smrť nastala 5 rokov pred 75. rokom veku, bola by hodnota DALY = 5. Faktor, ktorý charakterizuje zmenu kvality života v dôsledku choroby, sa zisťuje prieskumom na reprezentatívnej vzorke chorých [100].

3.3.7 Výpočet DALY a vzťah ku QALY

Koncepčne sú DALYs podobné ako QALYs, ale odlišujú sa v niektorých aspektoch:

1. Váhy invalidity v QALY (t. j. strata kvality $D = 1 - Q$) sú založené na preferenciách buď individuálnych (dotknutej osoby, alebo osoby, ktorá je za ňu zodpovedná), alebo na preferenciách spoločnosti. Váhy invalidity v DALY

nie sú preferencie, ale sú individuálne skóre určené metódou časového kompromisu na základe stretnutia panelu expertov (Ženeva august 1995) [113, 100].

2. Hoci obe škály váh invalidity sú rovnaké, kde smrť má skóre nula a plné zdravie skóre jedna, váhy v QALY môžu nadobudnúť akúkoľvek hodnotu v závislosti na subjektívnom vnímaní dotknutej osoby alebo jej zákonného zástupcu, naproti tomu váhy invalidity pre DALY môžu nadobudnúť len jednu zo siedmich diskretných hodnôt, plus skóre pre smrť a perfektné zdravie, spolu je to 9 zdravotných stavov [113, 100, 54].
3. QALY nepoužívajú vekové váženie. Pre výpočet DALY sa môže využiť funkcia, ktorá priradí relatívne nižšiu váhu invalidity mladším a starším v porovnaní s mladšími dospelými osobami a stredným vekom

$$X_w = Ce^{-\beta x}, \quad (3.6)$$

kde X_w je vážený vek v rokoch, C a β sú konštanty a x je vek (v rokoch) [142].

4. Očakávaná dĺžka života upravená na kvalitu (QALE) v koncepte QALY používa diskretné diskontovanie, zatiaľ čo v koncepte DALY sa používa spojité diskontovanie [120]. Ak uplatníme diskontovanie v koncepte DALY, vzťah (3.4) pre stav s kvalitou Q prechádza do vzťahu:

$$\text{QALE} = \int_{x=a}^{a+L} Qe^{-r(x-a)} dx = Q \frac{1 - e^{-rL}}{r}, \quad (3.7)$$

kde $e = 2,718 \dots$ je Eulerovo číslo (Napierova konštanta) a x je vek osoby. Zodpovedajúci vzťah pre získané QALY (3.5) je potom:

$$\text{získané QALYs} = Q^i \frac{1 - e^{-rL^i}}{r} - Q \frac{1 - e^{-rL}}{r}, \quad (3.8)$$

kde L^i je očakávané dožitie s intervenciou u subjektu veku a , r je diskontná sadzba, a Q^i je kvalita života po intervencii.

V prípade, že liečba neovplyvní dĺžku ochorenia, iba kvalitu života, t. j. keď $L^i = L$:

$$\text{získané QALYs} = (Q^i - Q) \frac{1 - e^{-rL}}{r}. \quad (3.9)$$

Vyššie uvedené rovnice platia za predpokladu, že u danej osoby kvalita života vo vzťahu k zdraviu zostáva konštantná počas celej reziduálnej doby života, čo je pre výpočet DALYs bežné. Pri výpočte QALYs sa obecne berie do úvahy, že sa váha kvality u danej osoby s postupom ochorenia mení. Ak je počas rôznych úsekov života kvalita rôzna, prechádzajú vzťahy pre QALE a získané QALY na:

$$\text{QALE} = \sum_{m=1}^N Q_m \frac{e^{-r(t_{m-1}-a)} - e^{-r(t_m-a)}}{r}, \quad (3.10)$$

kde $t_0 = a$ a kde je očakávané dožitie L rozdelené do N úsekov t_m (s podmienkou $1 \leq m \leq N$) charakterizovaných úrovňou kvality Q_m . Úseky môžu mať rôzne trvanie a každý je zhora ohraničený časovým bodom t_m , čím $t_N = a + L$; a

$$\begin{aligned} \text{získané QALYs} = & \sum_{p=1}^P Q_p^i \frac{e^{-r(t_{p-1}-a)} - e^{-r(t_p-a)}}{r}, \\ & - \sum_{m=1}^N Q_m \frac{e^{-r(t_{m-1}-a)} - e^{-r(t_m-a)}}{r}, \end{aligned} \quad (3.11)$$

kde očakávané dožitie s intervenciou L^i je rozdelené do P časových úsekov t_p (definovaných podobne ako u t_m vyššie) a Q_p^i sú príslušné váhy kvalít života (úžitkov) pre každý úsek t_p následne po intervencii.

Pri výpočtoch kvality zdravotných stavov sa v najjednoduchšom prístupe predpokladá, že a) strata kvality života je presne ekvivalentná úrovni invalidity, t. j. $D = 1 - Q$, a b) kvalita je stabilná počas trvania choroby. Tento predpoklad uľahčuje demonštrovať dopad potenciálnych rozdielov medzi porovnávanými zdravotnými situáciami, alebo hodnotiť zisk QALY, ak by sa stavu so zníženou kvalitou dalo zabrániť. V hrubom priblížení môžeme získané QALY považovať za zabránené DALY; obecné je medzi nimi prepočet cez konverzný faktor závislý od veku nástupu choroby a od dĺžky jej trvania za vyššie uvedených predpokladov a) a b) [120]:

$$\text{zabránené DALYs} = \text{získané QALYs} \times C_{a,L}. \quad (3.12)$$

Z tohto dôvodu sa číselne môžu získané QALYs a zabránené DALYs viac alebo menej líšiť, pričom odchýlky sú diktované hlavne tvarom funkcie vekového váženia.

- Očakávaná doba dožitia používaná v QALY závisí na situácii, zatiaľ čo LE používané v DALY je konštantné a nastavené na najdlhšiu známu národnú LE a síce na LE japonských žien. DALYs sa prevažne používajú ku globálnemu (regionálnemu, národnému) zhodnoteniu záťaže chorobami, kde ukazovateľ DALY meria rozdiel medzi súčasnou situáciou a ideálnou situáciou, keď každý prežije očakávanú dĺžku života v úplnom zdraví. Pre globálne hodnotenie záťaže spoločnosti spôsobenej chorobami sa pre účely porovňovania medzi rôznymi štátmi používa vo výpočte štandardná dĺžka života; pre použitie DALY v CEA analýze sa preferujú lokálne, regionálne, národné údaje o strednej dĺžke života pri narodení alebo vo veku, v ktorom nastala smrť [54, 128, 35, 26].

Predtým, než si ukážeme, ako sú vyššie uvedené skutočnosti zahrnuté do výpočtu DALY, zopakujeme si niektoré fakty a pojmy z demografie [59, 128]. Úmrtnostné tabuľky sa konštruujú pre každé pohlavie zvlášť, čím sa zohľadňujú biologické rozdiely medzi pohlaviami. Dôležité odvodené charakteristiky z úmrtnostných tabuliek sú:

- *Pravdepodobnosť úmrtia* je pravdepodobnosť, že x -ročná osoba zomrie pred dosiahnutím svojich $x + 1$ narodenín.
- *Pravdepodobnosť dožitia* je pravdepodobnosť, že sa x -ročná osoba dožije svojich $x + 1$ narodenín.
- *Stredná dĺžka života v určitom veku* – nazývaná aj priemerným životným potenciálom, alebo nádejou na dožitie v určitom veku – je priemerný počet rokov, ktoré ešte prežije osoba v určitom veku za predpokladu, že sa úmrtnostné pomery nezmenia. Je to syntetický ukazovateľ, ktorý vyjadruje úmrtnostné pomery vo všetkých vekových skupinách. Počíta sa ako podiel počtu rokov života, ktoré má tabuľková generácia v danom veku pred sebou a tabuľkového počtu dožívajúcich.
- *Stredná dĺžka života pri narodení* je priemerný počet rokov, ktoré v priemere prežije práve narodená osoba za predpokladu, že sa úmrtnostné pomery nezmenia.
- *Priemerný vek*: vážený aritmetický priemer počtu rokov, ktoré prežili príslušníci danej populácie do daného okamihu.

Na základe tabuliek života bola stredná dĺžka života pri narodení na Slovensku v roku 2016 73,71 rokov pre mužov a 80,41 rokov pre ženy [128]. Štandardná očakávaná dĺžka života (podľa štandardnej úmrtnostnej tabuľky West Level 26) pri narodení bola stanovená na 79,94 rokov pre mužov a 82,43 rokov pre ženy [58]. Štúdia GBD v roku 2010 zjednotila štandardné LE pre obe pohlavia a stanovila ich na 86 rokov [49].

3.3.8 Postup pri výpočte DALY

Základný výpočet

DALY sú stratené roky života v zdraví, a kombinujú roky života s invaliditou (YLD) a roky stratené v dôsledku predčasného úmrtia (YLL). DALYs pre danú príčinu c , vek a , pohlavie s a rok t možno zapísať nasledovne:

$$\text{DALY}_{(c,s,a,t)} = \text{YLL}_{(c,s,a,t)} + \text{YLD}_{(c,s,a,t)}. \quad (3.13)$$

Metrika YLL v podstate zodpovedá počtu úmrtí N vynásobenému strednou dĺžkou života L osoby vo veku a , v ktorom nastala smrť. Základný vzorec na výpočet YLL pre daný rok t , danú príčinu úmrtia c (daný zdravotný stav c), vek a , resp. pohlavie s , je:

$$\text{YLL}_{(c,s,a,t)} = N_{(c,s,a,t)} \times L_{(c,s,a,t)}, \quad (3.14)$$

kde $N_{(c,s,a,t)}$ je počet úmrtí v roku t na príčinu c , u osoby vo veku a a pohlavia s ; $L_{(c,s,a,t)}$ je stredná dĺžka života očakávaná u osoby pohlavia s vo veku a , v ktorom nastala smrť (v rokoch).

Pri odhadovaní YLD na základe populačnej perspektívy sa počet prípadov s invaliditou I vynásobí priemerným trvaním ochorenia L a váhy D , ktorá odráža

závažnosť ochorenia na stupnici od 0 (dokonalé zdravie) do 1 (smrť). Základný vzorec bez uvažovania sociálnych preferencií:

$$YLD_{(c,s,a,t)} = I_{(c,s,a,t)} \times D_{(c,s,a)} \times L_{(c,s,a,t)}, \quad (3.15)$$

kde $I_{(c,s,a,t)}$ je počet prípadov (incidencia), $D_{(c,s,a)}$ je váha invalidity v zdravotnom stave c vo veku a u osoby pohlavia s , a $L_{(c,s,a,t)}$ je priemerná doba trvania invalidity v zdravotnom stave c , čiže čas (v rokoch) od začiatku ochorenia do remisie ochorenia alebo smrti [33, 120]. V najjednoduchšom prípade je strata kvality života rovná úrovni invalidity, čiže platí $1 - Q = D$ (pozri aj Tab. 3.14).

Zohľadnenie sociálnych preferencií pri výpočte DALY

Diskontácia. V úvodnej časti (CEA) sme zaviedli korekciu budúcich nákladov podľa diskontnej sadzby na ich súčasnú hodnotu (PV – present value), alebo obecné na hodnotu v zvolenom časovom bode. Dôvodom korekcie sú dva hlavné princípy – princíp časovej preferencie a princíp oportunitných investičných nákladov (tzv. nákladov stratenej príležitosti). V praxi to znamená, že určitá suma peňazí v súčasnosti má väčšiu hodnotu ako rovnaká suma peňazí v budúcnosti, pretože peniaze v súčasnosti sú isté a môžu byť investované na vytvorenie zisku v budúcnosti. Podobná úvaha o časovej preferencii platí pre zdravotné výsledky / výnosy, ktoré sú takisto korigované podľa diskontnej sadzby (Obr. 3.14), aj keď v tomto ohľade nepanuje jednotný názor [33, 113]. Vzťahy (3.14), (3.15) po integrovaní a zohľadnení diskontácie prechádzajú na:

$$YLL = \frac{N}{r} (1 - e^{-rL}), \quad (3.16)$$

$$YLD = \frac{I \times D \times (1 - e^{-rL})}{r}, \quad (3.17)$$

kde e je Eulerovo číslo (Napierova konštanta), N je počet úmrtí, I je incidencia rovná počtu prípadov, D je váha invalidity ($D = 1 - Q$), L označuje reziduálnu dĺžku života vo veku úmrtia (3.16), alebo (3.17) označuje trvanie ochorenia alebo invalidity, čiže čas od nástupu ochorenia do remisie ochorenia alebo do smrti. Ak je uplatnená diskontná sadzba pre časovú preferenciu zdravých rokov života prežitých v budúcnosti, tak je zvyčajne vo výške 3% [33, 113, 49].

Vekové váženie. Z dôvodu váženia hodnoty doby života je hodnota rokov života v detstve a staršom veku nižšia (Obr. 3.14), pretože sociálne postavenie sa mení podľa veku a sociálna hodnota posudzovanej doby života môže byť odlišná – mladí a starší ľudia závisia na zvyšku spoločnosti pre potrebu fyzickej, emocionálnej a finančnej podpory. To znamená, že ak zomrie novorodenec ženského pohlavia, strata predstavuje 32,5 vážených rokov, ak zomrie vo veku 30 rokov, strata je 29 vážených rokov a vo veku 60 rokov je to 12 vážených rokov. Pre mužské pohlavie by tieto čísla boli o niečo nižšie z dôvodu kratšej očakávanej dĺžky života. Vzťahy (3.16), (3.17) po zohľadnení vekového váženia prechádzajú na:

$$YLL = \frac{KCe^{ra}}{(r+\beta)^2} \left\{ e^{-(r+\beta)(L+a)} [-(r+\beta)(L+a) - 1] - e^{-(r+\beta)a} [-(r+\beta)a - 1] \right\} + \frac{1-K}{r} (1 - e^{-rL}), \quad (3.18)$$

pre jeden prípad úmrtia a

$$YLD = D \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r+\beta)^2} \left\{ e^{-(r+\beta)(L+a)} [-(r+\beta)(L+a) - 1] - e^{-(r+\beta)a} [-(r+\beta)a - 1] \right\} + \frac{1-K}{r} (1 - e^{-rL}) \right\}, \quad (3.19)$$

pre jeden prípad invalidity, kde K je modulačný faktor, ktorý je rovný jednej, ak aplikujeme váženie veku, v opačnom prípade je rovný nule; x je daný vek, C a beta (β) sú konštanty nastavené na $C = 0,1658$ a $\beta = 0,04$, a je vek pri nástupe ochorenia/invalidity (3.19) alebo vek v čase smrti (3.18). Ostatné označenia sú ako v rovniciach (3.14), (3.15).

Štúdia The Global Burden of Disease Study 2001-2002 používala rovnaký výpočet DALYs pre všetky veku, avšak pôvodná štúdia GBD 1990 a štúdia v r. 2004 [100, 142] používali vzťahy s vekovým vážením. Vzhľadom na kritické hlasy a nejednoznačnosť názorov sa používanie diskontácie a vekového váženia od roku 2010 prestalo odporúčať. Súčasne sa ale upozorňuje na potrebu zohľadniť metódu výpočtu DALYs pre účely vzájomného porovnania rôznych štúdií [49]. Preto je žiaduce uviesť všetky vypočítané alternatívy: nediskontované, diskontované 3% mierou, a diskontované a súčasne vekovo vážené DALYs.

CBA a spôsoby prezentovania jej výsledkov

Ako sme už uviedli, úlohou CBA je vyhodnotiť, či v dôsledku navrhnutých intervencií vznikne spoločnosti určitý prospech (alebo strata) a akého rozsahu. Nevýhodou CBA je skutočnosť, že nemôže zahrnúť dopady, ktoré nie je možné ohodnotiť alebo odhadnúť kvantitatívne, v peňažných jednotkách (Obr. 3.12). CBA neprináša odpoveď na otázku, čo je optimálna úroveň „prínosu“. Jej výsledok má len napomôcť v rozhodovacom procese o realizácii intervencií, zdravotných programov alebo opatrení.

Podobne ako pri CAE/CUA, je potrebné definovať časový horizont štúdie a v prípade retrospektívne zbieraných údajov a výsledkov, alebo odhadovaných budúcich údajov a výsledkov, je potrebná adjustácia a diskontácia nákladov k jednému časovému bodu podobným spôsobom, ako sme uviedli pri výpočte QALYs a DALYs. CBA môže inkorporovať jeden až dva typy nákladov a jeden až tri typy benefitov (Obr. 3.12) Ak sú merané len priame zdravotné benefity, niektorí odborníci takýto typ analýzy označujú ako analýza nákladov (cost analysis) alebo porovnanie nákladov (cost comparison).

Výsledky analýzy CBA prezentujeme tromi možnými spôsobmi:

- Ako čistý benefit (prínos), ktorý predstavuje jednoduchý rozdiel medzi celkovými nákladmi a prínosmi:

$$\text{Čistý prínos} = \text{celkové prínosy} - \text{celkové náklady}$$

alebo

$$\text{Čisté náklady} = \text{celkové náklady} - \text{celkové prínosy}$$

Intervencia alebo program je považovaný za nákladovo prospešný, ak sú *čisté náklady* < 0 resp. ak je *čistý prínos* > 0 . Tento spôsob prezentácie je podobný, ako sme uviedli pre INB (rovnica (3.2)) s tým rozdielom, že v CBA sa metóda WTP aplikuje na úrovni jednotlivca, a v INB hodnota λ reprezentuje hranicu, ktorá vyjadruje ochotu spoločnosti platiť za jednotku zdravia.

- Ako pomer náklady/prínosy (cost-benefit ratio, CBR), alebo prínosy/náklady (benefit-cost ratio, BCR), kde náklady predstavujú celkovú diskontovanú sumu nákladov, rovnako aj prínosy predstavujú celkovú diskontovanú sumu všetkých ekonomických prínosov. Podľa spôsobu výpočtu pomeru je intervencia považovaná za nákladovo prospešnú, ak je pomer:

$$\text{Prínosy/náklady} > 1 \text{ resp. } \text{náklady/prínosy} < 1.$$

- Tretí spôsob prezentácie je formou vnútornej miery návratnosti (IRR - Internal Rate of Return), ktoré udáva relatívny výnos (rentabilitu), ktorú program počas svojho životného cyklu poskytuje. Predstavuje ohodnotenie budúcich ziskov a rovná sa miere minimálnej návratnosti kapitálu, tzv. *hurdle rate*. Táto miera sa odvodzuje od bezrizikovej úrokovej miery, návratnosti investícií a od očakávaných zákonných podmienok. IRR sa nepoužíva príliš často pre náročnosť výpočtu [33, 113].

3.4 Hodnotenie zdravotných, ekonomických a sociálnych dopadov očkovania s použitím výsledkov matematického modelovania

3.4.1 Základná charakteristika vykonaného zdravotno-ekonomického hodnotenia zvolených scenárov očkovania

- Perspektíva hodnotenia – celospoločenská. Náklady a prínosy sú hodnotené v kontexte vplyvu zvolenej stratégie na celú spoločnosť (t.j. vo všeobecnom meradle). Zahrnuté sú všetky náklady spojené s ochorením a očkovaním a posudzované sú aj nepriame náklady, ako sú náklady na stratu produktivity. Pre prípadnú požiadavku preukázania nákladovej efektívnosti môže byť vykonaná analýza z perspektívy platiteľa zdravotného poistenia, kde sú náklady a prínosy hodnotené v kontexte vplyvu zvolenej stratégie (postoj k očkovaniu a voľba) na systém verejného zdravotného poistenia. Na rozdiel od predošlého sú v tomto prípade zahrnuté iba tie náklady, ktoré majú vplyv na čerpanie zdrojov verejného zdravotného poistenia. Ostatné náklady môžu byť informatívne vyčíslené a vyjadrené oddelene (vrátane výsledku) [91].

Tabuľka 3.14: Pravdepodobnosť jednotlivých zdravotných stavov v základnom prípade, váha invalidity D a reziduálna invalidita po prekonaní ochorenia [19, 100, 49, 101, 142, 124].

Zdravotný stav	Pravdepodobnosť (base - case)	Priemerná váha invalidity D	Invalidita po ochorení
osýpky - nekomplikovaný priebeh	0,746657	0,152	0
otitída – vyliečenie	0,099436	0,152	0
otitída – hluchota	0,00001	0,1	0,1
pneumónia – vyliečenie	0,060092	0,28	0
pneumónia – smrť	0,00006	1	1
hnačka	0,080042	0,188	0
encefalitída, meningoencefalitída – vyliečenie	0,001892	0,615	0
encefalitída, meningoencefalitída – následky	0,000873	0,492	0,492
encefalitída, meningoencefalitída – smrť	0,000146	1	1
osýpky – smrť	0,000792	1	1
asymptomatické osýpky	0,01	0	0

- Cieľová populácia – obyvateľstvo žijúce na území Slovenska. Demografické údaje sme čerpali z [161].
- Časový horizont – porovnanie CEA a CUA založené na QALY bolo vykonané pre časový horizont akútneho ochorenia v roku 2025 v závislosti od trvania ochorenia (dni a týždne). Náklady na komplikácie akútneho ochorenia v celoživotnom časovom horizonte neboli vyčíslené a výsledky posudzovaných stratégií sme hodnotili v kontexte zabránených úmrtí, zabránených prípadov a zabránených DALYs. Pre hodnotenie zdravotných prínosov a nákladovej efektívnosti preventívnej intervencie sme, v súlade s odporúčaniami dlhšieho, aspoň desaťročného trvania intervencie [70], hodnotili aj celé obdobie 2016 – 2025.
- Typ zdravotno-ekonomického hodnotenia a výber výsledného parametra prínosu.
 - Nosná analýza: CEA/CUA; ukazovateľ zvolený pre meranie výsledkov Scenárov 1 – 6: QALY, YLL/LYS. Celkovú záťaž chorobami sme hodnotili ukazovateľom DALY.
 - Doplnujúca analýza: CBA – dostupné údaje WTP a VLS aplikované na podmienky v SR [18, 58, 70].
- Zdrojové údaje o zdravotných výsledkoch. Zdravotné stavy, ktoré môžu s danou pravdepodobnosťou vzniknúť u infikovaných osôb, uvádzame v Tab. 3.14 a Obr. 3.5. Vychádzali sme z údajov a zdrojových prác citovaných Svetovou zdravotníckou organizáciou WHO a z dát Epidemiologického informačného systému EPIS [2, 19, 3, 124].
- Hodnotená a referenčná stratégia. Hodnotená voľba: očkovať v súlade s očkovacím kalendárom (Stratégia očkovania). Referenčná voľba: neočkovať

pre zdravotné dôvody; odmietnutie očkovania (Stratégia neočkovania). Nulový scenár, t. j. „nerobiť nič“, reprezentuje epidemiologickú situáciu pred zavedením povinného očkovania na osýpky.

3.4.2 Metodika vykonaného zdravotno – ekonomického hodnotenia

Určenie zdravotných stavov osýpok a nežiaducich účinkov po očkovaní proti osýpkam

Pri selekcii zdravotných stavov pre ekonomické hodnotenie (Obr. 3.5 a 3.10) sme vychádzali z údajov a zdrojových prác citovaných Svetovou zdravotníckou organizáciou WHO a diskusií v rámci širšieho expertného panelu [2, 19, 101, 124]. Do ekonomických analýz sme z dôvodu nedostatku dát a veľkej variability odhadovaných nákladov na jeden prípad nezahrnuli subakútnu sklerotizujúcu panencefalitídu, ktorá je zriedkavou komplikáciou 1 na 100 000 – 200 000 prípadov [19, 124] s heterogénnou inkubačnou dobou (v priemere 7 rokov od ochorenia na osýpky; rozsah 1 mesiac až 27 rokov). Výsledné zdravotné stavy sme, podobne ako väčšina publikovaných štúdií reálnych prípadov osýpok, považovali za vzájomne sa vylučujúce. Z dôvodu nedostatku empirických údajov pre kombinácie zdravotných stavov teda neuvažujeme adjustáciu na komorbiditu, ktorá by vyžadovala použitie multiplikatívnych modelov.

Určenie nákladov

Ceny pri výpočte nákladov na riešenie jednotlivých zdravotných stavov alebo NÚL vychádzali z úradne určených cien v 3. roku riešenia projektu 2014 (Kapitola 3.2.2) a [137]. Podklady týkajúce sa priamych a nepriamych nákladov na prípad v jednotlivých zdravotných stavoch očkovania (Obr. 3.10) a ochorenia na osýpky (Obr. 3.5), demografické údaje, hodnotenie zdravotných stavov a výstupy z matematických modelov boli skompletizované v priebehu roku 2016. Získané alebo odhadnuté údaje sme následne použili ako vstupné údaje pre zdravotno – ekonomické analýzy. Keďže v našom prípade ide o rozbor modelovanej situácie s plánovaným odstupom desať rokov, použili sme pre priame a nepriame náklady všeobecnú ekonomickú metódu korekcie podľa diskontnej sadzby. Vzhľadom na priaznivú ekonomickú situáciu a negatívnu mieru inflácie v roku 2015 oproti predchádzajúcemu roku, meranú indexom spotrebiteľských cien, sme náklady v roku 2015 nediskontovali a ďalšie roky diskontovali sadzbou 3% a 5%. Údaje o miere inflácie boli prevzaté zo Štatistického úradu SR [132].

Pre výpočet nákladov na očkovanie v roku modelovanej epidémie (rok 2025) v posudzovanom Scenári 5 a 6 (Tab. 2.8) a v referenčnom Scenári 1 a 2 sme predpokladali, že deti sú očkované podľa očkovacieho kalendára, počty detí uvažovaných v jednotlivých vekových kategóriách boli zvolené na základe demografických údajov alebo prognóz [58, 128]. V kalkulácii nákladov sme uvažovali zmeny v zaočkovanosti v súlade so scenármi 1 – 6 (Tab. 2.4). Nulový scenár, t. j. „nerobiť nič“, reprezentuje epidemiologickú situáciu v období zavedenia povinného očkovania na osýpky, t. j. registrované prípady osýpok v uvažovaných vekových skupinách v roku 1970. Odhady prípadov v Scenároch 1 – 6 sú viazané na základný SIR

model s redukovanou populáciou (redukcia 10x), ktorý simuluje lokálnu epidémiu a predpokladáme vnímavosť populácie viazanú na tieto scenáre (Tab. 2.8). Jednotkové ceny na prípad v danom zdravotnom stave ochorenia (Obr. 3.5) a na jednu dávku vakcíny a prípadné nežiaduce účinky (Obr. 3.10) boli kalkulované na základe cien a úhrad Zdravotných poisťovní pre základnú, východiskovú analýzu (base case) (Kapitola 3.2.2). Všetky prípady boli posudzované ako osoby so zdravotným poistením na území SR. Náklady na liečbu prípadov rubeoly a mumpsu neboli zohľadnené, čo bolo v súlade s projektovým zámerom. Výsledky prezentujeme v Časti 3.4.3, v Tab. 3.15 až 3.18. V odhade prahových hodnôt pre ochotu spoločnosti platiť za jeden získaný QALY v roku 2025 ($\lambda_1 = 29\,667$ Eur a $\lambda_2 = 40\,347$ Eur) sme vychádzali z vývoja priemernej mesačnej mzdy v SR od roku zavedenia eura, ktorá ročne rastie s približne 3% mierou [131].

Meranie kvality života

Priamy spôsob zisťovania utilít a hodnôt nebol vykonaný z dôvodu eliminácie osýpok na Slovensku. Hodnoty D, ktoré sme použili pre stratu kvality života v jednotlivých zdravotných stavoch (Tab. 3.14), sme prevzali zo zahraničných štúdií a z aktualizovaných údajov štúdie Global Burden of Disease [49] a na ich základe sme vyjadrili váhy HRQoL, t.j. kvalitu života v danom zdravotnom stave (Q). Následne sme váhy kvalít použili pre výpočet rokov života v plnej kvalite QALYs a pre zistenie, koľko QALYs bude pravdepodobne v SR získaných alebo stratených v závislosti na voľbe stratégie vedúcej k situácii popisovanej jednotlivými Scenármi 1 – 6, a situácii v období zavedenia očkovania na osýpky (Scenár 0). Zdravotné výsledky v uvažovaných Scenároch 0 – 6 prezentujeme v Časti 3.4.3, v Tab. 3.19 – 3.21.

Model

Pre výpočet očakávaných hodnôt vyššie spomenutých nákladov a zdravotných výsledkov sme použili jednocestný rozhodovací strom zdravotných stavov a pre kvantifikáciu neistoty mikrosimulačný (Monte Carlo) model, v ktorom sa počas modelovania na základe distribúcie pravdepodobnosti menia vstupné hodnoty (simulácia teda prebieha medzi krajnými hodnotami vstupných parametrov danými napr. ako intervaly spoľahlivosti alebo rozsah). Rozhodovací strom názornou grafickou formou vyjadruje riešený rozhodovací proces (Obr. 3.5 a 3.10). Výsledný strom tvorí postupnosť uzlov a hrán grafu. Uzly sú:

- rozhodovacie, označované štvorcami, ktoré predstavujú činnosti závislé len na vôli rozhodovateľa zvoliť si určitú zo súboru možných alternatív a
- situačné, označované krúžkami, ktoré zobrazujú tie fázy rozhodovacieho procesu, v ktorých sa prejavujú náhodné javy, ktoré stoja mimo kontrolu pozorovateľa. Z nich vychádzajúce hrany predstavujú situačné alternatívy, pre ktorých výskyt je nutné stanoviť pravdepodobnosti.

Situačné aj rozhodovacie alternatívy môžu byť hodnotené. Predpokladom pre zostrojenie rozhodovacieho stromu pre určený rozhodovací problém, napr. výber stratégie, je existencia kvantifikovateľného ukazovateľa, ktorého očakávaný úžitok je v dôsledku rozhodovania maximalizovaný.

Určenie výsledku zdravotno – ekonomického hodnotenia

- Identifikácia dominantnej stratégie (efektívnejšej a lacnejšej alternatívy).
- Výpočet prírastkového pomeru nákladov a efektívnosti ICER a INB pre porovnanie desaťročných nákladov očkovania (od roku 2016 do roku modelovanej epidémie 2025 vrátane; Tab. 2.8), s nákladmi na liečbu prípadov epidémie.

Pripomenutie: prírastkový pomer nákladov a efektívnosti sa vypočíta ako rozdiel medzi celkovými nákladmi alternatívnych spôsobov liečby delený rozdielom medzi celkovými prínosmi pre zdravie získanými alternatívnymi spôsobmi liečby. Tento pomer udáva dodatočné náklady na jednotku zlepšenia zdravia, ktoré možno dosiahnuť výberom efektívnejšieho variantu liečby.

Vzťah (3.1) môžeme pre naše porovnávanie prepísať na:

$$\text{ICER} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_O - C_N}{E_O - E_N} \quad (3.20)$$

Vysvetlenie premenných:

C_O – náklady na očkovanie (O – navrhovaná stratégia očkovania),

C_N – náklady liečby pre neočkovaných (N – referenčná stratégia neočkovania),

E_O – výsledok voľby „očkovať“ (počet úmrtí na osýpky (nula), počet prípadov apod.),

E_N – výsledok voľby „neočkovať“ (počet úmrtí na osýpky, počet prípadov apod.)

- Vyhodnotenie jednotlivých aj súhrnných ukazovateľov záťažou chorobami [29, 26, 126].
- Vyhodnotenie výstupov v monetárnych jednotkách s využitím WTP a VSL [91, 33, 113, 18, 74].

Kvantifikácia neistoty

Mikrosimulačný (Monte Carlo) model. Analýzou senzitivity pre základný prípad (base – case scenario) môžeme zistiť, ako sa zmení výsledok, ak zadáme do výpočtu inú hodnotu. Pri modelovaní sme použili jednocestnú analýzu senzitivity na všetky neurčité premenné s použitím krajných hodnôt. Pomocou analýzy senzitivity sme overili vplyv premenných, ktoré sú zdrojom neistoty, na konečné výsledky analýzy. Tieto premenné sa menia v celom teoreticky možnom intervale hodnôt, minimálne o $\pm 30\%$ [91]. Získané informácie slúžia na lepšie posúdenie rizík týkajúcich sa rozhodnutí na základe výsledkov ekonomickej analýzy.

3.4.3 Výsledky výpočtov

Výpočet priemerných očakávaných hodnôt nákladov a výsledkov

Pre výpočty priemerných očakávaných hodnôt nákladov a výsledkov (QALYs, DALYs) na jeden prípad sme použili rozhodovacie stromy.

Vstupné údaje pre náš výpočet tvorili jednotkové náklady (Kapitola 3.2.2) a výsledky (Tab. 3.19) pre uvažované výsledné zdravotné stavy vážené pravdepodobnosťami ich výskytu [2, 101, 124]. Najprv uvedieme výsledky týkajúce sa nákladov.

Tabuľka 3.15: Suma celkových nákladov očkovania v modelovaných scenároch pre rok 2025.

Výskyt NÚL Diskontná sadzba	MIN		MAX	
	3%	5%	3%	5%
Scenár 1	4 344 961 €	5 266 312 €	8 960 572 €	10 860 666 €
Scenár 2	4 169 407 €	5 053 532 €	8 598 528 €	10 421 851 €
Scenár 3	3 511 079 €	4 255 606 €	7 240 866 €	8 776 296 €
Scenár 4	3 511 079 €	4 255 606 €	7 240 866 €	8 776 296 €
Scenár 5	2 194 425 €	2 659 754 €	4 525 541 €	5 485 185 €
Scenár 6	2 194 425 €	2 659 754 €	4 525 541 €	5 485 185 €

Cena predstavuje celkové (priame a nepriame) náklady súčtu dávok MCV1 a MCV2 aplikovaných v roku 2025 deťom vo veku 1 a 11 rokov v súlade so scenármi zaočkovanosť (Tab. 2.4). Náklady zahŕňajú riešenie nežiaducich účinkov po očkovaní (NÚL), vážených pravdepodobnosťami pre dolnú (MIN) a hornú (MAX) hranicu ich výskytu (Obr. 3.10). V scenári 0 (prípady osýpok v roku 1970 v neočkovanej populácii majú nulové náklady).

Priemerné celkové náklady očkovania a prípadov v uvažovaných scenároch

Tieto výsledky prezentujeme v Tab. 3.15 – 3.18. Tab. 3.15 uvádza sumu celkových (priamych a nepriamych) nákladov očkovania na počty detí vo veku odporúčanom pre aplikáciu MCV1 a MCV2. Použili sme počty predpovedané demografickým vývojom a vážené úrovňou zaočkovanosť v Scenároch 1 až 6. V scenári 0, ktorý sa týka nezaočkovanej populácie, sú nulové náklady.

Očakávané celkové náklady (súčet priamych a nepriamych nákladov) a priame náklady na jeden priemerný prípad osýpok v jednotlivých vekových skupinách uvádzame v Tab. 3.16. Tieto údaje ďalej slúžili pre výpočet sumárnych celkových a priamych nákladov liečby všetkých prípadov osýpok v modelovanej základnej (base case) analýze epidémie v roku 2025 (Tab. 3.17). Pre porovnanie uvádzame aj odhadnuté náklady pre liečbu skutočných prípadov v roku 1970 projektovaných do roku 2025 (Scenár 0), ktoré by dosiahli výšku 39 982 248 Eur pri korekcii nákladov na hodnoty v roku 2015 diskontnou sadzbou 3%. Pri korekcii 5% sadzbou je odhad celkovej výšky nákladov liečby 48 471 048 Eur.

Náklady sú teda „rozložené v čase“, čo je situácia typická pre náklady preventívnych programov. Túto skutočnosť je potrebné zohľadniť pri definovaní časového horizontu v ekonomických analýzach. Pre hodnotenie zdravotných prínosov a nákladovej efektívnosti preventívnej intervencie sa spravidla odporúča aj dlhšie, aspoň desaťročné trvanie intervencie vzhľadom na výraznú časovú postupnosť vzťahu medzi nákladmi a prínosmi [70].

Pre korektné porovnanie nákladov liečby a nákladov prevencie sme odhadli náklady očkovania tzv. zabránených prípadov. Teda všetkých prípadov starších ako jeden rok, ktoré by generovala modelová epidémia v jednotlivých scenároch a ktoré by boli zabránené, ak predpokladáme pokles pravdepodobnosti ochorenia po očkovaní dávkou MCV1 z $P = 1$ (100% kontagiozita) na $P = 0,05$ (95% účinnosť MCV1) a po dávke MCV2 uvažujeme pravdepodobnosť ochorenia $P = 0,02$ (98% účinnosť MCV1 + MCV2) Tab. 3.18. Prípady detí mladších ako jeden rok nemôžu byť zahrnuté do potenciálne zabránených prípadov, pretože nemôžu byť očkované. Odhadnuté náklady pre zaočkovanie skutočných prípadov

Tabuľka 3.16: Celkové a priame náklady na prípad osýpok v modelovaných scenároch pre rok 2025.

Veková skupina (r)	Celkové náklady/prípád			Priame náklady/prípád		
	PV	3%	5%	PV	3%	5%
0 - 1	967 €	1 299 €	1 574 €	967 €	1 299 €	1 574 €
1 - 5	1 429 €	1 920 €	2 327 €	972 €	1 307 €	1 584 €
6 - 14	1 440 €	1 936 €	2 346 €	984 €	1 322 €	1 603 €
15 - 18	996 €	1 339 €	1 622 €	996 €	1 339 €	1 622 €
19 - 50	2 159 €	2 902 €	3 517 €	995 €	1 338 €	1 621 €
51+	2 159 €	2 902 €	3 517 €	995 €	1 338 €	1 621 €

Náklady zahŕňajú liečbu akútnych komplikácií, vážených pravdepodobnosťami ich výskytu (Obr. 3.5). Náklady na riešenie potenciálnych prípadov rubeoly a mumpsu neboli uvažované. PV (present value) je východisková cena v roku 2015 projektovaná na rok 2025 diskontnou sadzbou 3% a 5%.

Poznámka: celkové náklady na komplikovaný prípad osýpok osoby v ekonomicky neproduktívnom veku boli vyššie v priemere o 57 Eur (3%) resp. 70 Eur (5%) a u osoby v ekonomicky produktívnom veku o 335 Eur (3%) resp. 446 Eur (5%). Priame náklady na komplikovaný prípad akejkolvek osoby boli vyššie o 54 Eur (3%) resp. 66 Eur (5%).

Tabuľka 3.17: Suma celkových nákladov liečby všetkých prípadov osýpok v modelovaných scenároch pre rok 2025. Základná (base – case) analýza.

Scenár: počet	Diskontná sadzba	Celkové náklady/prípád	Suma celkových nákladov	Priame náklady/prípád	Suma priamych nákladov
S0: 21 222	PV	1 402 €	29 753 244 €	977 €	20 733 894 €
	3%	1 884 €	39 982 248 €	1 313 €	27 864 486 €
	5%	2 284 €	48 471 048 €	1 591 €	33 764 202 €
S1: 0		- €	- €	- €	- €
S2: 0		- €	- €	- €	- €
S3: 0		- €	- €	- €	- €
S4: 0		- €	- €	- €	- €
S5: 18 301	PV	1 996 €	36 528 796 €	993 €	18 172 893 €
	3%	2 683 €	49 101 583 €	1 335 €	24 431 835 €
	5%	3 252 €	59 514 852 €	1 617 €	29 592 717 €
S6: 29 045	PV	1 996 €	57 973 820 €	993 €	28 841 685 €
	3%	2 683 €	77 927 735 €	1 335 €	38 775 075 €
	5%	3 252 €	94 454 340 €	1 617 €	46 965 765 €

Uvádzaná suma celkových a priamych nákladov je súčtom očakávaných nákladov prípadov v jednotlivých vekových skupinách. Celkové, resp. priame náklady na prípad predstavujú priemerné náklady na chorú osobu v modelovanej epidémii bez ohľadu na jej vek. Tieto náklady zahŕňajú liečbu akútnych komplikácií vážených pravdepodobnosťami ich výskytu (Obr. 3.5). Náklady na riešenie potenciálnych prípadov rubeoly a mumpsu neboli uvažované. Použité skratky: PV (present value) je východisková cena v roku 2015, S0 až S6 je označenie jednotlivých scenárov zaočkovanosti.

Tabuľka 3.18: Modelové náklady očkovania na zabránené prípady v jednotlivých scenároch.

Výskyt NÚL	MIN		MAX	
	3%	5%	3%	5%
Diskontná sadzba				
Scenár 0	1 325 525 €	1 440 970 €	2 736 777 €	2 975 172 €
Scenár 1	- €	- €	- €	- €
Scenár 2	- €	- €	- €	- €
Scenár 3	- €	- €	- €	- €
Scenár 4	- €	- €	- €	- €
Scenár 5	521 161 €	383 077 €	957 594 €	790 940 €
Scenár 6	827 156 €	607 997 €	1 707 829 €	1 255 332 €

v roku 1970 projektovaných do roku 2025 (Scenár 0) predstavujú pri minimálnych úrovniach výskytu NÚL výšku 1 325 525 Eur pri korekcii nákladov na hodnoty v roku 2015 diskontnou sadzbou 3%. Pri korekcii 5% sadzbou je odhad celkovej výšky nákladov 1 440 970 Eur .

Uvádzame celkové náklady, ktoré by spoločnosti vznikli zaočkovaním prípadov, ktoré generuje modelová lokálna epidémia v r. 2025 (Scenáre 1 až 6). Suma predstavuje súčet celkových nákladov na všetky dávky MCV1 a MCV2, ktoré by boli podané, ak by všetky prípady staršie ako 1 rok boli očkované podľa súčasného očkovacieho kalendára. Náklady zahŕňajú riešenie nežiaducich účinkov po očkovaní (NÚL), vážených pravdepodobnosťami pre dolnú (MIN) a hornú (MAX) hranicu ich výskytu (Obr. 3.10). Korekcia odhadovaných nákladov 3% a 5% diskontnou sadzbou je viazaná na rok podania dávky.

Vypočítané QALY a DALY na jeden prípad

Ako sme uviedli v Kapitole 3.3, roky kvalitného (zdravého) života QALY, alebo inak priemerná dĺžka života bez zdravotného postihnutia, indikujú počet rokov, ktoré osoba v určitom veku pravdepodobne prežije bez zdravotného postihnutia. Ukazovateľ QALY je súčasťou základného súboru európskych štrukturálnych ukazovateľov. Recipročne ku QALY, ukazovateľ DALY hodnotí stratené roky života v zdraví (bez invalidity) a používa sa na meranie záťaže spôsobenej chorobami. Preto sme QALY a DALY, spolu so sprievodnými ukazovateľmi, ako je počet ochorení, počet úmrtí, YLL a LYS, zvolili pre porovnanie scenárov zaočkovanosti. Výsledky týchto ukazovateľov na priemerný prípad a prípad v jednotlivých zdravotných stavoch osýpok uvádzame v Tab. 3.19. Pri ich výpočte sme použili váhy zdravotných stavov uvedené v Tab. 3.14. Pre výpočet QALYs v modelovaných situáciách sme predpokladali, že strata kvality života v dôsledku ochorenia je ekvivalentná úrovni invalidity použitej pre výpočet DALYs. Ďalším predpokladom bola konštantná (vekovo – nezávislá) hodnota pravdepodobnosti ochorenia a konštantnosť váh Q kvality života súvisiacej so zdravím (HRQoL). Vzhľadom na nízky počet štúdií vykonaných so štandardnou LE nastavenou na 86 rokov pre obe pohlavia [49] sme pre výpočet DALYs použili štandardnú očakávanú dĺžku života podľa „West Level 26“ [169], ktorej sa približujú prognózované hodnoty očakávanej LE v slovenskej populácii v roku 2025, pre ktoré sme takisto vyko-

nali výpočty DALYs [161]. Tieto „lokálne“ očakávané doby dožitia je možné použiť za predpokladu stabilnej miery úmrtnosti a odhadnuté alternatívne DALYs sú vhodné pre lokálne (regionálne) porovnania [45]. Ďalej sme uvažovali rovnakú pravdepodobnosť ochorenia pre obe pohlavia, preto sme pre výpočty použili spriemerované hodnoty pre mužov a ženy vážené ich počtom v príslušných vekových kohortách [161]. Pre výpočet sme použili rovnice (3.3) – (3.19) uvedené v Kapitole 3.3. Sociálne preferencie použité pre výpočet QALYs a DALYs v základnej analýze (base case) boli nasledovné: úžitky sme diskontovali sadzbou 3% (pre diskontáciu zdravotných výsledkov platí podobná úvaha o časovej preferencii ako pre náklady, kedy budúce benefity korigujeme zvolenou diskontnou sadzbou). Podľa Metodologickej pomôcky medicínsko – ekonomickom rozbere zdravotníckej pomôcky k vyhláske Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 423/2011 Z. z., ktorou sa ustanovujú podrobnosti týkajúce sa vykonania medicínsko – ekonomického rozboru, sa korigujú budúce prínosy pre zdravie a náklady diskontnou sadzbou 5% [91]. V januári 2017 však bola publikovaná metodická príručka „Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2017.1“, ktorá aktualizuje dokument „WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000 – 2015“ a odporúča návrat k základnej forme výpočtu DALYs bez zahrnutia sociálnych preferencií [49]. Preto sme pre diskontáciu zdravotných výsledkov doplnili základný výpočet (bez vekového váženía a s nulovou diskontáciou: $K = 0, r = 0$) len o nižšiu diskontnú sadzbu 3% v kombinácii bez vekového váženía ($K = 0, r = 0,03$), aj s vekovým vážením ($K = 1, r = 0,03$) podľa vzťahov (3.18) a (3.19) [91, 29, 26, 126]. Vstupné dáta týkajúce sa incidencie a počtu úmrtí sme získali z riešeného globálneho deterministického SIR modelu (Kapitola 2.5.8) a z epidemiologických údajov (EPIS).

Z výsledných súčtov zdravotných ukazovateľov uvedených v Tab. 3.20 a 3.21 v jednotlivých scenároch môžeme získať predstavu o zdravotnej záťažii na individuálnej úrovni (QALYs), aj na úrovni spoločnosti (DALYs) v prípade vzniku epidémie, ktorá je počtom prípadov porovnateľná so situáciou v období zavedenia pravidelného očkovanja proti osýpkam. Vyššie sme uviedli predpokladané náklady očkovanja, ktoré by boli uplatnené, ak by sa zaočkovanosť vyvíjala podľa Scenárov 1 až 6 a porovnali sme ich s nákladmi prípadov z roku 1970 projektovaných do roku 2025. V Tab. 3.18 sme uviedli aj korigované náklady, ktoré by dodatočne vznikli, ak by prípady vzniknuté v Scenároch 5 a 6 boli zabránené očkovaním, ako jeden z prístupov, ktorý môže byť pri hodnotení preventívnych programov použitý. V takejto situácii by sa náklady uplatnili len na liečbu izolovaných prípadov, ktoré by vznikli po kontakte s infekčnou osobou v dôsledku nižšej ako 100% účinnosti dávok MCV1 a MCV1+MCV2. Túto úvahu môžeme viesť aj obecné. Výsledky modelovania ukázali, že v podmienkach zachovania zaočkovanosti na úrovni opísanej Scenármi 1 až 4 by epidémia nevznikla – choroba by sa nešírila a prípadné ochorenia by zostali izolované (Tab. 2.7).

Pre porovnanie nákladov a výsledkov modelovej epidémie môžeme preto vývoj podľa Scenárov 5 a 6 porovnať so situáciou ideálnej (Scenár 1) a minimálnej akceptovateľnej (Scenár 2) strednej zaočkovanosti populácie novonarodených detí. Suma celkových (priamych a nepriamych) nákladov, ktoré by spoločnosť ušetrila, ak by sme zabránili vzniku epidémie v r. 2025 očkovaním podľa Scenáru 1 a 2, je uvedená v Tab. 3.22. Ak sa pozrieme na výšku ušetrených priamych a nepriamych nákladov na jeden prípad osýpok v Scenári 5 a 6, zabránený vplyvom

Tabuľka 3.19: Zdravotné výstupy na priemerný prípad a prípad v jednotlivých zdravotných stavoch osýpok.

Veková kategória	Ukazovateľ	priemerný prípad osýpok	nekomplikované osýpky	otitída - vyliečenie	otitída - následky	pneumónia - vyliečenie	pneumónia - smrť	diarhea	encefalitída, meningencefalitída - následky	encefalitída, meningencefalitída - smrť	osýpky - smrť
0-1)	strata QALY (0, 0,5)	0,1218	0,0087	0,0087	7,804	0,0322	78,00	0,0108	38,39	78,00	78,00
1-5	strata QALY (0, 3)	0,1201	0,0087	0,0087	7,689	0,0321	76,86	0,0108	37,83	76,86	76,86
6-14	strata QALY (0, 10)	0,1103	0,0087	0,0087	7,004	0,0322	70,01	0,0108	34,46	70,01	70,01
15-18	strata QALY (0, 16,5)	0,1011	0,0087	0,0087	6,360	0,0322	63,56	0,0108	31,29	63,56	63,56
19-50	strata QALY (0, 34,5)	0,0762	0,0087	0,0087	4,616	0,0322	46,12	0,0108	22,71	46,12	46,12
51+	strata QALY (0, 60)	0,0432	0,0087	0,0087	2,303	0,0322	23,00	0,0108	11,33	23,00	23,00
0-1)	strata QALY (0, 0,5)	0,053399	0,0087	0,0087	3,021	0,0321	30,12	0,0108	14,89	30,12	30,12
1-5	strata QALY (0, 3)	0,053215	0,0087	0,0087	3,009	0,0321	30,01	0,0108	14,83	30,01	30,01
6-14	strata QALY (0, 10)	0,052154	0,0087	0,0087	2,933	0,0321	29,25	0,0108	14,46	29,25	29,25
15-18	strata QALY (0, 16,5)	0,050911	0,0087	0,0087	2,846	0,0321	28,38	0,0108	14,03	28,38	28,38
19-50	strata QALY (0, 34,5)	0,046044	0,0087	0,0087	2,505	0,0321	24,98	0,0108	12,35	24,98	24,98
51+	strata QALY (0, 60)	0,034087	0,0087	0,0087	1,667	0,0321	16,62	0,0108	8,22	16,62	16,62
0-1)	DALY (0, 0,5)	0,125911	0,0087	0,0087	8,092	0,0322	80,92	0,0108	39,81	80,92	80,92
1-5	DALY (0, 3)	0,122631	0,0087	0,0087	7,863	0,0322	78,63	0,0108	38,69	78,63	78,63
6-14	DALY (0, 10)	0,112724	0,0087	0,0087	7,169	0,0322	71,69	0,0108	35,27	71,69	71,69
15-18	DALY (0, 16,5)	0,103494	0,0087	0,0087	6,523	0,0322	65,23	0,0108	32,09	65,23	65,23
19-50	DALY (0, 34,5)	0,078343	0,0087	0,0087	4,762	0,0322	47,62	0,0108	23,43	47,62	47,62
51+	DALY (0, 60)	0,043635	0,0087	0,0087	2,332	0,0322	23,32	0,0108	11,47	23,32	23,32
0-1)	DALY (0, 0,5)	0,053723	0,0087	0,0087	3,039	0,0321	30,39	0,0108	14,95	30,39	30,39
1-5	DALY (0, 3)	0,053423	0,0087	0,0087	3,018	0,0321	30,18	0,0108	14,85	30,18	30,18
6-14	DALY (0, 10)	0,052381	0,0087	0,0087	2,945	0,0321	29,45	0,0108	14,49	29,45	29,45
15-18	DALY (0, 16,5)	0,051195	0,0087	0,0087	2,862	0,0321	28,62	0,0108	14,08	28,62	28,62
19-50	DALY (0, 34,5)	0,046508	0,0087	0,0087	2,534	0,0321	25,34	0,0108	12,47	25,34	25,34
51+	DALY (0, 60)	0,034251	0,0087	0,0087	1,676	0,0321	16,76	0,0108	8,24	16,76	16,76
0-1)	DALY (0, 0,5)	0,048821	0,0007	0,0007	3,356	0,0029	33,56	0,0009	16,51	33,56	33,56
1-5	DALY (0, 3)	0,055287	0,0039	0,0039	3,549	0,0144	35,49	0,0048	17,46	35,49	35,49
6-14	DALY (0, 10)	0,065119	0,0097	0,0097	3,755	0,0358	37,55	0,0120	18,47	37,55	37,55
15-18	DALY (0, 16,5)	0,066676	0,0124	0,0124	3,646	0,0455	36,46	0,0153	17,94	36,46	36,46
19-50	DALY (0, 34,5)	0,053425	0,0126	0,0126	2,701	0,0462	27,01	0,0155	13,29	27,01	27,01
51+	DALY (0, 60)	0,026224	0,0079	0,0079	1,185	0,0290	11,85	0,0097	5,83	11,85	11,85

Zdravotné ukazovatele sú indexované nasledovne: index vpravo označuje stredný vek v príslušnej vekovej skupine, druhý index sprava označuje korekciu budúcich zdravotných výsledkov sadzbou r : nevážené hodnoty s nulovou diskontáciou a s diskontáciou 3% a 5%. Označenie *agerwt* znamená vekovo-vážené hodnoty [169].

Tabuľka 3.20: Zdravotné výstupy modelovej lokálnej epidémie v roku 2025 v scenároch 0, 5 a 6 v jednotlivých vekových kohortách – časť 1.

Veková skupina (r)	Počet prípadov	Počet úmrtí	YLL	YLL 3%	LYS	LYS 3%	strata QALY	strata QALY 3%
Scenár 0								
0 -	1402	1	109	43	104	40	171	75
1 - 5	11032	11	846	332	804	316	1325	587
6 - 14	8702	9	608	256	578	243	960	454
15 - 18	70	0	5	2	4	2	7	4
19 - 50	14	0	1	0	1	0	1	1
51+	2	0	0	0	0	0	0	0
Spolu	21222	21	1569	633	1491	601	2464	1121
Scenár 5								
0 -	164	0	13	5	12	5	20	9
1 - 5	878	1	67	26	64	25	106	47
6 - 14	1753	2	122	52	116	49	193	91
15 - 18	759	1	48	22	47	21	77	39
19 - 50	7887	8	363	199	356	196	601	363
51+	6860	7	158	115	154	113	296	234
Spolu	18301	19	771	419	749	409	1293	783
Scenár 6								
0 -	260	0	20	8	19	7	32	14
1 - 5	1393	1	107	42	102	40	167	74
6 - 14	2782	3	194	82	185	78	307	145
15 - 18	1205	1	77	34	75	34	122	61
19 - 50	12518	13	576	317	565	310	954	576
51+	10888	11	250	182	245	179	470	371
Spolu	29046	29	1224	665	1191	648	2052	1241

Označenie: YLL (the years of life lost) – stratené roky života v dôsledku predčasného úmrtia, LYS (the life years saved) – zachránené roky života, QALYs (quality – adjusted life year(s)) – roky života v plnej kvalite. Pre výpočet boli použité tabuľky strednej doby dožitia podľa veku narodenia (muži a ženy spolu) [58, 161, 128]. Incidencia pre scenáre 0, 5 a 6 je 386, 333 a 528 prípadov osýpok na 100 000 obyvateľov Slovenska.

Tabuľka 3.21: Zdravotné výstupy modelovej lokálnej epidémie v roku 2025 v scenároch 0, 5 a 6 v jednotlivých vekových kohortách – časť 2.

Veková skupina (r)	Počet prípadov	Počet úmrtí	strata QALY _(0, a)	YLL (prognóza)	YLL (standard)	YLD	DALY _(0, a)	DALY _(3, a)	DALY _(agewt, 3, a)
Scenár 0									
0 -	1402	1	32	109	112	68	177	75	68
1 - 5	11032	11	167	846	852	507	1353	589	610
6 - 14	8702	9	307	608	611	373	981	456	567
15 - 18	70	0	122	5	4	2	7	4	5
19 - 50	14	0	954	1	1	0	1	1	1
51+	2	0	470	0	0	0	0	0	0
Spolu	21222	21	2052	1569	1580	950	2519	1125	1251
Scenár 5									
0 -	164	0	20	13	13	8	21	9	8
1 - 5	878	1	106	67	69	41	108	47	49
6 - 14	1753	2	193	123	125	75	198	92	114
15 - 18	759	1	77	48	49	31	79	39	51
19 - 50	7887	8	601	363	375	255	618	367	421
51+	6860	7	296	157	160	142	299	235	180
Spolu	18301	19	1293	771	791	552	1323	789	823
Scenár 6									
0 -	260	0	32	20	21	13	33	14	13
1 - 5	1393	1	167	107	109	64	171	74	77
6 - 14	2782	3	307	194	199	119	313	146	181
15 - 18	1205	1	122	77	78	48	125	62	80
19 - 50	12518	12	954	576	595	405	981	582	669
51+	10888	11	470	250	253	225	475	373	286
Spolu	29046	29	2052	1224	1256	874	2098	1251	1305

Označenie: YLL (the years of life lost) – stratené roky života v dôsledku predčasného úmrtia, YLD (the years lost due to disability) – stratené roky života v dôsledku invalidity, DALY (disability – adjusted life year(s)) – stratené roky zdravého života, *standard* – výpočty pre štandardnú populáciu s očakávanou dĺžkou života podľa West level 26 [169], *agewt* – vekovo-vážené hodnoty a v indexe – stredný vek pre danú vekovú skupinu.

Tabuľka 3.22: Suma celkových (priamych a nepriamych) nákladov ušetrených zabránením vzniku epidémie r. 2025 očkovaním.

Ušetrené náklady	Scenár 5		Scenár 6	
	3% diskontácia	5% diskontácia	3% diskontácia	5% diskontácia
vs. Scenár 1	46 947 181 €	56 902 358 €	75 774 376 €	91 842 377 €
vs. Scenár 2	47 122 735 €	57 115 138 €	75 949 930 €	92 055 157 €

Poznámka: ušetrené náklady pre scenár:

- č. 5 = (prípady + zvyšok zaočkovanej populácie – náklady na očkovanie podľa sc. 1)
- č. 5 = (prípady + zvyšok zaočkovanej populácie – náklady na očkovanie podľa sc. 2)
- č. 6 = (prípady + zvyšok zaočkovanej populácie – náklady na očkovanie podľa sc. 1)
- č. 6 = (prípady + zvyšok zaočkovanej populácie – náklady na očkovanie podľa sc. 2)

Tabuľka 3.23: Ušetrené celkové (priame a nepriame) náklady na 1 prípad osýpok v r. 2025 v scenári 5 a 6, zabránený očkovaním podľa scenára 1 alebo 2.

	Scenár 5		Scenár 6	
	3% diskontácia	5% diskontácia	3% diskontácia	5% diskontácia
vs. Scenár 1	2 445 €	2 963 €	2 533 €	3 070 €
vs. Scenár 2	2 455 €	2 975 €	2 539 €	3 077 €

Poznámka: Scenáre 5 aj 6 predpokladajú okrem nákladov na vzniknuté prípady aj náklady na očkovanie detí v príslušnom veku dávkami MCV1 a MCV2 s predpokladanou 50% zaočkovanosťou. Ako zdravotný výstup sme hodnotili počet prípadov. Záver: vo všetkých porovnaníach je stratégia očkovania nákladovo efektívna.

kollektívnej ochrany, ak by sa v roku 2025 očkovalo podľa Scenára 1 alebo 2, vidíme jednoznačnú nákladovú efektívnosť Scenára 1 a 2 voči scenárom 5 a 6, ktorá sa pohybuje medzi 2500 až 3000 Eur na zabránený prípad (Tab. 3.23).

Z pohľadu celkových vynaložených nákladov na očkovanie v roku 2025 (pozri Tab. 3.15) a výšky priemerných celkových vynaložených nákladov na jeden prípad (pri 3% sadzbe približne 2700 Eur) sa javí, že na to, aby bol Scenár 1 nákladovo efektívny, by musel ročný počet prípadov presahovať počet 1600. Treba si však uvedomiť, že takýto záver nezohľadňuje úžitky, ktoré plynú z prípadov zabránených očkovaním. Prahové hodnoty λ ochoty spoločnosti platiť za jeden získaný QALY sa v roku 2016 pohybovali medzi 21 900 – 31 900 Eur/QALY [91]. Po korekcii 3% diskontnou sadzbou sa bude odhad ceny za jedno získané QALY v roku 2025 pohybovať medzi 28 500 – 41 600 Eur. Čitateľ si ľahko môže overiť, ako sa zmení záver uvedený vyššie, ak vezmeme do úvahy tieto ceny a naše modelové zdravotné výsledky z Tab. 3.20 – 3.21. Alternatívne môže čitateľ aplikovať údaje z Tab. 3.19 na epidemiologické údaje o ročných počtoch prípadov, ktoré sa vyskytovali v období pred zavedením očkovania (Obr. 1.4 a 1.5).

Obecne výšku úžitkov stanovujú výskumníci alebo expertný panel na základe reálnych alebo modelovaných odvrátených prípadov. Výber „správneho“ počtu

zabránených prípadov však z dôvodu komplexnosti problematiky pôsobí výskumníkom problémy. Ako sme už povedali v súvislosti s použitím CEA a ICER pre porovnanie liečby a prevencie, vzniká tu jednak problém s voľbou časového horizontu u programov zameraných na prevenciu a jednak sme v situácii, keď porovnáваме koncepčne odlišne zamerané programy [125]. V rámci programu liečby sa zdravotná starostlivosť začína okamihom vstupu pacienta so symptómami do systému pre potrebu diagnostikovania. Lekár následne aplikuje liečbu a (v zjednodušenom pohľade) systém zdravotného zabezpečenia financuje proces diagnostiky a liečby. Všetky aktivity v rámci programu liečby sú zamerané na jednotlivca (smer od poskytovateľa k príjemcovi). Východiská preventívnych programov a najmä spôsob merania efektu sa od programov liečby zásadným spôsobom líšia. Po prvé, pri prevencii očkovaním vstupuje do programu zdravá osoba. Navyše v programe prevencie je aktívna snaha systému zdravotníckej starostlivosti zachytiť (a investovať) do čo najväčšej skupiny obyvateľov v riziku. Organizačné dôsledky a logistika prevencie očkovania sú preto úplne odlišné od liečebnej starostlivosti. Ak sa dosiahne vysoká miera zaočkovanosti, potom je, z dôvodu efektu kolektívnej ochrany vyvolanej očkovaním, žiaduce merať prínos na úrovni populácie a nie ako súčet individuálnych úžitkov [125]. Nad'alej však pokračujú diskusie, ako správne metodicky postupovať pri hodnotení programov imunizácie. S vysokou zaočkovanosťou populácie sa dlhé obdobie nemusí nič diať (žiadne prípady, žiadne náklady na liečbu), čo môže viesť k chybám v ekonomickom hodnotení, alebo v interpretácii jeho výsledkov. Navyše, pretože sa nič v populácii „nedeje“, častým dôsledkom je tendencia k znižovaniu významu prevencie a potreby pokračovať v programe očkovania v pôvodnom zámere (Scenár 1), čo následne vedie k nižšej miere pokrytia a k zvyšovaniu počtu rizikových jedincov a skupín [125]. Na otázku „koľko QALYs a DALYs ušetríme prevenciou ochorenia“, napríklad očkovaním, zatiaľ teda nemáme jednoznačnú odpoveď.

Posúdenie efektívnosti nákladov v dlhšom časovom horizonte

Analýza efektívnosti vynaložených nákladov na modelovanú epidémiu v roku 2025 ukázala, že efektívnejšia alternatíva v zmysle zabránenia prípadov (Scenár 1 a 2) je súčasne aj lacnejšia, ako vývoj podľa Scenárov 0, 5 a 6, pretože náklady na liečbu prevyšujú náklady na očkovanie. Pre porovnanie nákladov a úžitkov Scenárov 3 a 4 s navrhovanými scenármi vysokej zaočkovanosti by bolo potrebné počítať prírastkový pomer nákladov a efektívnosti ICERs využitím nákladov na liečbu zabránených možných prípadov – v našom prípade sme pomer nepočítali, pretože tieto scenáre generujú v období do 2025 len izolované prípady a obecne nie je jednoznačne stanovená metodika pre hodnotenie prípadov zabránených očkovaním. Táto skutočnosť spôsobuje problémy pri hodnotení nákladov očkovania v časových horizontoch presahujúcich jeden rok. V tejto časti si preto ukážeme, ako sa zmenia výsledky CEA, ak vezmeme desaťročné obdobie, počas ktorého sa „nič nedeje“, a následne vzniknú podmienky na prepuknutie epidémie (Tab. 2.8). Vyčíslili sme celkové a priame náklady na očkovanie počas desiatich rokov do uvažovaného roku 2025 vrátane (Tab. 3.24) a ako navrhovanú stratégiu sme zvolili Scenár 1. V CEA sme ho porovnali so Scenármi 5 a 6 (nízka zaočkovanosť) a s nulovým scenárom (bez očkovania). Pre výpočet INB sme použili prahové hodnoty λ , ktoré sa v roku 2016 pohybovali medzi 21 900 – 31 900 Eur/QALY) [91].

Tabuľka 3.24: Sumy celkových (priamych a nepriamych) a priamych nákladov 10 ročného imuni-začného programu.

Náklady Diskontná sadzba	CELKOVÉ		PRIAME	
	3%	5%	3%	5%
Scenár 1	37 528 652 €	41 942 471 €	16 000 741 €	17 883 357 €
Scenár 2	36 379 816 €	40 658 518 €	15 492 849 €	17 314 001 €
Scenár 3	32 738 140 €	36 481 285 €	13 932 409 €	15 524 749 €
Scenár 4	30 635 635 €	34 238 752 €	13 046 609 €	14 580 211 €
Scenár 5	22 091 816 €	24 463 113 €	9 391 867 €	10 400 337 €
Scenár 6	19 147 272 €	21 399 220 €	8 154 131 €	9 112 632 €

Legenda: cena MCV1+MCV2 pre dolnú hranicu výskytu NÚL. Suma predstavuje súčet celkových nákladov na všetky dávky MCV1 a MCV2, ktoré by boli podané, ak by všetky prípady staršie ako 1 rok boli očkované vo veku podľa súčasného očkovacieho kalendára. Náklady zahŕňajú riešenie nežiaducich účinkov po očkovaní (NÚL), vážených pravdepodobnosťami pre dolnú hranicu ich výskytu (Obr. 3.10). Korekcia nákladov 3% a 5% sadz- bou je viazaná na rok podania dávky. Počty detí v danom veku očkovania sme prevzali z údajov [161].

Tabuľka 3.25: CEA – Náklady a úžitky počas desaťročného obdobia programu očkovania v jednotlivých scenároch.

Scenár	Náklady 3%	Strata QALY 3% = Rozdiel úžitkov	Rozdiel nákladov	ICER	INB	Dominantný
Scenár 1 (navrhovaný)	37 528 652 €	0				
Scenár 0	39 986 873 €	1 121	- 2 458 221 €	n.a.	34 406 721 €	Scenár 1
Scenár 5	49 101 583 €	783	- 11 572 930 €	n.a.	33 888 430 €	Scenár 1
Scenár 6	77 927 735 €	1 241	- 40 399 082 €	n.a.	75 767 582 €	Scenár 1

Výsledky CEA prezentujeme v Tab. 3.25.

CBA – posúdenie účelnosti vynaložených nákladov

Ekonomickú analýzu sme doplnili o analýzu prínosov a nákladov vynaložených na očkovanie v súlade so Scenárom 1 (99% zaočkovanosť) počas desaťročného obdobia. Výsledky sme konceptualizovali ako náklady, ktoré by boli ušetrené vďaka očkovaniu počtu prípadov evidovaných v roku 1970. Tieto ušetrené náklady zahŕňali priame medicínske náklady (v analýze z perspektívy platiteľa zdravotnej starostlivosti), alebo sumu priamych a nepriamych prínosov (v analýze z perspektívy spoločnosti, Obr. 3.12). Pre peňažné vyjadrenie prínosov sme využili dolnú prahovú hodnotu WTP za QALY (podobne ako v CEA) a pre vyčíslenie stratených životov sme vychádzali z odhadu Brunovského a spol. z roku 2009 [18], ktoré sme korigovali 3% diskontnou sadzbou. Alternatívne sme použili diskontovaný údaj autorov práce [74], kde uvádzajú odhad ceny ľudského života na základe vyčíslenia ceny vyhasnutého života na cestách v Slovenskej republike vo výške 332 144 Eur. Autori pre porovnanie uvádzajú ceny ľudského života aj vo vybraných krajinách EÚ, napr. v Česká republika 340 931 Eur, Rakúsko 805 233 Eur (2,4 krát

Tabuľka 3.26: Východiskové predpoklady pre základný prípad CBA pre Scenár 1 aplikovaný počas desať ročného obdobia.

	Bez očkovania (Scenár 0)	S očkovaním (Scenár 1)
Náklady		
Celkové náklady na očkovanie 10 r.	- €	37 528 652 €
Priame náklady na očkovanie 10 r.	- €	16 000 741 €
Benefity		
Počet prípadov	21222	0
Celkové náklady na liečbu	39 982 248 €	- €
Priame náklady na liečbu	27 864 486 €	- €
Stratené QALY	1121	0
WTP za získané QALYs	- €	31 948 500 €
Počet úmrtí	21	0
VLS *	- €	1 118 775 €
VLS celospoločenské **	- €	11 69 200 €

Legenda: * – [18], ** – [74]

Tabuľka 3.27: Výsledky CBA pre Sc. 1 aplikovaný počas desať ročného obdobia.

Ukazovateľ	Bez očkovania (Scenár 0)	S očkovaním (Scenár 1)				
		Benefit				
		Zabránené prípady - perspektíva platiteľa	Zabránené prípady - perspektíva spoločnosti	Zabránené prípady a úmrtia *	Zabránené prípady a úmrtia **	získané QALY
Čistý benefit	- 27 864 486 €	11 863 745 €	23 981 507 €	25 100 282 €	35 850 707 €	55 930 007 €
Čisté náklady	27 864 486 €	- 11 863 745 €	- 23 981 507 €	- 25 100 282 €	- 35 850 707 €	- 55 930 007 €
Benefit/náklady	n.a.	1,74	2,5	2,57	3,24	4,55
Náklady/benefit	n.a.	0,58	0,4	0,39	0,31	0,22

Legenda: * – [18], ** – [74], n.a. – neaplikovateľné.

viac), Nemecko 1 186 839 Eur (3,5 krát viac) a V. Británia 867 891 Eur (2,6 krát viac) v cenových reláciách z roku 2007.

Východiskové predpoklady pre analýzy uvádzame v Tab. 3.26 a výsledky v Tab. 3.27. Z tabuľky výsledkov vyplýva, že na každé euro vynaložené na očkovanie, ušetrí platiteľ zdravotnej starostlivosti v priemere 1,74 Eur (ukazovateľ BCR). Z perspektívy spoločnosti sú ušetrené náklady minimálne 2,5 Eur v závislosti na spôsobe merania prínosov.

Záverom môžeme konštatovať, že pri hodnote WTP korigovanej 3% diskontnou sadzbou môžeme kumulované desaťročné náklady na očkovanie v Scenári 1 považovať za nákladovo efektívne, aj účelne vynaložené. Treba pripomenúť, že ak by sme prínosy zo zabránených prípadov viazali na situáciu z obdobia pred zavedením povinného očkovania, keď sa priemerná incidencia pohybovala okolo 300 – 400 prípadov na 100 000 obyvateľov [60], prevýšil by počet zabránených prípadov za desať rokov číslo 100 000, čo by sa prejavilo na ďalšom zvýšení pomeru účelnosti vynaložených nákladov.

Je zrejmé, že v počiatočnej etape preventívnej intervencie, (čo platí aj pre zavedenie povinného očkovania na osýpky), náklady zvyčajne prevyšujú prínosy, pretože spoločnosť znáša náklady na prevenciu a súčasne náklady na liečbu prípadov. V ďalšom priebehu sa prínosy v zmysle zabránených prípadov infekcie zvyšujú a nákladová efektívnosť výrazne rastie. V našom prípade to dokumentuje monotónny pokles evidovaných prípadov osýpok až na hranicu nulového výskytu (Obr. 1.4 a 1.5), pretože pri výrazne redukovanej proporcii vnímavých v populácii nemal vírus osýpok na svoje šírenie podmienky. Na skutočnosť, že osýpky môžu pretrvať jedine v súvislej populácii, ktorá má minimálne 500 000 ľudí, upozornil už v roku 1966 Black [12]. Ak sa pozrieme bližšie na rozloženie nákladov a výsledkov, tak vidíme, že túto ideálnu, či akceptovateľnú situáciu zabezpečuje Scenár 1 a 2. Naopak situáciu dramatickej zmeny v zmysle opätovného nárastu proporcie vnímavých reprezentujú Scenáre 5 a 6, ktorých výsledky ukazujú, že v prípade poklesu zaočkovanosti a tým aj vzrastu vnímavosti populácie (Tab. 2.7) sa spoločnosť „vracia“ do obdobia zavádzania očkovania. To znamená, že v prípade epidémie by spoločnosť znášala záťaž aj v podobe nákladov na liečbu prípadov osýpok, aj nákladov na imunizáciu (pozri poznámku v Tab. 3.22), ktorá však v tomto prípade už nedokáže na populačnej úrovni dostatočne účinne chrániť aj neočkované osoby (dôsledok zníženia účinku kolektívnej ochrany). O tejto skutočnosti je naďalej potrebné jasným a zrozumiteľným spôsobom informovať širokú verejnosť, k čomu môžu prispieť aj výsledky nášho modelovania a ekonomických analýz.

Závery CEA aj CBA sú totiž jednoznačne v prospech scenárov vysokej zaočkovanosti. Ak by sme mali možnosť v odhadoch sumárnych zdravotných ukazovateľov zohľadniť aj prípady rubeoly a mumpsu, prospech očkovania by sa ešte viac zvýraznil. V súvislosti s možným podhodnotením stratených QALY je potrebné zmieniť sa o prácach autorov Thorringtona a spol. [143, 144], ktorí zisťovali váhu kvality Q pri ochorení na osýpky priamou metódou s využitím nástroja EuroQol EQ-5D-3L. V práci uviedli, že nimi zistená strata 0,019 QALY v dôsledku ochorenia na osýpky (čo je ekvivalentné 6,9 dňom) bola väčšia, než sa pôvodne očakávalo. Pri uvažovanej priemernej dĺžke trvania infekcie 13,8 dňa toto zistenie môžeme interpretovať ako prežitie takmer dvoch týždňov s polovičnou kvalitou života. Pre porovnanie, priemerná strata kvality života pri chrípke je 0,008 QALY (alebo 2,92 QALD v dňoch). Priemerná strata kvality života pri ovčích kiahňach je 0,0027 QALY (0,99 QALD) pre osoby mladšie ako 15 rokov a 0,0038 QALY (1,39 QALD) pre osoby vo veku 15 rokov a staršie. V našej populácii sme kvantifikáciu kvality života pri ochorení a komplikáciách osýpok nemohli dotazníkovým zisťovaním vykonať, tak sme využili alternatívny spôsob ich vyjadrenia vo forme rozdielov medzi invaliditou a plným zdravím [33, 100, 49, 120].

K možnému podhodnoteniu výsledných zdravotných ukazovateľov prevencie prispieva aj nejednotný názor na metodiku započítania zabránených prípadov v situácii vysokej zaočkovanosti populácie, kedy epidémie nevznikajú. Na základe našich výsledkov CEA (Tab. 3.22 a 3.25) a CBA (Tab. 3.27) môžeme predpokladať, že očkovanie proti osýpkam v SR bude nákladovo efektívne a účelné aj pri uvažovaní dlhšieho časového horizontu programu prevencie.

Veľmi dlho boli infekčné choroby najväčšou hrozbou ovplyvňujúcou zdravie jednotlivcov aj celých populácií. V 14. storočí mali katastrofálne následky pre spoločnosť najmä pandémie moru, v 19. storočí cholera a v 20. storočí týfus a španielska chrípka. Rozvoj mikrobiológie v 19. storočí viedol k objaveniu väčšiny baktérií spôsobujúcich bežné ochorenia ako aj prvých vírusov, položil základy imunizácie a zaslúžil sa o čiastočné eliminovanie vonkajších vplyvov spôsobujúcich ochorenia zlepšením hygieny a zavedením zásad antisepsy. V ďalšom období sa objavením antibiotík podarilo ovplyvniť liečbu a vývoj očkovacích látok umožnil realizovať účinnú prevenciu niektorých prenosných nákaz. Napriek tomu infekcie stále predstavujú veľkú hrozbu pre naše zdravie. Epidemiologickú situáciu vo výskyte detských ochorení, v boji s ktorými má nezastupiteľnú účasť preventívne očkovanie, významne ovplyvnil NIP SR. V poslednom období zaznamenávame v rámci tohto programu určité zmeny, ktoré by mohli významnejšie ovplyvniť aj výskyt niektorých prenosných ochorení. V predkladanej publikácii sme sa snažili multidisciplinárne objektivizovať súčasný stav vo výskyte osýpok na Slovensku. Naše výsledky poukázali na súčasné zmeny v zaočkovanosti detskej populácie a adolescentov na okresnej úrovni. V ročníkoch narodenia 2011 až 2014 sme zaznamenali 40,5 až 48,1% (32-38) okresov so zaočkovanosťou pod 95,0%. Pričom môžeme už v tomto období očakávať imunitné diery v niektorých komunitách (napr. niektorých osadách Prešovského a Košického krajov). Z tohto hľadiska je najviac výpovedná zaočkovanosť MCV2 na úrovni okresu Spišská Nová Ves v kohortách narodenia 2002 až 2004 (od 87,3 do 91,4%).

Na predikciu vzniku a šírenia infekčných ochorení sme použili kompartmentové modely. Okrem základného homogénneho deterministického SIR modelu sme predstavili dve ďalšie rozšírenia – vekovo špecifický a priestorovo heterogénny model. Matematické modely boli použité na analýzu šírenia osýpok na Slovensku. Špecifikácia modelov si vynútila vypracovanie odhadu počtu vnímavých na osýpky, nakoľko stav vnímavosti populácie bol na Slovensku naposledy empiricky zistený v roku 2002. Pre účely numerickej analýzy sme navrhli 6 scenárov, ktoré zohľadňujú nielen možný vývoj budúcej zaočkovanosti, ale aj ubúdanie imunity. Predstavené matematické modely nám umožnili analyzovať možné šírenie osýpok na Slovensku pri rôznych predpokladoch. Podľa očakávania, numerická analýza potvrdila funkčnosť kolektívnej ochrany. Na druhej strane, mo-

dely predpovedajú enormne vysoký nárast očakávaných prípadov už pri malom poklese odolnosti populácie pod hranicu kolektívnej ochrany. Výsledky numerických experimentov ďalej demonštrujú schopnosti a nedostatky teoretických epidemiologických modelov predikovať šírenie infekčného ochorenia preventabilného očkovaním. Odhad celkového počtu prípadov v prípade výskytu importovaného ochorenia je komplexným problémom. Je podmienený nielen výberom modelu, ale predovšetkým kvalitou vstupných parametrov (informácie o počiatočnom stave vnímavosti, sociálne zvyklosti stretávania sa a pod.) a spôsobom zohľadnenia dodatočných opatrení prijatých a zavedených do praxe v prípade výskytu epidémie.

Finančné náklady v zmysle celkových a priamych nákladov na liečbu jedného nekomplikovaného a komplikovaného prípadu k roku 2015 (od 966,34 Eur do 3647,60 Eur v závislosti na type finančnej položky, zdravotného stavu a veku postihnutej osoby) boli ďalej spolu s výsledkami matematického modelovania použité na hodnotenie zdravotných výstupov s ekonomickým a sociálnym dopadom na spoločnosť. Analýza efektívnosti vynaložených nákladov na modelovanú epidémiu v roku 2025 ukázala, že stratégia udržania vysokej zaočkovanosti detí povinným očkovaním je efektívnejšou alternatívou nielen v zmysle zabránenia prípadov, invalidity a získania rokov kvalitného života, ale aj v zmysle ušetrených nákladov. Výsledky modelovania tiež ukázali, že v podmienkach zachovania zaočkovanosti na úrovni 99-95%, keď epidémie nevznikajú, ostáva stratégia očkovania nákladovo efektívna a užitočná aj pre dlhší časový horizont investícií do imunizácie, ak sa súčasne zohľadnia náklady na liečbu zabránených modelovaných alebo historických prípadov. V tomto kontexte sme upozornili na problémy spojené s porovnávaním liečebných programov s preventívnymi, ako aj na absenciu metodického postupovania pre hodnotenie prípadov zabránených očkovaním. Ekonomickú analýzu sme doplnili o analýzu účelnosti vynaložených nákladov na očkovanie v súlade so scenárom vysokej zaočkovanosti. Z našich analýz vyplýva, že pri prahových hodnotách výšky ochoty spoločnosti platiť za získaný rok kvalitného života v podmienkach SR, pri korekcii 3% diskontnou sadzbou rovných 28 500 – 41 600 Eur/QALY, môžeme náklady na očkovanie v desaťročnom časovom horizonte do roku prepuknutia modelovanej epidémie považovať za nákladovo efektívne, aj účelne vynaložené. Pri dolnom odhade BCR, na každé jedno euro vynaložené na očkovanie ušetrí platiteľ zdravotnej starostlivosti v priemere 1,74 Eur. Z perspektívy spoločnosti sú ušetrené náklady minimálne 2,50 Eur v závislosti na spôsobe merania prínosov. Naše výsledky z CEA a CBA ukazujú, že voľba stratégie vedúcej k udržaniu vysokej zaočkovanosti prináša jednoznačný prospech pre jednotlivca, aj pre spoločnosť, a že stratégia očkovania proti osýpkam zostáva nákladovo efektívna a účelná aj pri uvažovaní desaťročného časového horizontu programu prevencie.

Pridanou hodnotou práce je spojenie a prezentácia epidemiologických a matematických výsledkov. Práca poskytuje súhrnný zdroj informácií o biomatematickom modelovaní šírenia infekčných ochorení a ekonomickom vyhodnocovaní nákladov a prínosov očkovania na Slovensku. Osobitná pozornosť je venovaná závažnému a v súčasnosti podceňovanému ochoreniu - osýpkam. Výsledné porovnania prínosov a nákladov na prípady z matematických modelov v rôznych scenároch zaočkovanosti a na prípady registrované v období pred zavedením očkovania demonštrujú spoločenskú prospešnosť udržania vysokej zaočkovanosti.

Literatúra

- [1] Alexander, M. E., Moghadas, S. M., Röst, G., Wu, J. A delay differential model for pandemic influenza with antiviral treatment. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2008, 70(2):382–397.
- [2] Annual report of the activities of the regional public health authorities in the Slovak Republic, Bratislava: Public Health Authority of the Slovak Republic, 2012. Dostupné na (25.4.2015): www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=category&id=25&Itemid=34
- [3] Aston, R. Promoting the use of vaccines in primary care. *Vaccines: Children and Practice*, 2001, 4:30–33.
- [4] Bakoss, P. *Epidemiology*, Bratislava: Univerzita Komenského Bratislava; 2005 (In Slovak).
- [5] Banz, K., Wagenpfeil, S., Neiss, A., Hammerschmidt, T., Wutzler, P. The burden of varicella in Germany. *European J Health Econ*, 2004, 5:46–53.
- [6] Barker, D. J. P., Rose, G. *Epidemiology in medical Practice*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1990, 147–155.
- [7] Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T. *Basic Epidemiology*, WHO, Geneva, 1993, 133–143.
- [8] Běláčková, V. Využití a konstrukce indikátoru QALYs v oblasti závislostí. Praha; (Zverejnené Úradom vlády Českej republiky) 2008, 73 s.
- [9] Beran, J., Havlík, J., Vonka, V. *Očkování minulost, přítomnost, budoucnost*. Praha: Galén, 2005, 348 s.
- [10] Bilcke, J., Van Hoek, A. J., Beutels, P. Childhood varicella-zoster virus vaccination in Belgium. Cost-effective only in the long run or without exogenous boosting? *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9:812–822.

- [11] Bílková Franková, H., Kloudová, A., Zelená, H. et al. Víceúčelový sérologický přehled (spalničky, příušnice, petruše, virová hepatitida B) SP 2013, ČR: Závěrečná zpráva, příloha č.1. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie, SZÚ, 2014; 23:1–152.
- [12] Black, F. L. Measles endemicity in insular populations: Critical community size and its evolutionary implication, *Journal of Theoretical Biology*, 1966, 11:207–211.
- [13] Bowman, C. S., Arino, J., Moghadas, S. M. Evaluation of vaccination strategies during pandemic outbreaks. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2011, 8(1):113–122.
- [14] Brisson, M., Edmunds, W. J., Gay, N. J., Law, B., De Serres, G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus, *Epidemiol Infect*, 2000 Dec, 125(3):651–69.
- [15] Brisson, M., Edmunds, W. J., Law, B., et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom, *Epidemiology and Infection*, 2001, 127(2):305–314.
- [16] Brisson, M., Edmunds, W. J. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis, *Arch Dis Child*, 2003 Oct, 88(10):862-9.
- [17] Brunovský, P., Kilianová, S. Očkovanie versus spomaľovanie šírenia nákazy: prípad chrípky, *Aktuálne problémy verejného zdravotníctva vo výskume a praxi II*, Martin 2015, Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine, ISBN 978-80-971836-6-0
- [18] Brunovský P., Ševčovič D., Somorčík J., Hroncová D., Pospíšilová K. Socio-economic Impacts of Pandemic Influenza Mitigation Scenarios in Slovakia. *Ekonomický časopis*, 2009, 57(2): 163–178.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book*, 13th Edition. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015, 209–230.
- [20] Coleman, M. S. et al. Cost Analysis of Measles in Refugees Arriving at Los Angeles International Airport from Malaysia. *Hum Vaccines Immunotherapeutics*, 2017, 13(5):1084–1090.
- [21] Coleman, M. S. et al. Direct costs of a single case of refugee-imported measles in Kentucky. *Vaccine*, 2012, 30:317–321.
- [22] Coudeville, L., Brunot, A., Szucs, T. D., Dervaux, B. The Economic Value of Childhood Varicella Vaccination in France and Germany. *Value Health*, 2005, 8:209–222.
- [23] Coughlin, M. M., Beck, A. S., Bankamp, B., Rota, P. A. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies. *Viruses*, 2017; 9, 11, doi:10.3390/v9010011, 17 s.

- [24] Davidkin, I., Jokinen, S., Broman, M. et al. Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up. *J Infect Dis*, 2008, 197(7):950–6.
- [25] Devleeschauwer, B., Havelaar, A. H., Maertens de Noordhout, C., Hagensma, J. A., Praet, N., Dorny, P., Duchateau, L., Torgerson, P. R., Van Oyen, H., Speybroeck, N. Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease. *Int J Public Health*, 2014, 59(3):565–9.
- [26] Devleeschauwer, B., Havelaar, A. H., Maertens de Noordhout, C., Hagensma, J. A., Praet, N., Dorny, P., Duchateau, L., Torgerson, P. R., Van Oyen, H., Speybroeck, N. DALY calculation in practice: a stepwise approach. *Int J Public Health*, 2014.
- [27] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. *Mathematical epidemiology of Infectious Diseases: Model building, analysis and Interpretation*. Chichester: John Wiley, 2008.
- [28] Dine, M. S., Hutchins, S. S., Thomas, A., et al. Persistence of Vaccine-Induced Antibody to Measles 26 – 33 Years after Vaccination. *J Infect Dis*. 2004; 189 Suppl 1:S123-30.
- [29] Donev, D., Zaletel-Kragelj, L., Bjegović, V., Burazeri, G. Measuring the Burden of Disease: Disability Adjusted Life Years (DALY). In: *Methods and tools in public health. A Handbook for teachers, researchers and health professionals*. Editors: L. Zaletel-Kragelj and J. Božikov. Hans Jacobs Publishing Company, Lage, Germany, 2010, 713–748. ISBN 978-3-89918-176-0
- [30] Doyle, A., Bonmarin, I., Lévy-Bruhl, D., Le Strat, Y., Desenclos, J. C. Influenza pandemic preparedness in France: Modelling the impact of interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2006, 60:399–404.
- [31] Dražan, D. Varicella, *Pediatric Praxi.*, 2007, 8(6):374–378.
- [32] Dražan, D. Varicella, *Pediatric pre prax*, 2008, 2:101–103.
- [33] Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., Stoddart, G. L. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd Ed. New York, Oxford University Press; 2005, 379 s.
- [34] Duclos, P., Ward, B. J. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf*, 1998, 19:435–454.
- [35] ECDC, Toolkit - Application to calculate DALYs, *diseaseReports*, Measles. Dostupné na (5.10.2016): ecdc.europa.eu/en/healthtopics/burden_of_communicable_diseases/Pages/Tool.aspx
- [36] *Epidemiological Information System (EPIS)* [Internet]. Bratislava: Public Health Authority of the Slovak Republic, 2015. Dostupné na: (25.4.2015) www.epis.sk/?lang=sk-SK

- [37] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine Schedule. 2017. Dostupné na: vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx
- [38] EUVAC.NET. Varicella surveillance report 2000-2007. Dostupné na: (13.8.2014) ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella_report_2000_2007_euvacnet.pdf
- [39] Fekete, I. Náhrada nemajetkovej ujmy a povinné zmluvné poistenie vo svetle rozsudku Súdneho dvora EÚ vo veci Haasová. *Poisťovníctvo*, 2014, 22(9):11–15.
- [40] Ferson, M. J., Shen, W. L., Stark, A. Direct and indirect costs of chickenpox in young children. *J Paediatr Child Health*, 1998, 34:8–21.
- [41] Filia, A. et al. Health burden and economic impact of measles-related hospitalizations in Italy in 2002 – 2003. *BMC Public Health*, 2007, 7:169.
- [42] Fornaro, P. et al. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. *Ped Inf Dis J*, 1999, 18:414–419.
- [43] Francis, D. P. The Publics Health Unprotected. Reversing a Decade of Underutilization of Hepatitis B Vaccine. *JAMA*, 1995, 274:1242–1243.
- [44] Fraser, Ch., Riley, S., Anderson, R. M., Ferguson, N. M. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United states of America*, 2004, 101(16):6146–6151.
- [45] Fox-Rushby, J. A., Hanson K. Calculating and presenting disability adjusted life years (DALYs) in cost-effectiveness analysis. *Health Policy Plan*. 2001, 16(3):326–31.
- [46] Germann, T. C., Kadau, K., Longini, I. M. Jr., Macken, C. A. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United states of America*, 2006, 103(15):5935–5940.
- [47] Ghebrehewet, S., Thorrington, D., Farmer, S., Kearney, D., Blissett, D., McLeod, H., Keenan, A. The economic cost of measles: Healthcare, public health and societal costs of the 2012 – 13 outbreak in Merseyside, UK. *Vaccine*, 2016, 34:1823–1831.
- [48] Glass, K., Grenfell, B. T. Antibody dynamics in childhood diseases: waning and boosting of immunity and the impact of vaccination. *J Theor Biol*, 2003 Mar 7;221(1):121–31.
- [49] Global Health Estimates Technical Paper WHO/ HIS/ IER/ GHE/ 2017. 1 - aktualizácia „WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2015“ (publikované: WHO Department of Health Statistics and Information Systems, in the Health Systems and Innovation Cluster of the World Health Organization, Geneva, January 2017).
- [50] Gold, M. R. et al. *Cost-Effectiveness in health and Medicine*. New York, NY: Oxford University Press, 1996, 425 s. ISBN 0-19-510824-8.

- [51] Greenhalgh, D., Sfikas, N. Mathematical modelling of UK rubella vaccination programs. *Journal of Medical Informatics & Technologies*, 2002, 3:MI3–11.
- [52] Greenhalgh, D., Sfikas, N. Vaccination programs against mumps in the United Kingdom. *Journal of Medical Informatics & Technologies*, 2003, 5.
- [53] Guris, D., Jumaan, A. O., Mascola, L., Watson, B. N., Zhang, J. X., Chaves, S. S., et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites - United States, 1995-2005, *J Infect Dis.* 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S71–75.
- [54] Haagsma, J., Polinder, S., Cassini, A., Colzani, E., Havelaar, A. H. Review of disability weight studies: comparison of methodological choices and values *Population Health Metrics* 2014, 12–20, Dostupné na: www.pophealthmetrics.com/content/12/1/20
- [55] Halloran, E. M., Cochi, S. L., Lieu, T. A., Wharton, M., Fehrs, L. Theoretical Epidemiologic and Morbidity Effects of Routine Varicella Immunization of Preschool Children in the United States, *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140(2): 81–104.
- [56] Haverkate, M., et al. On behalf of the VENICE project gatekeepers and contact points. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill*, 2012, 17, pii=20183, 6 s.
- [57] Hayes, C. E. Prevention of Influenza. *American College of Nurse-Midwives*, Issued by Elsevier Inc., May/June 2008, 53(3).
- [58] Health statistics and information systems. The WHO Global Health Estimates (GHE). Dostupné na: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
- [59] Hendl, J. a kol. *Statistika v aplikáciach*. Praha, Portál, 2014, 456 s. ISBN978-80-262-0700-9.
- [60] Hudečková, H., Straka, Š., Avdičová M., Rusňáková, Š. Zdravotná a epidemiologická návratnosť povinného pravidelného očkovania v Slovenskej republike. IV. Morbilli, rubeola, parotitis. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2001, 50(1):31–35.
- [61] Hudečková, H. *Praktická vakcinológia nielen pre medikov*. Žilina: Lajka, 2009.
- [62] Hudečková, H., Straka, Š., Rusňáková, Š. Epidemiological features and economic evaluation of a potential chickenpox vaccination strategy in Slovak Republic, *Central European J Public Health*. 2000, 8(4):227–228.
- [63] Hudečková, H., Švihrová, V. *Očkovanie*. Martin: Osveta, 2013, 221 s. ISBN 978-80-8063-396-7

- [64] Hull, R. D., et al. Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin vs Warfarin for Prophylaxis of Deep vein Thrombosis After Hip or Knee Implantation. An Economic Perspective. *Arch Intern Med*, 1997, 157:298–303.
- [65] Hull, R. D., et al. Treatment of proximal Vein Thrombosis with Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin vs Intravenous Heparin. An Economic Perspective. *Arch Intern Med*, 1997, 157:189–294.
- [66] Chen, R., Orenstein, W. A. Epidemiologic Methods in Immunisation Programs. *Epidemiol Rev*, 1996, 18:99–113.
- [67] Chladná, Z., Moltchanova, E. Incentive to vaccinate: a synthesis of two approaches, *Acta Math. Univ. Comenianae*. 2015; 84(2): 283–296
- [68] Chowell, G., Viboud, C., Wang, X., Bertozzi, S. M., Miller, M. A. Adaptive vaccination strategies to mitigate pandemic influenza: Mexico as a case study. *PLoS ONE* 4 (12), 2009, art. no. e8164.
- [69] Jakušová, L., Kvaššayová, M. Vírus varicela zoster. *Pediatrics (Bratisl.)*, 2007, 2:251–258.
- [70] Janovská K., Komárek L., Kříž J., Rážová J., Wasserbauer S. Podpora zdraví, prevence zdravotních rizik a nemocí. Praha, 2013. Dostupné na internete: www.khshk.cz/e-learning/kurs6/index.html
- [71] Jodar, L. et al. Ensuring vaccine safety in immunisation programmes – a WHO perspective. *Vaccine*, 2001, 19:1594–1605.
- [72] Jones, J. H. Notes on R_0 , Department of Anthropological Sciences, Stanford University, Stanford, 2007. Dostupné na: web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf
- [73] Keeling, M. J., Rohani P. Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton University Press, 2008.
- [74] Kelíšek A., Strelcová S. Možné prístupy k stanoveniu hodnoty ľudského života. 20. medzinárodná vedecká konferencia, Riešenie krízových situácií v špecifickom prostredí. 20. - 21. máj 2015, Fakulta bezpečnostného inžinierstva ŽU, Žilina, 239–245. ISBN 978-80-554-1024-1
- [75] Kelly, W. N. Vaccine Safety and the Pharmacist. *Medscape Pharmacists*, 2002, 3:1–7. Dostupné na: www.medscape.com/viewarticle/420688_5
- [76] Kermack, W. O., McKendrick, A. G. Contribution to the mathematical theory of epidemics-I. *Proc. Of the Royal Society* 115A, 1927, 700–721.
- [77] Kleskeň, P. Vybrané problémy teórie ekonomického hodnotenia zdravotníckych činností. *Med Monit*, 1998, 4:16–22.
- [78] Knipf, D. H., Röst, G. Modelling the strategies for age specific vaccination scheduling during influenza pandemic outbreaks. *Mathematical Biosciences and Engineering* 8, Issue 1, January 2011, 123–139.

- [79] Kontio, M., Jokinen, S., Paunio, M., et al. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. *J Infect Dis.* 2012; 206(10):1542–8.
- [80] Kremer, J. R., Schneider, F., Muller, C. P. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees—a longitudinal study. *Vaccine.* 2006; 24(14):2594–601.
- [81] Kučmínová, E., SIR model heterogénnej populácie, Bakalárska práca, Univerzita Komenského, Bratislava, 2015.
- [82] Law, B., et al. Cost of chickenpox in Canada: part I. Cost of uncomplicated cases. *Pediatrics*, 1999, 104:1–6.
- [83] LeBaron, C. W., Beeler, J., Sullivan, B. J., et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(3):294–301.
- [84] Lee, M. S., Nokes, D. J. Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(7): 615–624.
- [85] Leese, J. Choosing between Competing Health Priorities. A Government Payer perspective. *Pharmaco Economics*, 1996, 9:4–7.
- [86] Leuridan, E., Hens, N., Hutse, V., et al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ* 2010; 340:c1626.
- [87] Levy, E. French Economic Evaluations of Influenza and Influenza Vaccination. *Pharmaco Economics*, 1996, 9:62–66.
- [88] Malobická, E., Hudečková, H. Varicela. *Pediatrics*, 2014, 9(6):303–305.
- [89] Masaryk, R. Rozhodovanie a usudzovanie V. Sociálne vplyvy v rozhodovaní. Ústav experimentálnej psychológie SAV, Bratislava, 2013, 205. ISBN 978-80-88910-46-6
- [90] McKendrick, A. G. Applications of mathematics to medical problems. *Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society*, 1926, 44:98–130.
- [91] Metodická pomôcka k vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 423/2011 Z. z., ktorou sa ustanovujú podrobnosti o medicínsko-ekonomickom rozbere zdravotníckej pomôcky pre vykonávanie medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky. Dostupné: www.health.gov.sk/?medicinsko-ekonomicky-rozbor-zp1
- [92] Migrácia za prácou. Dostupné na: (6.12.2015): www.infostat.sk/vdc/pdf/pracovne_migracie.pdf
- [93] Miller T. R. Variations between Countries in Values of Statistical Life. *Journal of Transport Economics and Policy*, 2008, 34(2):169–188.
- [94] Mishra, S., Fisman, D. N., Boily, M. C. The ABC of terms used in mathematical models of infectious diseases, *J. Epidemiol Community Health.* 2011; 65:87–94.

- [95] McKendrick, A. Applications of Mathematics to Medical Problems. Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society, 1925, 44:98–130.
- [96] Moghadas, S. M., Bowman, C. S., Röst, G., Fisman, D. N., Wu, J. Post-exposure prophylaxis during pandemic outbreaks. BMC Medicine 7, 2 December 2009, art. no. 73.
- [97] Mossong, J., Hens, N., Jit, M., Beutels, P., Auranen, K., Mikolajczyk, R., Heijne, J. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. PLoS Med, 2008, 5(3), e74.
- [98] Mossong, J., O'Callaghan, C. J., Ratman, S. Modelling antibody response to measles vaccine and subsequent waning of immunity in a low exposure population. Vaccine, 2000; 19(4-5):523-9.
- [99] Moss, W. J., Griffin, D. E. Measles. Lancet, 2012; 379:153–164.
- [100] Murray, C. J. L, Lopez, A. D., editors. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. 1. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996. ISBN 0-9655466-0-8
- [101] Murray, C. J. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability adjusted life years. Bull World Health Organ. 1994; 72:429-445. Dostupné na internete: www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=8062401.
- [102] Nardone, A., de Ory, F., Carton, M., Cohen, D., van Damme, B., Davidkin, I. et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region, Vaccine, 2007 Nov 7, 25(45):7866–72
- [103] Nokes, D. J., Anderson, K. M. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunisation programmes. Epidem inf, 1988, 101:1–20.
- [104] Nord, E. The person trade-off approach to valuing health care programs. Medical Decision Making, 1995, 15:201–208.
- [105] Orgonášová, M., Palát, M. Medzinárodná klasifikácia funkčnej schopnosti, dizability a zdravia – príručka. Bratislava, 2004, 1–41. Podľa: Medzinárodná klasifikácia funkčnej schopnosti, dizability a zdravia – MKF, slovenský preklad anglickej verzie dokumentu SZO, AOZPO SR, 2003.
- [106] Plans, P., Ory, F., Campins, M., et al. Prevalence of anti-rubella, anti-measles and anti-mumps IgG antibodies in neonates and pregnant women in Catalonia (Spain) in 2013: susceptibility to measles increased from 2003 to 2013. European J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34:1161–1171.
- [107] Pliskin, J. S., Shepard, D. S., Weinstein, M. C. Utility Functions for Life Years and Health Status. Operations Research, 1980, 28(1):206-224.
- [108] Plotkin, S. A., Orenstein, W., Offit, P. A. Vaccines, 6th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.

- [109] Plotkin, S. A. Vaccination in the 21st Century. *J Infect Dis*, 1993, 168:1–8.
- [110] Počet obyvateľov na Slovensku. Dostupné na: (28.3.2016): www7.statistics.sk/wps/wcm/connect/5db07c01-f456-4312-942f-564973bdea4d/Republika_2014.pdf?MOD=AJPERES
- [111] Počet obyvateľov v krajoch Slovenska. Dostupné na: (28.3.2016): www7.statistics.sk/wps/wcm/connect/10c886cb-b341-436c-81bd-3ae2342ae8dc/Kraje_2014.pdf?MOD=AJPERES
- [112] Postma, M. J., et al. Economic Evaluation of Influenza Vaccination. *Pharmacoeconomics*, 1999, 16(S1):33–40.
- [113] Rascati, K. L. *Essentials of Pharmacoeconomics*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 1–293.
- [114] Robberstad, B. QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting? *Norsk Epidemiologi*, 2005, 15(2):183–191.
- [115] Robinson, R. *Economic Evaluation and Health Care. Cost-Benefit Analysis*. *BMJ*, 1993, 307:924–926.
- [116] Robinson, R. *Economic Evaluation and Health Care. What Does It Mean?* *BMJ*, 1993, 307:670–673.
- [117] Rosivalová, A., Rosival, L. Prostredie, zdravie a udržateľný rozvoj z hľadiska uplatnenia ekonomických nástrojov. *Lek Obz*, 1997, 46:107–109.
- [118] Rovný, I., Mikas, J., Hudecová, H., Némethová, D. *Význam očkovania - Choroby, ktorým môžeme vďaka očkovaníu predchádzať*. Bratislava; 2016, 25 s. ISBN 978-80-7159-226-6
- [119] Russel, L. B., et al. The Role of Cost-Effectiveness Analysis in health and Medicine. *JAMA*, 1996, 276:1172–1177.
- [120] Sassi, F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan*, 2006, 21(5):402–408.
- [121] Seward, J. F., Marin, M. *Varicella Disease Burden and Varicella Vaccines*. WHO SAGE Meeting, April 2, 2014. Dostupné na: www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_SAGE_April_VZV_Seward_Varicella.pdf?ua=1.
- [122] Siegel, J. E. et al. Recommendations for Reporting Cost-Effectiveness Analysis. *JAMA*, 1996, 276:1339–1341.
- [123] Sociálna poisťovňa. Nemocenské poistenie. Štatistiky, 2014. Dostupné na: www.socpoist.sk/priemerne-vysky-nemocenskych-davok-1pripad/1622s
- [124] SPC Priorix. Summary of product characteristics, labelling and package leaflet. European Medicines Agency. Annex II. 19/06/2012. Dostupné na: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Priorix/human_referral_000302.jsp

- [125] Standaert, B. Exploring new ways of measuring the economic value of vaccination with an application to the prevention of rotaviral disease. Chapter 6, Limits to our knowledge. University of Groningen. Groningen. 2015, 208–219.
- [126] Štatistický úrad Slovenskej republiky - Demografické údaje. Dostupné na: (3.2.2016): slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/
- [127] Štatistický úrad SR. Databáza DATAcube [online]. [cit. 2016-02-14]. Dostupné: datacube.statistics.sk/TM1WebSK/
- [128] Štatistický úrad SR. Dostupné na internete: www.statistics.sk/pls/elisw/utlData.htmlBodyWin?uic=61
- [129] Štatistický úrad SR. Ukazovatele ekonomického vývoja SR. Hrubý domáci produkt. Jún 2014. Dostupné na: portal.statistics.sk/showdoc.do?docid=172.
- [130] Štatistický úrad SR. Ukazovatele ekonomického vývoja SR. Hrubý domáci produkt. Priemerná mesačná mzda. 2014. Dostupné na: portal.statistics.sk/showdoc.do?docid=172
- [131] Štatistický úrad SR. Mzdy. Dostupné na: www.statistics.sk/pls/elisw/metainfo.explorer?obj=40&cmd=go&s=1002&sso=2&so=15
- [132] Štatistický úrad SR. Spotrebiteľské ceny. Júl 2017. Dostupné na: slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/macroeconomic/prices/indicators!/ut/p/z1/
- [133] Strelbel, P. et al. Population-based incidence of pertussis among adolescent and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis*, 2001, 183:1353–1359.
- [134] Strešková, B. Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska, Bakalárska práca, Univerzita Komenského, Bratislava, 2016.
- [135] Sund, B. Economic evaluation, value of life, stated preference methodology and determinantsof risk. Örebro University 2010, 48 s. ISBN 978-91-7668-775-8.
- [136] Švihrová, V., Hudečková, H., Rusňáková, Š. Varicella ako sociálno-ekonomický problém. *Zdravotnícke štúdie*, 2009, 2:19–22.
- [137] Švihrová, V., Waczulíková, I., Hudečková, H. Nekomplikovaný priebeh osýpok – odhad nákladov na jeden prípad. V: *Aktuálne problémy verejného zdravotníctva vo výskume a praxi III*. JLFUK Martin, 2017, 270–276.
- [138] Szilágyiová, M., Šimeková, K. *Infektológia pre prax*. Bratislava: Herba, 2010, 292 s.
- [139] Takahashi, K., Ohkusa, Y., Kim, J.-Y. The economic disease burden of measles in Japan and a benefit cost analysis of vaccination, a retrospective study. *BMC Health Services Research*, 2011, 11:254.

- [140] Task Force on principles for Economic analysis of health care technology. Economic Analysis of health care Technology. A Report on principles. *Am Int Med*, 1995, 122:61–70.
- [141] Teutsch, S. M. A Framework for Assessing the Effectiveness of Disease and Injury Prevention. *MMWR*, 1992, 41(RR-3):1–12.
- [142] The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization 2008, 160 s. ISBN 978-92-4-156371-0
- [143] Thorrington, D., Ramsay, M., van Hoek, A. J., Edmunds, W. J., Vivancos, R., Bukasa, A., Eames, K. The Effect of Measles on Health-Related Quality of Life: A Patient-Based Survey. *PLoS ONE*, 2014, 9(9):1–9.
- [144] Thorrington, D., Eames, K., Ramsay, M. Edmunds, W. J., van Hoek, A. J., Vivancos R. The effect of measles on health-related quality of life: a population-based prospective study, *The Lancet*, 2013, 382(S3):S12.
- [145] Tolley, K. Health Promotion: How to Measure Cost-Effectiveness. Health Education Authority. London WC1H 9TX, 84 s. ISBN 1-85448-453-2.
- [146] Toronto Public Health. Toronto Unvaccinated: The impact of Vaccination on the City's Health. Technical Report. January 2013, 74 s.
- [147] Trotter, C. : Meningitis Outbreak Response intervention threshold in sub-Saharan Africa, Report for the WHO Meningitis Guideline Revision, 2014. Dostupné na: (4.5.2016): www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/PICO1_report_1may14.pdf
- [148] Tuckwell, H. C., Williams, R. J. Some properties of a simple stochastic epidemic model of SIR type. *Mathematical biosciences*, 2007, 208(1):76–97.
- [149] ÚDZS SR. Vestník č.9/2013: Správa o stave vykonávania verejného zdravotného poistenia za rok 2012. Bratislava: ÚDZS, 2013, 65 s.
- [150] United Nations (UN). UN Millennium Project. Investing in Development: A Practical Plan to Achieve the Millennium Development Goals. New York. 2005, 356 s. ISBN: 1-84407-217-7.
- [151] Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky. Výročná správa ÚVZ SR za rok 2005. Bratislava, 2006. Dostupné na (14.2.2016) www.uvzsr.sk/docs/vs/vyroczna_sprava_uvz_sr_2005.pdf
- [152] Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky. Výročné správy. Dostupné na (14.2.2016): www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=25&Itemid=34
- [153] Úrad verejného zdravotníctva SR. Databáza EPIS.
- [154] Úrad verejného zdravotníctva SR. Vyhodnotenia administratívnej kontroly očkovania v SR, roky 2014, 2015, 2016. Dostupné na: www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=2217&Itemid=117

- [155] Úrad verejného zdravotníctva SR. Vyhodnotenia administratívnych kontrol očkovania v SR, roky 2003–2016.
- [156] Urbančíková, I. Možnosti očkovania proti ovčím kiahňam. *Pediatrics (Bratisl.)*, 2010, 5:263-268.
- [157] Vaccines, Immunisation and Biologicals: Pertussis. WHO, Geneva, 1999. Dostupné na: www.who.int/immunization/diseases/en/
- [158] Vally, H., Dowsw, G. K., Eastwood, K., Cameron, S. An outbreak of chickenpox at a child care centre in Western Australia. Costs to the community and implications for vaccination policy. *Aust N Z J Public health*, 2007, 31:113–119.
- [159] Van Damme, P. Managing the public perception of vaccination risk. *Vaccines: Children and Practice*, 2001, 4:26–27.
- [160] Vynnycky, E., White, R. G. An introduction to infectious disease modelling. Oxford University Press, 2010.
- [161] Výskumné demografické centrum INFOSTAT Bratislava, Demografické údaje. Dostupné na: www.infostat.sk/vdc/sk/index.php?option=com_content&view=article&id=17&Itemid=18
- [162] Wallinga, J., Teunis P., Kretzschmar, M. Using Data on Social Contacts to Estimate Age-specific Transmission Parameters for Respiratory-spread Infectious Agents, *American Journal of Epidemiology*, 164(10), 2006, 936–944.
- [163] Weinstein, M. C. et al. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*, 1996, 276:1253–1258.
- [164] Wendorf, K. A., Kay, M., Ortega-Sanchez, I. R., Munn, N. M., Duchin, J. Cost of Measles Containment in an Ambulatory Pediatric Clinic. *Ped Inf Dis J*, 2015, 34(6):589–593.
- [165] WHO. Varicella and Herpes Zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Weekly Epidemiological Record*, 2014, 25:265–288.
- [166] Wichmann, O. et al. Further efforts needed to achieve measles elimination in Germany: results of an outbreak investigation. *Bull World Health Organ* 2009, 87:108–115.
- [167] Willems, J. S., Sanders, C. R. Cost-Effectiveness and Cost-Benefit Analysis of Vaccines. *J Infect Dis*, 1981, 144:486–493.
- [168] World Health Organization, Global Program on Evidence for Health Policy. National burden of disease studies: a practical guide. Geneva: World Health Organization; 2001. Dostupné na internete: www.who.int/healthinfo/nationalburdenofdiseasemanual.pdf
- [169] World Health Organization. National tools. National burden of disease supplementary files. Standard life table. Dostupné na internete: www.who.int/healthinfo/bodreferencestandardlifetable.xls

- [170] World Health Organization (WHO). Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. Geneva: WHO Press, 2012, 44 s. ISBN 978-92-4-150339-6.
- [171] World Health Organization (WHO). Health Topics: Measles. 2017. Dostupné na: www.who.int/topics/measles/en/
- [172] World Health Organization (WHO). Progress towards regional measles elimination – worldwide, 2000-2015. Weekly epidemiological record, 2016; 61:525–536.
- [173] Základné charakteristiky obyvateľstva na Slovensku. Dostupné na: (20.4.2016): statdat.statistics.sk
- [174] Zákon NR SR č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov.
- [175] Zákon NR SR č. 462/2003 Z. z. o náhrade príjmu pri dočasnej pracovnej neschopnosti zamestnanca v znení neskorších predpisov
- [176] Zarnke, K. B., Levine, M. A., O'Brien, B. J. Cost-Benefit Analyses in the Health-Care Literature: Don't Judge a Study by Its Label. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(7):813–22.
- [177] Zibolenová, J., Chladná, Z., Švihrová, V., Baška, T., Waczulíková, I., Hudečková, H. Estimation of the population susceptibility against measles in Slovakia. *Central European J Public Health* 2017; 25(1):58–66.
- [178] Zibolenová, J. Matematické modelovanie šírenia infekčných ochorení. Dizertačná práca, Univerzita Komenského, Jesseniova lekárska fakulta, Ústav verejného zdravotníctva, Martin 2015; UKOLJ162.
- [179] Zibolenová, J., Ševčovič, D., Baška, T., Hudečková, H. Quantitative analysis of the age structured mathematical model of varicella spread in Slovakia, Proceedings of contributed papers, 20th Conference on Scientific Computing, Vysoké Tatry - Podbanské, Slovakia, March 14 - 18, 2016, Editors: A. Handlovičová and D. Ševčovič, Publishing House of Slovak University of Technology in Bratislava, 2016, 285–291. ISBN: 978-80-227-4454-4.
- [180] Zibolenová, J., Ševčovič, D., Baška, T., Rošková, D., Malobická, E., Szabóová, V., Švihrová, V., Hudečková, H. Mathematical modeling of infectious childhood diseases, *Česko-Slovenská pediatrie*, 2015, 70(4):210–214.
- [181] Zibolenová, J., Szabóová, V., Baška, T., Ševčovič, D., Hudečková, H. Mathematical modeling of varicella spread in Slovakia. *Central European J Public Health*. 2015; 23(3):227–232.
- [182] Zverková, D., Foltán V. Farmakoekonomika v praxi. *Zdravotnícke noviny*, 1999, IV/XLVIII, Príloha ZdN:5-12.
- [183] Zwanziger, J., Szilagi, P. G., Kaul, P. Evaluating the Benefits of Increasing Measles Immunization Rates. *Health Services Research*, 2001, 36(5):885–909.

Register

A

- Analýza efektívnosti nákladov, 107, 131, 159, 162
- Analýza minimalizácie nákladov, 107, 131
- Analýza nákladov a prínosov, 107, 132, 160, 162, 164
- Analýza prírastkového pomeru nákladov, 134
- Analýza užitočnosti nákladov, 107, 131

C

- Chrípka, 51
- Cost-benefit analysis, CBA, 107, 132, 160, 162, 164
- Cost-effectiveness analysis, CEA, 107, 131, 159, 162, 164
- Cost-minimization analysis, CMA, 107, 131
- Cost-utility analysis, CUA, 107, 131

D

- Derivácia funkcie, 41
- Deterministický model, 47–49, 154
- Diferenciálne rovnice, 43
- Disability-adjusted life year, DALY, 131, 139, 140
- Diskontná sadzba, 107, 137, 138, 144, 148
- Dominantná stratégia, 134, 150, 160
- Dominovaná stratégia, 134

E

- Epidémia, 9, 13, 16, 39, 148, 150

H

- Hrubý domáci produkt, 111

I

- Imúnne osoby, 43, 46, 47, 99
- Infekčné osoby, 43, 46, 47, 99

K

- Kohortový model, 55
- Kohorty, 23, 52, 53, 55, 58, 73, 122, 156, 157, 163
- Kompartmentový model, 47
- Kvalita života (QoL), 136, 137, 141, 144, 149, 153, 161

L

- LE, Life expectancy, 137, 139, 143
- LYS, Life years saved, 131, 153

M

- Matematická epidemiológia, 39
- Matica WAIFW, 65, 95
- MCV1, 14, 27, 32, 52, 57, 73, 121, 151, 153
- MCV2, 14, 27, 32, 52, 57, 73, 121, 151, 153
- MMR, 14, 22, 30, 93, 121
- Modelovanie epidemiologických situácií, 39
- Monte Carlo simulácie, 69

N

- Náklady priame a nepriame, 106, 108, 109, 148, 151, 152, 162
- Nežiaduce účinky, 121, 126–128, 148

O

Očkovacie scenáre, 71
Osýpky, 10, 14, 16, 32, 51, 52, 60, 110,
115, 120, 121, 137, 146, 148, 163
Ovčie kiahne, 51, 93, 96, 110, 111

P

Pravdepodobnosť prenosu ochorenia,
48, 50, 66
Pravdepodobnostný model ubúdania
imunity, 52
Preferencie, 131, 136, 139, 144, 154
Priestorovo štruktúrovaný model, 85
Priestorovo heterogénny SIR model, 67

Q

Quality-adjusted life year, QALY, 10,
131, 132, 136, 137, 153, 161

R

Reprodukčné číslo, 50, 72, 74
Rozhodovací strom, 122, 127, 149

S

Scenár šírenia ochorenia, 69
Scenár zaočkovanosťi, 10, 54, 55, 71, 74,
89, 132, 146
SIR model, 44, 47, 49, 60, 62, 154
Stochastický heterogénny SIR model, 70

Stochastický SIR model, 69
Stratégia očkovania, 109, 148, 158, 164
Stratené roky života, (YLL, Life years
lost), 132, 137, 143, 153, 154
Stredná dĺžka života (LE, Life
expectancy), 137, 139, 143
Svetová zdravotnícka organizácia
(WHO), 13, 23, 115, 140, 148

U

Účinnosť vakcíny, 71, 151
Úžitky, 136, 142, 154
Ubúdanie imunity, 52

V

Varicella, 93, 96, 110
Vekovo štruktúrovaný model, 60, 81, 83
Vnímavé osoby, 43, 46, 47, 99

W

WHO, 13, 23, 115, 140, 148

Y

YLL, Life years lost, 132, 137, 143, 153,
154

Z

Získané roky života, (LYS, Life years
saved), 131, 153

Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov
očkovania ochorení preventabilných očkovaním

Henrieta Hudečková, Daniel Ševčovič a kol.

IRIS, Vydavateľstvo a tlač, s.r.o.

ISBN: 978-80-8200-002-6