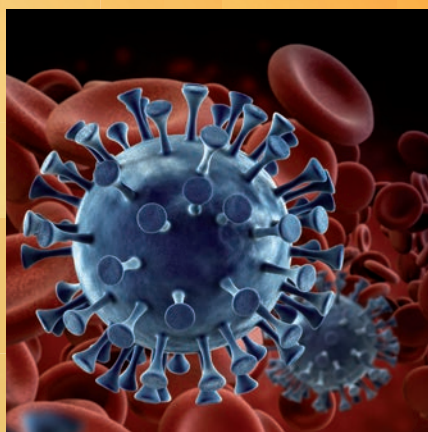


VAKCINOLOGIE 2/2021

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



Z OBSAHU

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Pandemie onemocnění covid-19 – epidemiologie

Pandemic disease covid-19 – epidemiology

Očkování proti nemoci covid-19 u pacientů s autoimunitními zánětlivými revmatickými onemocněními

Vaccination against covid-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

SARS-CoV-2 v Africe

SARS-CoV-2 in Africa

KAZUISTIKA (CASE REPORT)

Případ erythema nodosum po vakcinaci proti covidu-19

A case of erythema nodosum after vaccination against COVID-19

Knižní novinka

rozhovory

s osobnostmi doby covidové

Vojtěch | Dušek | Zima | Chlíbek | Höschl | Horecký | Šťastný | Husáková
Halousek | Šochmanová | Ludvík | Kostka | Slabý | Žaloudík | Polák



Vychází v červnu 2021

Příchod epidemie SARS-CoV-2 v roce 2020 nikdo nečekal. Nákaza se brzy rozšířila téměř po celém světě a přinesla statisíce obětí na lidských životech. V boji s virem stáli v první linii lékaři, záchranáři, sestry, epidemiologové a ostatní zdravotníci. Pomáhali ale také hasiči a povolání na pomoc byli i studenti medicíny a částečně i studenti středních zdravotnických škol. Než byly vyvinuty první vakcíny, svět obcházel strach. Světové vlády kromě povinnosti chránit si dýchací cesty přijímaly nejrůznější opatření, která omezovala volný pohyb lidí i jejich podnikání. Sportovní, kulturní a společenský život se zastavil, děti přestaly chodit do škol. S příchodem očkování ale přišla naděje.

Jak toto neradostné období prožívaly vybrané české osobnosti z oborů nálezou nejohroženějších, tedy zdravotnictví a sociální péče, vám přináší tato kniha.

~~Doporučená cena 299 Kč~~

Naše cena 239 Kč



Objednávejte na e-mailu: knihy@eezy.cz

EEZY Publishing, s.r.o.

Na Pankráci 1618/30, 148 00 Praha 4

www.eezy.cz



Vaccinology

Ročník (Volume) 15, 2021, číslo (Number) 2

Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

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

Redakční rada (Editorial Board)

prof. RNDr. Vanda Bošტიková, Ph.D.
FVZ UO Hradec Králové

MUDr. Hana Cabrnchová, MBA
OSPDL, Praha

MUDr. Daniel Dražan
DD ordinace, Jindřichův Hradec

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

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

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

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

Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

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

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

Odpovědný redaktor (Editor)

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

Vydavatel (Publisher)

EEZY Publishing, s.r.o.
www.eezy.cz

Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

Obchodní oddělení (Advertising)

e-mail: obchod@eezy.cz

DISTRIBUCE (Distributed by)

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

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

Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

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

Číslo bylo předáno do tisku 2. 10. 2021.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica
Čechoslovaca.

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

Vydavatel nenesou odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků.

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

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

© EEZY Publishing, s.r.o., 2021

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

diskuze na téma covid-19 a možné souvislosti s očkovacími strategie-
mi neustávají. V poslední době se řeší zejména otázka možného testování
protilátek a potřebnosti třetí dávky. Protilátky vzbuzují vášnivou polemiku,
byť řada postulátů se nemění. Před očkováním se logicky plošně testovat
protilátky nebudou. Neznáme korelát séroprotektce, proto je obtížné sta-
novit konkrétní hladinu. Míra protektce ale přímo koreluje s neutralizačními
protilátkami. Je doloženo, že člověk, který prodělal onemocnění a pak byl
očkován, má robustnější profil, než člověk, který byl očkován nebo prodělal
vlastní onemocnění. K přeočkování mu stačí pouze jedna dávka, druhá dávka
již další benefit nepřináší, je však po ní popsána vyšší frekvence nežádoucích
reakcí. K finální dohodě zatím nedošlo. Problémem je, že ani člověk, který
má vysoké hladiny protilátek, nemusí být stoprocentně chráněn a velkou
neznámou je také rychlost poklesu protilátek. Z okamžikové hodnoty je tedy
obtížné definovat budoucí dynamiku. V průběhu září by mělo být finalizováno
konsenzuální stanovisko.

Ke třetí dávce jsou stanoviska podstatně bližší a ukazuje se, že všude tam,
kde existuje imunodeficientní stav, je vhodné aplikovat třetí dávku k posílení
imunity. Zda bude vyžadována třetí dávka i u imunokompetentních osob, zatím
není jasné.

Vážení kolegové, v nadcházejících dnech nás čeká celá řada konferencí,
která se přímo týká našeho oboru. Vakcinologové zasednou v Hradci Králové
a v Tatranské Lomnici, infektologové v Krkonoších, imunologové v Ústí nad
Labem, pediatri v Praze. Věřím, že Vás tato štedrá nabídka osloví a hojně se
avizovaných akcí zúčastníte.

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



EDITORIAL..... 47

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Pandemie onemocnění covid-19 – epidemiologie
Pandemic disease covid-19 – epidemiology
Jan Smetana..... 49

Očkování proti nemoci covid-19 u pacientů s autoimunitními zánětlivými revmatickými onemocněními
Vaccination against covid-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases
Ondřej Beran..... 58

SARS-CoV-2 v Africe
SARS-CoV-2 in Africa
Vanda Boštíková..... 62

KAZUISTIKA (CASE REPORT)

Případ erythema nodosum po vakcinaci proti covidu-19
A case of erythema nodosum after vaccination against COVID-19
Michal Holub, Adam Mucha, Ondřej Beran..... 68

NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)

Jaké místo mohou zaujmout bezpilotní vzdušné prostředky během boje s pandemií?
What place can unmanned aerial vehicles have in the fight against a pandemic?
Vanda Boštíková, Hynek Schvach..... 71

DOPORUČENÍ (GUIDELINE)

Doporučení k přeočkování a aplikaci dodatečných (třetích) dávek vakcíny proti onemocnění covid-19
Roman Chlíbek, Ilja Stříž, Pavel Dlouhý, Petr Pazdiora..... 73

Pandemie onemocnění covid-19 – epidemiologie

Pandemic disease COVID-19 – epidemiology

Jan Smetana

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany

Souhrn

Šíření viru SARS-CoV-2, vysoce nakažlivého a patogenního viru způsobujícího onemocnění covid-19, zapříčinilo rozvoj pandemie, se kterou celý svět stále potýká. První případy onemocnění byly hlášeny v prosinci 2019 a dosud bylo celosvětově hlášeno více než 177 milionů potvrzených případů spojených s téměř čtyřmi miliony potvrzených úmrtí. V České republice bylo ke konci června 2021 kumulativně potvrzeno více než 1 600 000 případů onemocnění, které byly spojeny s více než 30 000 úmrtími.

Covid-19 je onemocnění s převážně respirační symptomatologií. SARS-CoV-2 je dominantně přenášen respirační cestou kapénkami a aerosolem, který je intenzivně produkován zejména při kýchání, kašli, mluvení, zpívání či hlubokém dýchání. Vstupní branou je nejčastěji sliznice úst a nosu. Přenos je intenzivní zvláště při blízkém kontaktu osob. Vnímavost k infekci je všeobecná. Imunita po prodělání covidu-19 není plně popsána a není jednoznačně stanovena délka přetrvávání protekce po prodělané přirozené nákaze. V současné době se jedinec po prodělání onemocnění považuje za imunního, a tedy chráněného před novou infekcí po dobu 180 dnů. Je však poměrně pravděpodobné, že se tento interval bude ještě dále prodlužovat.

Se schválením prvních vakcín jsme získali možnost cílené specifické ochrany, která může časem významně ovlivnit míru a intenzitu plošných protiepidemických opatření uplatňovaných ve společnosti. V současné době se jeví jako naprosto zásadní dosáhnout maximální možné míry celkové proočkovanosti populace, s důrazem na kompletní dokončení vakcinačních schémat a vysokou proočkovanost rizikových populačních skupin.

Do budoucího vývoje pandemie covidu-19 výrazně zasáhne nejenom délka a kvalita protekce po prodělaném onemocnění, dostupnost a efektivita očkování v dlouhodobém horizontu a nutnost přeočkování. Významnou roli bude hrát i implementace nových, vysoce senzitivních diagnostických metod do běžné praxe a případně dosažitelnost efektivní kauzální terapie. Významná bude rovněž generace nových variant viru SARS-CoV-2 s rizikem negativního efektu na postinfekční a postvakcinační protekci. Proto je a bude velice významné zavést a udržovat monitoring cirkulujících variant viru, sledovat efekt vakcinace na protekci proti onemocnění, resp. proti infekci různými variantami viru, sledovat účinnost očkování nebo prodělání onemocnění na riziko nosičství viru a sledovat výskyt reinfekcí a průlomových infekcí.

Klíčová slova: covid-19, pandemie, epidemiologie

Summary

The spread of SARS-CoV-2, a highly contagious and pathogenic virus that causes covid-19, has led to the development of a pandemic that the world is still facing. The first cases of the disease were reported in December 2019, and so far more than 177 million confirmed cases worldwide have been reported, associated with almost four million confirmed deaths. At the end of June 2021, more than 1,600,000 cases of the disease were cumulatively confirmed in the Czech Republic, which were associated with more than 30,000 deaths.

COVID-19 is a disease with predominantly respiratory symptoms. SARS-CoV-2 is predominantly transmitted by the respiratory tract through droplets and aerosols, which is intensively produced especially during sneezing, coughing, speaking, singing or deep breathing. The entrance gate is mostly the mucous membranes of the mouth and nose. Transmission is intense, especially in close contact with people. Susceptibility to infection is common. Immunity after covid-19 has not been fully described and the duration of protection after a natural infection has not been clearly established. At present, after undergoing the disease, the individual is considered immune and thus protected from a new infection for 180 days. However, it is quite likely that this interval will be extended even further.

With the approval of the first vaccines, we gained the possibility of targeted specific protection, which over time can significantly affect the rate and intensity of widespread anti-epidemic measures applied in society. At present, it seems absolutely essential to achieve the maximum possible rate of overall vaccination coverage of the population, with an

emphasis on the complete completion of vaccination schedules and high vaccination coverage of at-risk population groups. The future development of the covid-19 pandemic will be significantly affected not only by the length and quality of protection after the disease and the availability and effectiveness of vaccination in the long term and the need for revaccination. The implementation of new, highly sensitive diagnostic methods into common practice and possibly the availability of effective causal therapy will also play an important role. The generation of new variants of the SARS-CoV-2 virus with the risk of a negative effect on post-infection and post-vaccination protection will also be significant. Therefore, it is and will be very important to introduce and maintain monitoring of circulating variants of the virus, to monitor the effect of vaccination on protection against the disease or against infection by various variants of the virus, to monitor the effectiveness of vaccination or cured disease on the risk of carrying the virus and to monitor the occurrence of reinfections and breakthrough infections.

Keywords: COVID-19, pandemy, epidemiology

Vakcinologie 2021;15(2):49-57

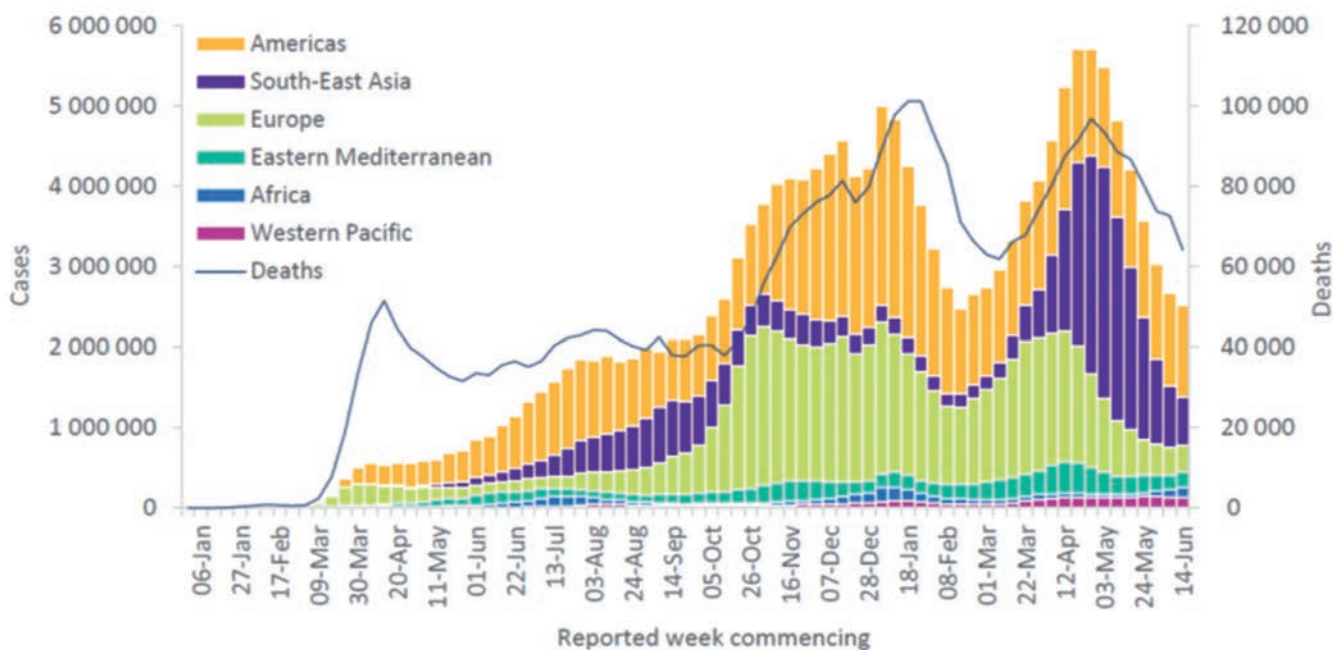
Úvod

Na konci roku 2019 se v Číně v provincii Hubei v oblasti města Wuhan objevily první případy a ohniska onemocnění spojeného s pneumonií dosud neznámého původu. K tomuto onemocnění se během několika týdnů a měsíců obrátila pozornost celého světa (1). Pacienti vykazovali příznaky virové pneumonie spojené s horečkou, kašlem, dušností a rozvojem známek respiračního selhávání. Z epidemiologického pohledu byly případy v počátku spojovány s návštěvou místních potravinových a zvířecích trhů s mořskými plody. Na konci prosince 2019 místní úřady veřejně informovaly o těchto případech

a informovaly Světovou zdravotnickou organizaci (WHO) (2). Původce onemocnění byl poprvé izolován 7. ledna 2020 (3). Nový kmen koronaviru náleží do stejné skupiny virů, které způsobují onemocnění SARS a MERS a stejně jako další čtyři lidské koronaviry, spojované s mírnými respiračními onemocněními. Nově identifikovaný koronavirus byl pojmenován Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a onemocnění, které vyvolává, bylo WHO pojmenováno coronavirus disease 2019 (covid-19) (4).

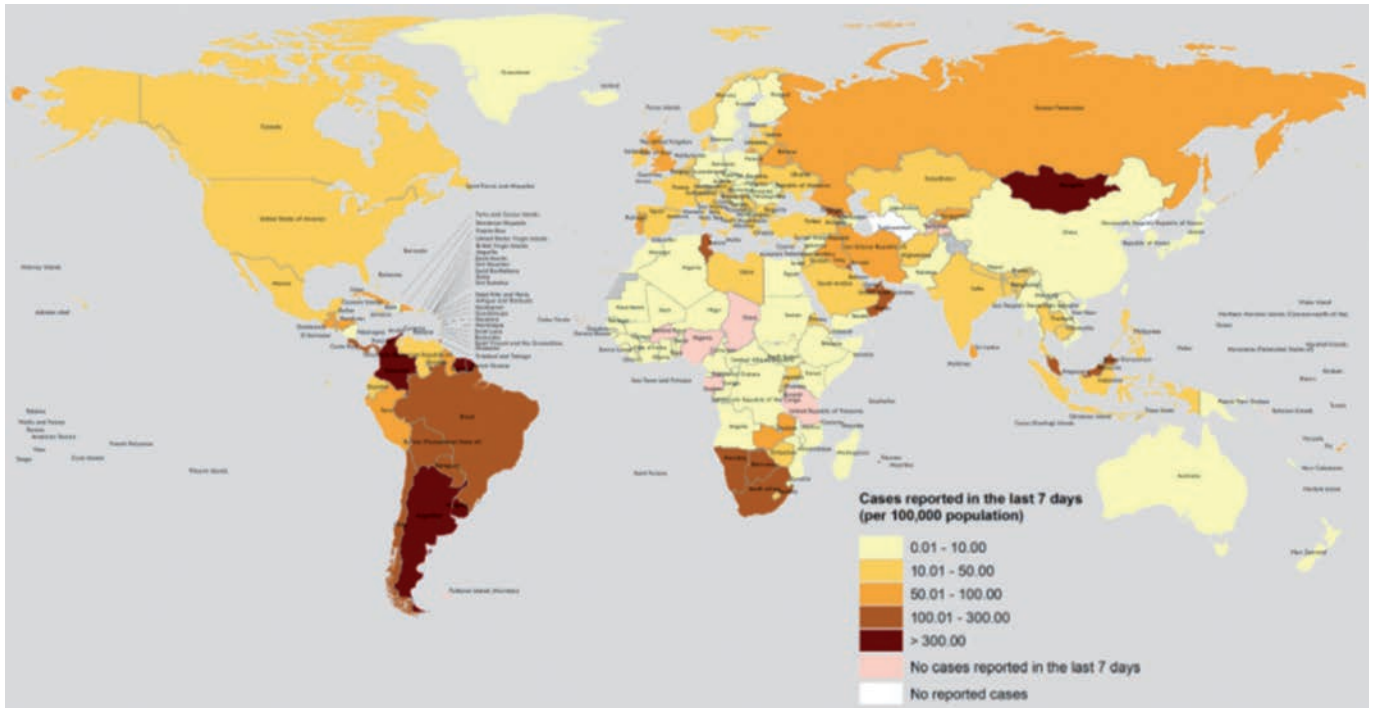
Onemocnění bylo nejdříve lokalizováno v Číně, avšak postupně došlo k jeho šíření mimo Čínu do okolních zemí a později na všechny kontinenty. Dne 30. ledna 2020 WHO prohlásila,

že epidemie představuje mimořádnou událost v oblasti veřejného zdraví mezinárodního významu. V této době bylo hlášeno více než 12 000 potvrzených případů. Spolu se šířením infekce do dalších států začaly jednotlivé země organizovat represivní opatření. Například Americké centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) zavedlo pro všechny osoby vracící se z postižené oblasti v Číně karanténu na 14 dnů. Implementovaná opatření však svojí intenzitou, rozsahem ani rychlostí nedokázaly zabránit globálnímu rozšíření viru. Dne 11. března 2020 označila WHO výskyt a šíření onemocnění covid-19 za pandemii, s upozorněním na výrazný nárůst počtu případů a očekáváním dalšího růs-



Graf 1 Hlášené případy covidu-19 podle regionů WHO a globální počty úmrtí k 29. 6. 2021

Zdroj: World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 22 June 2021. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>



Graf 2 Případy onemocnění covid-19 na 100 000 obyvatel v jednotlivých zemích a oblastech, 14.–20. 6. 2021

Zdroj: World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 22 June 2021.
Dostupné z: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>

tového trendu (5). V uvedené době se kumulativní počty hlášených případů celosvětově blížily k 150 000.

Šíření SARS-CoV-2, vysoce nakažlivého a patogenního viru způsobujícího onemocnění covid-19 ohrožující lidské zdraví na individuální i populační úrovni, spustilo pandemii, se kterou se dodnes potýkáme.

Globální situace

Celosvětově bylo k 20. červnu 2021 hlášeno kumulativně více než 177 milionů potvrzených případů onemocnění covid-19, které byly spojeny s téměř čtyřmi miliony potvrzených úmrtí (6). Geografické zastoupení hlášených případů v průběhu pandemie je zobrazeno v grafu 1. Je patrné, jak v průběhu času docházelo ke změnám poměrného zastoupení různých geografických oblastí na počtech zaznamenaných případů a úmrtí. V období od podzimu 2020 do jara 2021 dominoval evropský a americký region, zatímco v červnu 2021 začala převážovat oblast zejména Jižní Ameriky (graf 1, 2). Celkově však docházelo globálně v posledních týdnech k po-

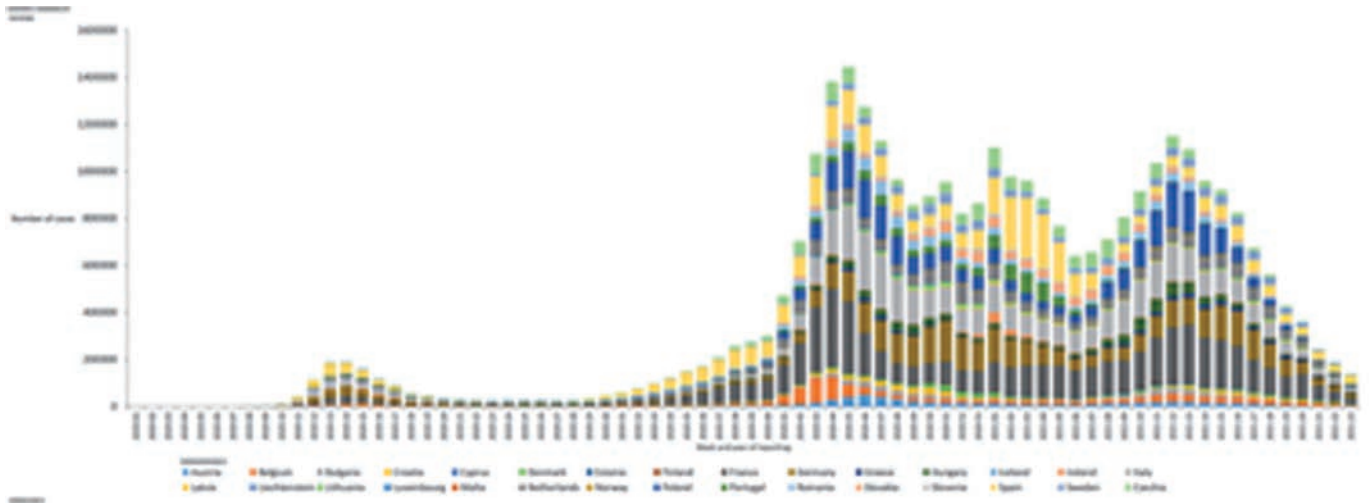
klesu hlášených případů, tento trend je však stále příliš nejistý. Největší pokles byl zaznamenán v evropském regionu. Nejvyšší počty nových případů byly v posledních týdnech hlášeny v Indii, Brazílii, Argentině, Kolumbii a Rusku (6).

Intenzivní šíření viru na jižní polokouli není až tak překvapující především z důvodu nastupujícího zimního období, a tedy standardní sezony respiračních onemocnění. Míra proočkovatelnosti není v řadě případů vysoká a málokdy se blíží k minimálně doporučeným 70 % nutným pro kolektivní protekci. Navíc k dostatečné ochraně je potřeba plně dokončených vakcinačních schémat. Evropské země by nyní na základě této zkušenosti měly stále intenzivně vnímat nestabilitu současné situace, která se za několik měsíců s nástupem podzimního období v Evropě může opakovat i na severní polokouli.

Výskyt onemocnění covid-19 v Evropě

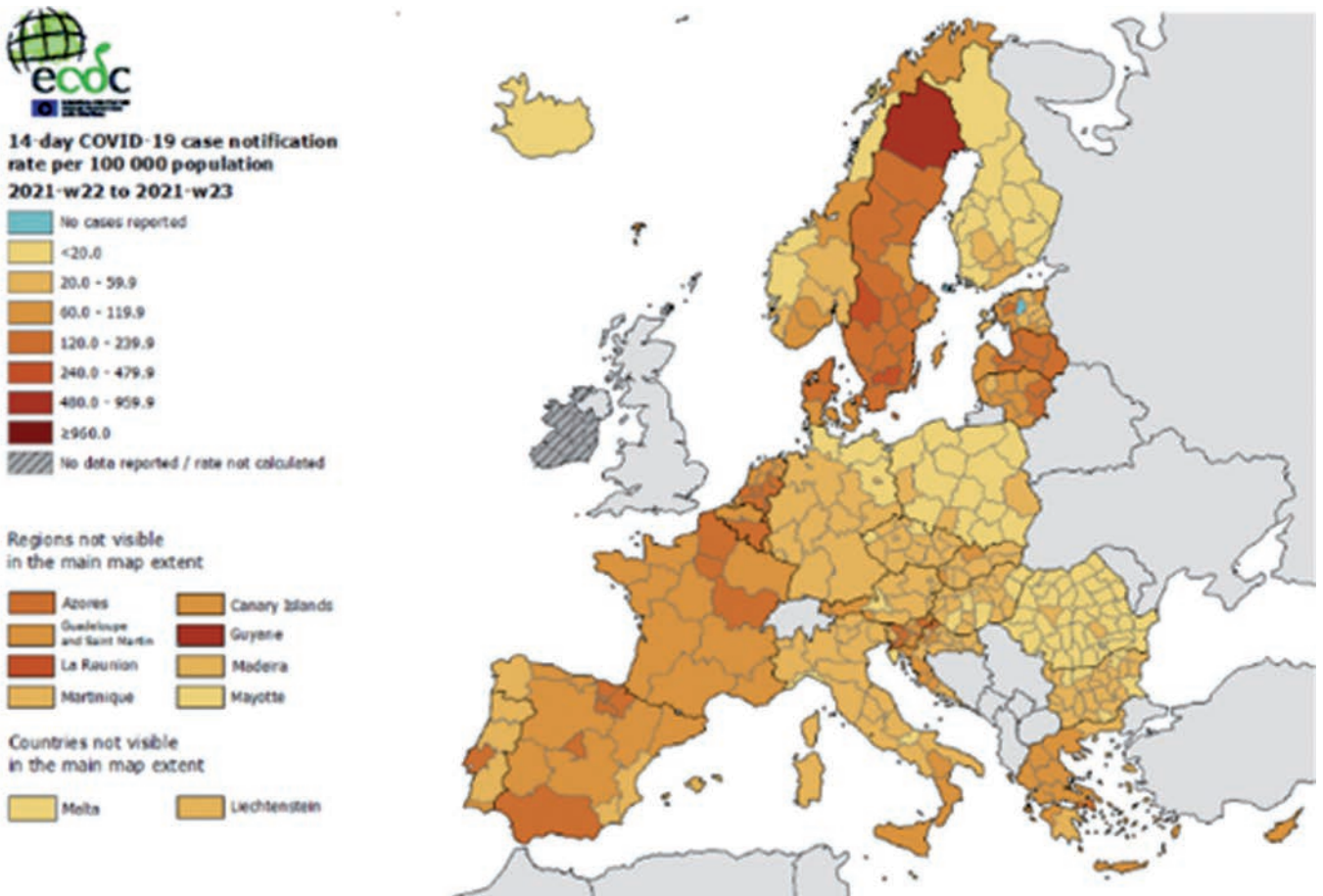
K 23. týdnu 2021 bylo v zemích Evropské unie / Evropského hospodářského prostoru (EU/EEA) hlášeno

kumulativně téměř 33 milionů případů onemocnění covid-19 a téměř 750 tisíc úmrtí. Vývoj počtu laboratorně potvrzených případů je patrný z grafu 3, kde je zřejmý pokles počtu zaznamenaných případů napříč EU/EEA. Ke konci 23. týdne 2021 byla v EU/EEA zaznamenána 14denní incidence 72/100 000 obyvatel v rozmezí jednotlivých zemí 9–154/100 000 (graf 4). Ukazatel se posledních 10 týdnů snižoval. Mezi 15 zeměmi s vysokou hodnotou incidence (alespoň 60/100 000) byl pouze v Portugalsku zaznamenaný růstový trend incidence. U ostatních 14 zemí s vysokou mírou incidence byl v posledních týdnech (květen a červen 2021) zaznamenán stabilní nebo klesající trend. Pro věkovou kategorii osob starších 65 let byla vysoká 14denní incidence (alespoň 60/100 000) nebo její nárůsty popisovány u pěti zemí (Lotyšsko, Litva, Polsko, Portugalsko a Slovinsko). Míra incidence je závislá na více faktorech, jedním je i intenzita testování. Nejvyšší týdenní míra testování byla v 23. týdnu 2021 v Rakousku, následně v Dánsku, Řecku, Kypru a Slovinsku. Celková 14denní mor-



Graf 3 Laboratorně potvrzené případy onemocnění covid-19 v zemích EU/EEA k 18. 6. 2021

Zdroj: ECDC. COVID-19 situation update for the EU/EEA, as of 18 June 2021. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>



Graf 4 14denní incidence covidu-19 na 100 000 obyvatel v EU/EEA, 22.–23. týden 2021

Zdroj: ECDC. COVID-19 situation update for the EU/EEA, as of 18 June 2021. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>

talita na covid-19 v zemích EU/EEA byla 18/1 milion obyvatel v rozmezí mezi 0–801/1 milion. Ukazatel dlouhodobě klesal již sedm týdnů. Mezi 19 zeměmi s vysokou 14denní mor-

talitou (alespoň 10/milion) byl nárůst zaznamenán pouze u tří zemí (Kypř, Lichtenštejnsko a Rumunsko) (7).

Pro odhalování cirkulujících variant viru je důležitá kapacita a míra

sekvenování, která však v zemích EU/EEA významně kolísá. Pouze 13 zemí dosáhlo v období 24. 5. – 6. 6. 2021 doporučené úrovně 10 % nebo 500 sekvenovaných SARS-CoV-2 pozitiv-

ních případů. Celkem šest zemí sekvenovalo a hlásilo 20–499 vzorků a šest zemí pouze 1–59 vzorků. Pět zemí data nehlásilo. Mezi třinácti zeměmi s doporučenou úrovní sekvenace byl medián VOC (Variants of Concerns) 81,6 % pro B.1.1.7 (Alfa), 2,4 % pro B.1.617.2 (Delta), 0,7 % pro P.1 (Gamma), 0,4 % pro B.1.351 (Beta), 0 % pro B.1.1.7 + E484K, 0 % pro B.1.617 a 0 % pro B.1.617.1 (Kappa) (7).

Covid-19 v České republice

První případ covidu-19 byl v České republice zaznamenán 1. března 2020. V České republice byla při importu nových případů v zimě a na jaře 2020 zavedena přísná protiepidemická opatření, která v podstatě stabilizovala výskyt onemocnění covid-19 v jarních měsících 2020 na

minimální úrovni. Situace se však dramaticky změnila již v září 2020, kdy začalo docházet k intenzivnímu šíření infekce v populaci České republiky. V průběhu podzimu a zimy 2020/2021 došlo k šíření několika vln epidemie, i když stav by se dal rovněž označit jako jedna epidemická vlna s několika vrcholy (graf 5) (8). K ústupu epidemie a poklesu incidence došlo až v průběhu dubna 2021, kdy zejména v únoru a březnu se u nás intenzivně uplatňovalo šíření varianty viru Alfa. Na pokles epidemického šíření v ČR měl nepochybně vliv kombinovaný efekt řady faktorů, z nichž lze zmínit například podmínky přirozeného konce standardní zimní sezóny respiračních onemocnění, významnou promořenost populace covidem-19, postupně se zvyšující proočkovanost proti covidu-19 a nepochybně efekt striktních protiepidemických opatření

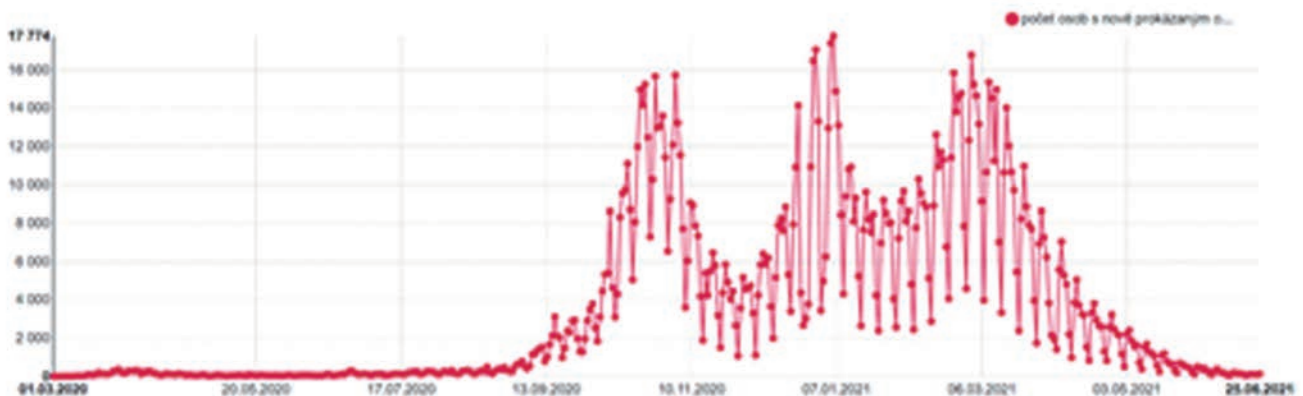
omezujících cirkulaci viru v populaci.

Kumulativně bylo v ČR ke konci června 2021 potvrzeno více než 1 600 000 případů onemocnění covid-19, které byly spojeny s více než 30 000 úmrtími (8). Průchod epidemie populací byl provázen významným zatížením zdravotnického systému, které kopírovalo tento průběh (graf 6).

Ze základní analýzy dostupných informací o zemřelých pacientech na covid-19 v ČR získaných z dat Národního zdravotnického informačního systému plyne, že pacienti zemřeli v souvislosti s covidem-19 trpěli nejčastěji srdečními potížemi, diabetem, hypertenzí či zhoubným novotvarem (9).

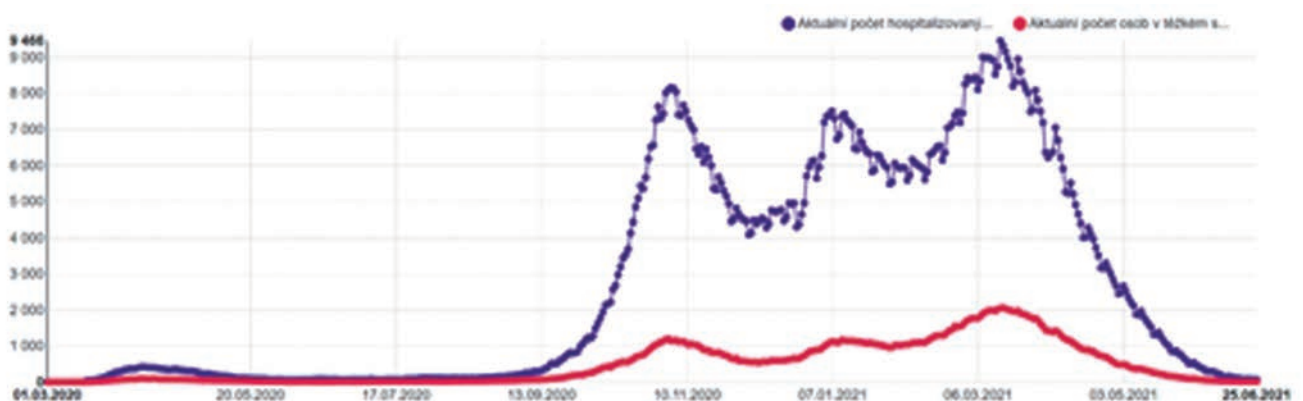
Epidemiologie onemocnění covid-19

Původce covidu-19, SARS-CoV-2, je RNA virus způsobující onemocnění



Graf 5 Přehled počtu osob s nově prokázaným onemocněním covid-19

Zdroj: Ministerstvo zdravotnictví ČR. Dostupné z: https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19?utm_source=general&utm_medium=widget&utm_campaign=covid-19



Graf 6 Přehled hospitalizací osob s laboratorně prokázaným onemocněním covid-19

Zdroj: Ministerstvo zdravotnictví ČR. Dostupné z: https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19?utm_source=general&utm_medium=widget&utm_campaign=covid-19

s dominantně respirační symptomatologií. Je geneticky velice blízký viru SARS-CoV-1. SARS-CoV-2 vykazuje fylogeneticky 80% identitu se SARS-CoV-1 a 50% podobnost s MERS-CoV (10).

Koronaviry se skládají ze čtyř strukturálních proteinů. Nukleokapsidový protein vytváří kapsidu, ve které je uložena genetická informace ve formě RNA. Struktura se nachází v lipidovém obalu, kde se nachází S (spike) protein, E (envelope) protein a M (membrane) protein. S protein tvoří výčnělky na povrchu viru, vytváří „korunu“, a proto byly tyto viry pojmenovány jako corona viry. S protein je klíčovou strukturou pro vstup viru do buňky (11, 12).

Koronaviry, jako všechny viry, se neustále, různě intenzivně mění, dochází u nich k mutacím, které mohou měnit jejich vlastnosti a chování. Nelze předem odhadnout, jestli mutace změni vir směrem k „lepšímu“ nebo „horšímu“ chování (např. snížením nebo zvýšením nakažlivosti, snížením nebo zvýšením klinické závažnosti vyvolávaného onemocnění). Některé mutace nebo kombinace mutací tak mohou poskytovat viru selektivní výhodu spočívající ve vyšší transmisibilitě nebo schopnosti vyvolat infekci a uniknout imunitním mechanismům.

Zatímco minimálně v Evropě většína zemí hlásí pokles počtu hlášených případů, pravděpodobně v důsledku protiepidemických opatření a narůstající míry proočkovanosti, rostou obavy z možného dopadu šíření nových variant viru SARS-CoV-2. Dosud byl celosvětově zmapován výskyt řady variant, z nichž některé jsou označovány jako významné. Zejména se jedná o VOC, které představují největší riziko z pohledu dopadu na veřejné zdraví a pandemickou situaci. Podle místa jejich první identifikace se označují jako britská, nově Alfa (B.1.1.7), jihoafrická, nově Beta (B.1.351), brazilská, nově Gamma (P.1) a indická, nově Delta (B.1.617.2). Monitorován je i výskyt dalších variant, tzv. Variants of Interest (VOI). U všech VOC byla popsána vyšší nakažlivost a zvýšené riziko přenosu mezi lidmi (13–16). Pozornost budí na počátku léta 2021 zejména varianta Delta. Na druhou stranu u mutací dosud nebylo jednoznačně potvrzeno

vyšší riziko závažného průběhu onemocnění, i když dostupná data ukazují na různě významnou možnost zvýšeného rizika hospitalizace či mortality (17–21). Sledováno je i riziko úniku imunitní reakci vzniklé po předchozí infekci, tedy riziko reinfekce. Zatímco u variant Alfa a Beta je riziko pravděpodobně minimální, u variant Gamma a Delta, je jisté riziko snížené imunitní aktivity (6). Pečlivě sledována je rovněž účinnost očkování vůči jednotlivým VOC a VOI. Podle dostupných údajů je účinnost vakcín používaných a registrovaných v ČR zachována, nebo pouze částečně ovlivněna, což platí zejména pro u nás dominantně používané mRNA vakcíny a pro dokončená dvoudávková vakcinační schémata (6).

Sledování výskytu a šíření variant viru je významné vzhledem k riziku nárůstu nakažlivosti, a tedy snadnějšího šíření v populaci. K němu díky dosud identifikovaným významným variantám viru dochází. Nárůst nakažlivosti následně vede k nárůstu incidence, tlaku na zdravotnický systém, nárůstu počtů hospitalizovaných a nárůstu počtu úmrtí. Spolu s tím dochází ke změnám ve vlivu uplatňovaných protiepidemických opatření. Příkladem může být poslední vlna epidemie v České republice na jaře 2021, kdy došlo k rozšíření varianty Alfa. Dalším důvodem pro sledování virových variant je možnost změn směrem k vyšší smrtelnosti onemocnění. Rizika spjatá s šířením variant viru SARS-CoV-2 jsou sledována a hodnocena od úrovně WHO až po státní autority, protože varianty mohou výrazně promluvit do chování pandemie a následně vyžadovat striktnější protiepidemická opatření. Toto je i významným důvodem pro intenzivní monitoring situace a pro sekvencování reprezentativního množství vzorků viru s cílem včas zjistit výskyt nové varianty na sledovaném území a surveillance výskytu těchto variant.

Současně s tím je důležité sledovat efekt zvyšující se proočkovanosti populace nejenom z pohledu efektu na incidenci onemocnění jako takovou, ale současně i vlivu očkování na výskyt variant viru a schopnosti těchto nových variant prolomit vakcinační protekci (průlomové infekce). V případě zjištění varianty unikající vakcinač-

ní ochraně by bylo nutné modifikovat systém očkování s tlakem na využití více účinných vakcín. V současné době se předpokládá stále vysoká zkřížená protektivita proti dosud zaznamenaným významným cirkulujícím variantám viru (22).

Jedním ze základních ukazatelů popisujících schopnost, rychlost a rozsah šíření onemocnění v populaci je tzv. základní reprodukční číslo (R_0). Toto číslo zjednodušeně popisuje množství osob, které budou nakaženy jedním nemocným v podmínkách zcela vnímavé populace. Vzhledem k tomu, že z celé řady důvodů nelze dohledat všechny nemocné, například z důvodu asymptomatického průběhu nebo nedostatečných testovacích kapacit, uvádějí studie u covidu-19 různý rozsah tohoto ukazatele. Studie využívající různé modely popisují reprodukční číslo u SARS-CoV-2 R_0 v širokém rozsahu asi 1,5–6,5, s průměrem asi 2–3. Virus je tedy více nakažlivým než například sezónní chřipka. Problémem u nových variant viru může být vyšší reprodukční číslo.

SARS-CoV-2 je respiračně přenosný virus. Receptorem pro SARS-CoV-2 je receptor pro angiotensin konvertující enzym 2 (ACE2) (12). Tyto receptory se nacházejí v povrchové membráně buněk například respiračního systému a plic, srdce, vaskulárního endotelu, ledvin nebo epitelu tenkého střeva (23–26). Proto tyto lokalizace mohou představovat místa s rizikem postižení a manifestace při onemocnění covidem-19. Oproti blízkým původcům SARS a MERS je významně více přenositelný, což ovlivňuje právě jeho afinita k receptorům ACE2.

Virus SARS-CoV-2 je dominantně přenášen z infikované na vnímavou osobu respirační cestou kapénkami a aerosolem, který je intenzivně produkován zejména při kýchnání, kašli, mluvení, zpívání či hlubokém dýchání (27). Vstupní branou je nejčastěji sliznice úst a nosu. Přenos je intenzivní zejména při blízkém kontaktu osob do asi dvou metrů vzdálenosti (28). Virus se podařilo izolovat nejenom z biologických vzorků z nosohltanu a krku, ale i z dolních cest dýchacích. Virus byl rovněž prokázán například v moči nebo ve stolici, ale riziko sou-

visejícího přenosu je pravděpodobně omezené. Rizikový je rovněž kontakt s povrchy, předměty a rukama kontaminovanými respiračními sekrety, prostřednictvím kterých může dojít při dotyku sliznic nosu, očí nebo úst k infekci (29). Virus je schopen přežít na kontaminovaných površích a materiálech řádově hodiny až dny. Virus SARS-CoV-2 byl detekovatelný na mědi až čtyři hodiny, na kartonu až 24 hodin a dva až tři dny na plastu a nerezové oceli (30). Doba jeho přežívání samozřejmě významně závisí na vnějších podmínkách, teplotě, vlhkosti či vystavení slunečnímu záření. Množství viabilního viru se tak postupně snižuje a omezuje se i riziko přenosu nákazy.

Pro přenos je významná doba infekčnosti nemocných osob. Infekčním se nakažený jedinec stává přibližně dva dny před rozvojem klinické symptomatologie a nakažlivost pokračuje v průběhu symptomatologické fáze onemocnění. Infekčními, a tedy potenciálními zdroji nákazy, jsou i lidé s mírnými nebo nespecifickými příznaky a asymptomatické osoby. Tyto osoby tak mohou být potenciálně významným zdrojem šíření nákazy v komunitě (31). Perioda infekčnosti většinou trvá 8–10 dnů, přičemž u závažnějších případů trvá až 14 dnů. Podle dat z ledna až srpna 2020 je pravděpodobné, že u pacientů s mírným nebo středně závažným průběhem nemoci je vysoce nepravděpodobné, že by byli infekční déle než 10 dní. Imunosuprimovaní pacienti a jedinci se závažným průběhem nemoci mohou vylučovat virus delší dobu. Interval infekčnosti je rovněž významným ukazatelem, který by se měl sledovat u nových variant viru z důvodu možného prodloužení doby nakažlivosti a eventuální nutnosti modifikovat nastavení protiepidemických opatření, zejména doby trvání izolace a karantény (32).

Vnímavost k infekci je u viru SARS-CoV-2 všeobecná. Infekce je možná nejenom u dospělých, ale i u dětí. Rozdíl však je v klinickém průběhu, kdy u dětí bývá zaznamenávána mírnější symptomatologie než u dospělých. To však nevylučuje riziko závažného průběhu i u dětí.

Imunita po prodělaném covidu-19 není plně popsána a není jednoznačně stanovena délka přetrvávání protekce

po přirozené nákaze. S narůstajícím množstvím informací se postupně tento interval upřesňuje a v souvislosti s tím se upravují intervaly pro protiepidemická opatření, zejména pro nařizování karantén. V současné době se jedinec po prodělaném onemocnění považuje za imunního, a tedy chráněného před novou infekcí po dobu 180 dnů. Je však poměrně pravděpodobné, že se tento interval bude ještě dále prodlužovat, zejména u osob v mladším a středním věku.

S otázkami kolem protektivní imunity po prodělané nákaze úzce souvisí i riziko možné reinfekce. Publikovaná data dostupná pro Českou republiku ukazují, že v období od 1. 3. – 9. 11. 2020 bylo zaznamenáno přes 362 000 případů covidu-19, přičemž celkem bylo hlášeno 28 případů reinfekce. Interval mezi jednotlivými epizodami onemocnění byl v rozmezí 101–231 dnů, s mediánem 202 dnů (33). Uvedená data ukazují, že riziko reinfekce je reálné. Významné může být zejména v souvislosti s výskytem nových variant viru.

Klinická manifestace covidu-19

O závažnosti klinického průběhu onemocnění covid-19 rozhoduje celá řada faktorů a nelze předem jednoznačně odhadnout, jak se bude v jednotlivých případech nemoc vyvíjet. Vliv má nepochybně velikost infekční dávky, doba, intenzita a opakování kontaktu s infikovaným jedincem, výchozí zdravotní stav a aktuální výkonnost imunitního systému.

Incubační doba se udává v rozmezí 2–14 dnů, s průměrem 5–7 dnů (34). Klinická manifestace onemocnění může být různorodá. Intenzita průběhu může být variabilní od asymptomatického až po vysoce závažný, který je spojený s výrazným rizikem úmrtí. Asymptomatické průběhy se odhadují v řádu několika desítek procent ze všech případů nákazy. Jako nejčastější příznaky onemocnění bývají uváděny zvýšená tělesná teplota až horečka, zimnice, únava, bolesti hlavy, svalů a kloubů, kašel, dušnost, bolesti v krku a ztráta chuti a čichu. Z dalších příznaků bývají zmiňovány například bolesti

břicha, nechutenství, nauzea, zvracení a průjem. Symptomatologie přetrvává průměrně asi jeden týden, přičemž v případě rozvoje virové pneumonie se její příznaky nejčastěji objevují v průběhu druhého týdne nemoci (29, 34).

Covid-19 může postihnout kohokoliv. Podle dat amerického Centra pro kontrolu a prevenci onemocnění jsou z pohledu počtu hlášených případů nejpostiženější věkové skupiny od 18 do 65 let. Na druhou stranu na základě dostupných údajů lze specifikovat populační skupiny s vyšším rizikem závažného a komplikovaného průběhu a zatížené rizikem vyšší mortality. Základním rizikovým faktorem je věk nemocných. Domácí i zahraniční data potvrzují narůstající riziko závažného průběhu nemoci stejně jako zvyšující se riziko úmrtí s věkem. Podle CDC více než 95 % úmrtí ve vztahu s covidem-19 bývá zaznamenáno u osob starších 45 let a více než 80 % u osob starších 65 let (35). Jednoznačně nejvyšší riziko úmrtí je tedy v nejstarších věkových skupinách nad 65 let, kdy dochází k výraznému nárůstu smrtelnosti onemocnění (36). Podobná situace je dlouhodobě i v České republice. V současnosti, na počátku léta 2021 je v ČR nízká incidence covidu-19 a bylo dosaženo relativně vysoké míry proočkovanosti rizikových skupin. Dominující z hlediska počtu zaznamenaných případů jsou věkové skupiny 15–30 let. Z hlediska dalšího vývoje je otázkou, zda a kdy se tento nárůst incidence přesune i do rizikových věkových skupin a bude následován nárůstem zátěže zdravotnického systému.

Druhým rizikovým faktorem pro závažný průběh nemoci je přítomnost základních preexistujících chronických onemocnění, která mohou jednak modifikovat průběh vlastní infekce a současně k jejichž dekompenzaci může dojít. Obě tato rizika zvyšují pravděpodobnost zvýšené závažnosti průběhu onemocnění, rozvoje komplikací, nutnosti hospitalizace a úmrtí. Mezi nejčastěji zmiňovaná chronická onemocnění patří například kardiovaskulární onemocnění, respirační onemocnění, diabetes mellitus, jaterní či renální onemocnění, imunosupresivní stavy, obezita a nádorová onemocnění.

A právě tato chronická onemocnění bez ohledu na věk nemocného spolu s vyšším věkem (nad 60 let) představují pro covid-19 základní rizikové faktory pro závažný průběh.

Specifikace výše uvedených rizikových skupin se musí odrážet v uplatňovaných opatřeních. Zejména je třeba dosáhnout maximální možné míry proočkovanosti proti covidu-19 u nejrizikovějších populačních skupin (starší věkové kategorie a osoby se základním chronickým onemocněním). Na druhou stranu i očkování osob ve středním a mladším věku je důležité, nejenom jako nástroj přímé ochrany očkovaných, ale také z hlediska snahy utlumit cirkulaci viru v populaci, a tím omezit riziko kontaktu rizikových skupin s onemocněním.

V rámci diagnostiky covidu-19 jsou zlatým standardem molekulárně biologické metody prokazující přítomnost nukleové kyseliny SARS-CoV-2 v biologických vzorcích odebraných nejčastěji z nosohltanu nebo orofaryngu. Druhou významnou metodou pro diagnostiku je provádění testů přítomnosti SARS-CoV-2 antigenu – N proteinu, který může být detekovatelný při aktivní replikaci viru. Možné je provádění sérologických vyšetření k detekci protilátek typu IgM a IgG proti SARS-CoV-2. IgM protilátky bývají detekovatelné v průběhu několika týdnů po infekci, následně přetrvává pozitivita IgG protilátek. Sérologické vyšetření není vhodné pro diagnostiku v aktuální fázi onemocnění.

Pro účely surveillance onemocnění covid-19 v EU dosud platí definice onemocnění z 3. prosince 2020 (37). Klinická kritéria pro covid-19 splňuje osoba s alespoň jedním z následujících příznaků: kašel, horečka, dušnost, náhlá ztráta chuti a čichu. Dalšími méně specifickými symptomy mohou být bolest hlavy, zimnice, bolest svalů, únava, zvracení a průjem. Laboratorním kritériem je detekce nukleové kyseliny nebo antigenu viru SARS-CoV-2 v biologickém vzorku.

U většiny osob, které prodělaly covid-19, dochází do několika dnů či týdnů k úpravě zdravotního stavu. U části nemocných však dochází k rozvoji dlouhodobých komplikací a následků, které se někdy označují jako postcovi-

dový syndrom. Může se jednat o zdravotní obtíže s širokou škálou intenzity, může se jednat o nové obtíže stejně jako o prohloubení již preexistujících obtíží. Postihovat mohou kohokoliv, kdo prodělal covid-19, ať již mírnou, nebo závažnou formu. Zmiňovanými dlouhodobými obtížemi jsou například dlouhodobá únava, poruchy duševní koncentrace, poruchy čichu a chuti, bolesti hlavy, bolesti na hrudi, dechové obtíže, kašel, bolesti svalů a kloubů, deprese a úzkosti. Multiorgánové postižení může zasahovat srdce, plíce, ledviny, kůži či mozek. Objevovat se mohou i autoimunní postižení. Doba přetrvávání není v současné době ještě dostatečně známá (38).

Budoucí vývoj

SARS-CoV-2 je stále novým virem, který byl zanesen do vnímavé lidské populace, což vedlo k nastartování pandemie. Postupně přirozené promořování populace a narůstající míra proočkovanosti vedou ke snižující se vnímavosti populace jako celku, a tedy k poklesu reprodukčního čísla. Je však otázkou, na jaké úrovni a jak dlouho bude přetrvávat individuální postinfekční, resp. postvakcinační protekce. To ovlivní, jak intenzivně a jak dlouho se bude virus ve společnosti šířit a jak významné budou příznaky onemocnění, které způsobuje. Je vysoce pravděpodobné, že původce covidu-19 bude dále přetrvávat v lidské populaci a až budoucnost ukáže, s jakou intenzitou se časem zařadí mezi ostatní respirační infekce.

Až do schválení prvních vakcín nebyla jiná možnost prevence než osobní preventivní opatření, mezi která patří zejména sociální distancování, ochrana dýchacích cest a používání dezinfekce, dále testování, vyhledávání nemocných a jejich kontaktů, resp. izolace a karanténa těchto osob. Se schválením prvních vakcín jsme získali možnost cílené specifické ochrany, která může časem významně ovlivnit míru a intenzitu nutných plošných preventivních i represivních protiepidemických opatření uplatňovaných ve společnosti. V současné době se jeví jako naprosto zásadní dosáhnout maximální možné míry proočkovanosti populace. I když není zcela

jasné, na jaké úrovni se začne uplatňovat efekt kolektivní protekce, odhady hovoří o asi 70 %. Vysoká míra proočkovanosti povede k omezení dopadů covidu-19 na populaci. Pravděpodobně se bude uplatňovat i efekt omezení cirkulace viru v populaci.

I když se zdá, že covid-19 je s námi již velmi dlouho, realitou je, že o něm víme stále velmi málo a dokážeme pouze odhadovat budoucí vývoj. Do něj se výrazně promítne zejména délka a kvalita protekce po prodělaném onemocnění, dostupnost a efektivita očkování v dlouhodobém horizontu a nutnost přeočkování. Tyto faktory ovlivňující vnímavost populace budou patřit ke klíčovým pro další vývoj pandemie. Významnou roli může rovněž hrát implementace nových, vysoce senzitivních diagnostických metod s krátkou dobou provedení do běžné praxe. V neposlední řadě bude důležitá i dosažitelnost efektivní kauzální terapie, včetně sledování efektivity léčebných postupů v případě infekcí různými variantami viru.

Významným fenoménem zcela jistě bude opakovaný vznik nových variant viru SARS-CoV-2, s rizikem zavlečení těchto variant na naše území, s čekáním na změny vlastností viru a jejich efekt na protekci po předchozí infekci nebo účinnost očkování. Proto je velice důležité zavést a udržovat monitoring cirkulujících variant viru, sledovat efekt vakcinace na protekci proti onemocnění, resp. proti infekci různými variantami viru, sledovat účinnost očkování nebo prodělaní onemocnění na riziko nosičství viru a schopnost přenášet nákazu dál, sledovat reinfekce a průlomové infekce. V případě výskytu nových variant viru SARS-CoV-2, které budou unikát postvakcinační a postinfekční protekci, nebo v případě zjištění fenoménu vyvanutí imunity, bude nutné modifikovat systém očkování, využít více účinných vakcín a zavést přeočkování.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

Literatura:

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–42.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395:470–3.
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report-22. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–60.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 22 June 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 surveillance report. Week 23, 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/weekly-surveillance-report>.
- Ministerstvo zdravotnictví ČR. COVID-19: Přehled aktuální situace v ČR. Available from: https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19?utm_source=general&utm_medium=widget&utm_campaign=covid-19.
- Daňková Š, Zvolský M, Dušek L. Mortalita data, kódování a vymezení úmrtí na COVID-19. 02. 11. 2020. Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/doc/zemreli-COVID-19-metodicky-rozbor.pdf>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
- Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2020;179:85–100.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiol.* 2020;5:562–569.
- Buchan SA, Tibebe S, Daneman N, Whelan M, Vanniyasingam T, Murti M, et al. Increased household secondary attacks rates with Variant of Concern SARS-CoV-2 index cases. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;ciab496.
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. *Nature.* 2021;592:438–43.
- Curran J, Dol J, Boulos L, Somerville M, McCulloch H, MacDonald M, et al. Transmission characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern Rapid Scoping Review. medRxiv. 2021:2021.04.23.21255515.
- Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Daset M, et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. bioRxiv. 2021:2021.04.22.440932.
- New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). COVID-19 variant of concern B.1.1.7. severity, 11 February 2021. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b117>.
- Pearson CA, Russel TW, Davies N, Kucharski AJ. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. Available from: https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf.
- Jassat W, Mudara C, Ozougwu L, Tempia S, Blumberg L, Davies MA, et al. Increased Mortality among Individuals Hospitalised with COVID-19 during the Second Wave in South Africa.; 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21253184v1>.
- Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carret M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(16).
- Public Health England. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants under Investigation in England Technical Briefing 14; 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/991343/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_14.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. ECDC: Stockholm, 2021.
- Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netlandet J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79:14614–21.
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1097–100.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–4.
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther.* 2010;128:119–28.
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know, *Int J Infect Dis.* 2020;94:44e48.
- Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:2932.
- Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *J Cell Mol Med.* 2020;24:6558–70.
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564–7.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382:970–1.
- Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(6):847–56.
- Fabiánová K, Kynčl J, Vlčková I, Jiřincová H, Košťálová J, Liptáková M, et al. COVID-19 reinfections. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2021;70(1):62–7.
- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25:278–80.
- Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Demographic Trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 3 December 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions. Updated Apr. 8, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>.

Korespondující autor:

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
Třebešská 1575
Hradec Králové, 50001
E-mail: jan.smetana@unob.cz

Očkování proti nemoci covid-19 u pacientů s autoimunitními zánětlivými revmatickými onemocněními

Vaccination against covid-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Ondřej Beran

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha

Souhrn

Pandemie infekčního onemocnění covid-19 přinesla v roce 2020 vzhledem ke své závažnosti urgentní potřebu vývoje nových vakcín. V bezprecedentně krátké době byly během necelého roku uvedeny do praxe první vakcíny. Pacienti s autoimunitními zánětlivými revmatickými onemocněními mohou mít zvýšené riziko infekce virem SARS-CoV-2 i těžšího průběhu covidu-19. Ze začátku vakcinační kampaně nebyl dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti u této specifické části populace, ale postupem času důkazy přibývají a doporučení se aktualizují a upřesňují. Ze zkušeností u jiných infekčních onemocnění vyplývá, že tvořící se postvakcinační odpověď může být negativně ovlivněna vlastním autoimunitním onemocněním i protizánětlivou léčbou. Následující přehled shrnuje současné znalosti a doporučení týkající se vakcinace proti covidu-19 u pacientů s autoimunitními zánětlivými revmatickými onemocněními.

Klíčová slova: covid-19, autoimunitní zánětlivé revmatické onemocnění, očkování, DMARDs, mRNA, imunosupresivní léčba

Summary

Due to its severity, the COVID-19 pandemic brought the urgent need to develop new vaccines. In an unprecedented short time, first vaccines were put into practice in less than a year. Patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases may be at increased risk of SARS-CoV-2 infection and a severe course of COVID-19. There have been insufficient data on safety and efficacy in this specific population since the start of the vaccination campaign, but over time the evidence is increasing and the recommendations for these patients are being updated and refined. Previous experience with other infectious diseases suggests that the a post-vaccination response may be adversely affected by autoimmune diseases as well as anti-inflammatory therapy. The following review summarizes the recommendations and current knowledge regarding vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Keywords: COVID-19, autoimmune inflammatory rheumatic disease, vaccination, mRNA, immunosuppression, DMARDs

Vakcinologie 2021;15(2):58–61

Úvod

Globální pandemie infekčního onemocnění covid-19 přinesla obrovské dopady na zdraví populace i fungování zdravotnických systémů. Vakcinace proti covidu-19 je kriticky důležitá a má podobně jako u jiných infekčních chorob zásadní význam pro snížení přenosu infekce virem SARS-CoV-2 a výskytu onemocnění.

Pacienti s autoimunitními zánětlivými

revmatickými onemocněními (autoimmune rheumatic diseases, AIRD) mají obecně zvýšené riziko infekce, které je dáno základní nemocí, častými závažnými komorbiditami a imunosupresivní léčbou zahrnující kortikoterapii a nemoc modifikující antirevmatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), která lze rozdělit na konvenční syntetická (csDMARDs), biologická (bDMARDs) a cílená syntetická (tsDMARDs) (1). Intenzivní

imunosupresivní léčba je v současnosti obvykle nasazována v časně fázi revmatického onemocnění s cílem navodit remisi, a proto je prevence infekčních onemocnění zásadně důležitá v péči o pacienty s AIRD. Cílem vakcinace je snížení výskytu závažných infekcí a souvisejících návštěv u lékaře, hospitalizací a samozřejmě i fatálních komplikací. Navzdory jednoznačným přínosům vakcinace proti řadě infekcí (např. chřipce, pneumo-

kokům, virovým hepatitidám ad., není proočkovanosť v této rizikové skupině optimální a mezi důvody, které k tomu přispívají, patří i obavy z bezpečnosti a nižší účinnosti vakcín. Na druhou stranu je v dnešní době potřeba posuzovat riziko konkrétní infekce a přínos očkování individuálně v závislosti na věku pacienta, typu a závažnosti revmatického onemocnění, přítomných komorbidit, probíhající léčby a dalších faktorů. Podobně je tomu i v případě očkování proti covidu-19, kde by měl revmatolog poučít své pacienty s revmatickým onemocněním o vhodnosti očkování a zapojit je do společného rozhodovacího procesu.

Covid-19 a revmatická onemocnění

Co se týče rizika nákazy virem SARS-CoV-2 u pacientů s AIRD, vyznívají publikované studie zatím nejednoznačně vzhledem k tomu, že riziko infekce je zásadně ovlivněno řadou faktorů, jako je konkrétní revmatické onemocnění, léčba, věk, pohlaví, komorbidity atd. Metaanalýza sedmi kontrolovaných případových studií u pacientů s autoimunitními onemocněními demonstrovala zvýšený výskyt covidu-19 oproti kontrolní skupině pacientů (OR: 2.19, 95% CI: 1.05 to 4.58, $p = 0,038$), přestože pouze tři z těchto studií potvrdily zvýšené riziko infekce (2). Zmíněná metaanalýza dále naznačila, že léčba kortikoidy zvyšuje riziko infekce virem SARS-CoV-2 a může přispět k vyšší prevalenci covidu-19. Léčba kortikoidy, csDMARDs a kombinace b/tsDMARDs-csDMARDs přispívala k horšímu průběhu nemoci covid-19, naopak léčba bDMARDs a tsDMARDs v monoterapii, zejména inhibitory TNF, byla asociována se sníženým rizikem těžkého průběhu choroby a byla tak prokázána bezpečnost jejího podávání během pandemie. V metaanalýze 31 studií zahrnující 1 138 pacientů s covidem-19 a revmatickým onemocněním bylo zjištěno vyšší riziko hospitalizace, pobytu na JIP a zvýšená smrtnost 7 %, což je podobná hodnota jako v případě databáze Global Rheumatology Alliance (6,7 %) a vyšší než hodnota 3,4 % reportovaná z databáze WHO,

přičemž věk, pohlaví a přítomnost komorbidit nemusely mezi kohortami navzájem odpovídat (3).

Očkování proti covidu-19

Koncem roku 2020 byla ve světě i v České republice zahájena očkovací kampaň proti onemocnění covid-19. V bezprecedentně krátké době byly uvedeny do praxe vakcíny založené na inovativním principu mRNA kódující protein S (Comirnaty, Spikevax) a následně i vektorové vakcíny (Vaxzevria, Janssen). Všechny registrované vakcíny prokázaly vysokou účinnost a bezpečnost (4). Pacienti s AIRD nebyli do klinických studií s vakcínami zařazeni, a proto u nich panovala z počátku zvýšená opatrnost. Ze začátku vakcinační kampaň nebyl dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti u této specifické části populace, ale postupem času data přibývají a doporučení se postupně aktualizují a upřesňují. Přístup k očkování proti covidu-19 na začátku vycházel ze zkušeností z jiných vakcinací a názoru expertních skupin. Vzhledem k faktu, že pacienti s AIRD mohou mít zvýšené riziko infekce virem SARS-CoV-2 a těžšího průběhu onemocnění covid-19, bylo očkování v této skupině standardním doporučeným postupem. V řadě zemí včetně České republiky byli pacienti s AIRD prioritizováni v souladu s doporučením odborných společností včetně American College of Rheumatology (5).

Ze zkušeností s vakcinací proti jiným infekčním onemocněním je známo, že terapie kortikoidy i DMARDs může negativně ovlivňovat tvořící se postvakcinační odpověď (1). V multicentrické observační studii Furera et al. z Izraele byla vyhodnocena imunogenita a bezpečnost mRNA vakcíny BNT162b2 (Comirnaty) společností Pfizer-BioNTech u 686 pacientů s AIRD ve srovnání se zdravou populací (6). Mezi diagnózami převažovala revmatoidní artritida (263 pacientů), psoriatická artritida (165 pacientů), axiální spondylartritida (68 pacientů), systémový lupus erytematodes (101 pacientů) a systémové vaskulitidy (93 pacientů). Po vakcinaci nebyl

u pacientů s AIRD zaznamenán žádný případ symptomatického průběhu covidu-19 oproti jednomu lehkému případu v kontrolní skupině. Studie prokázala nízký výskyt nežádoucích účinků a aktivita základního onemocnění zůstala po očkování stabilní. Procento séropozitivních jedinců bylo dva až šest týdnů po podání druhé dávky vakcíny významně nižší u pacientů s AIRD oproti kontrolám (86 % vs. 100 %, $p < 0,0001$). U pacientů s AIRD byla snížena i postvakcinační hladina neutralizačních protilátek IgG proti proteinu S. Jako rizikové faktory pro horší odpověď na vakcínu byly shledány vyšší věk a léčba kortikoidy, rituximabem (séropozitivita pouze u 39 % očkovaných), mykofenolátem-mofetilem a abataceptem. U pacientů léčených kortikoidy byla přítomna séropozitivita u 66 % vakcinovaných osob, při průměrné denní dávce 6,2 mg. Léčba metotrexátem v monoterapii nebo kombinaci snížila protilátkovou odpověď pouze mírně, když v případě všech pacientů léčených metotrexátem bylo procento séropozitivních očkovaných osob 84 % oproti 93 % u vakcinovaných pacientů léčených metotrexátem v monoterapii. Tyto výsledky tak podporují stávající doporučení, že léčba většinou DMARDs včetně metotrexátu, cytokinových blokátorů a inhibitorů Janusových kináz (JAK) může pokračovat a není třeba ji upravovat během průběhu vakcinace, na rozdíl od léčby rituximabem a abataceptem, kde je na zvážení posunutí podání. I když je účinnost vakcinace u pacientů s AIRD snížena, velmi dobře chrání proti hospitalizaci a úmrtí na covid-19. Poněkud odlišný závěr má studie Habermana et al. sledující imunitní odpověď po vakcinaci mRNA vakcínou na dvou menších kohortách pacientů s AIRD, která popsala výrazný pokles imunogenicity u pacientů léčených metotrexátem (7). Pouze 62 % pacientů léčených metotrexátem bylo po vakcinaci séropozitivních oproti 92 % pacientů bez léčby metotrexátem. Metotrexát měl v této studii vliv rovněž na stimulaci buněčné imunity, když snižoval procento aktivovaných CD8 T buněk. V případě pacientů léčených bDMARDs (inhibitory TNF, IL-6, IL-23, IL-17) a tsDMARDs (inhibitory

JAK) nebyl zpozorován rozdíl v imunogenicitě oproti zdravým kontrolám. V další studii Simona et al. zahrnující 84 pacientů s AIRD a 182 zdravých osob vytvořily postvakcinační IgG protilátky všechny kontrolní osoby, ale pouze 94 % revmatologických pacientů (8). Tvorba neutralizačních protilátek byla zjištěna téměř u všech kontrol, ale pouze u 91 % pacientů s AIRD. Celkově tato studie naznačila velmi dobrou účinnost vakcinace proti covidu-19, nicméně potvrdila, že imunitní odpověď u pacientů s AIRD je pomalejší a snížená oproti zdravým jedincům. To se týkalo i pacientů bez jakékoli léčby, a proto autoři zdůrazňují význam vlastního autoimunitního onemocnění v ovlivnění reakce imunitního systému na vakcínu. V další retrospektivní studii amerických autorů z jednoho revmatologického pracoviště byla ve skupi-

ně 89 pacientů srovnávána serologická odpověď po vakcinaci v závislosti na druhu podávané léčby. Hlavním zjištěním bylo, že 20 z 21 pacientů nevytvářejících po vakcinaci protilátky bylo léčených rituximabem, když celkem tuto léčbu obdrželo 30 pacientů (9). Medián doby od posledního podání rituximabu u séronegativních pacientů byl 98 dní, s delším odstupem od léčby se pravděpodobnost postvakcinační sérokonverze zvyšovala. U pacientů, kde byly před vakcinací patrné známky rekonstituce B buněk, byla větší pravděpodobnost humorální odpovědi než u pacientů s kompletní B-buněčnou deplecí. V této souvislosti autoři připomínají, že i u séronegativních pacientů vakcinace poskytuje určitou protekci cestou mechanismů buněčné imunity (10). Výsledky všech zmíněných studií naznačují, že u pacientů s AIRD

může mít význam sledování imunitní odpovědi a s ohledem na výsledek plánovat podání posilovacích dávek. V současné chvíli ale jednoznačný korelát protekce určen není a testování anamnestických protilátek před i po očkování ani podání třetí dávky vakcín v odborných doporučeních nejsou uvedeny. Do budoucna se o těchto postupech bude jistě v souvislosti s výsledky dlouhodobých klinických studií rozhodovat.

Závěr a doporučení

Pacienti s AIRD jsou ve vyšším riziku závažného průběhu, hospitalizace a úmrtí na covid-19 ve srovnání se zdravou populací. Zvýšená smrtnost je výrazně ovlivněna zejména věkem, pohlavím, přítomnými komorbiditami a imunosupresivní terapií. Vakcíny

Hydroxychlorochin, IVIG, kortikoidy, azathioprin, sulfasalazin, leflunomid, cyklofosfamid (orální), inhibitory TNF, IL-6R, IL-1, IL-17, IL-12/23, IL-23, belimumab, orální inhibitory kalcineurinu	Žádná úprava léčby nebo načasování vakcinace
Mykofenolát, metotrexát	Pokud je nemoc dobře kontrolována, nepodávat 1 týden po podání každé dávky, žádná úprava načasování vakcinace
Inhibitory JAK	Pokud je nemoc dobře kontrolována, nepodávat 1 týden po podání každé dávky
Abatacept s.c.	Abatacept vynechat 1 týden před a 1 týden po podání 1. dávky vakcíny, žádná úprava léčby u 2. dávky vakcíny
Abatacept i.v.	Podání 1. dávky vakcíny 4 týdny po infuzi abataceptu, další infuze 1 týden po vakcinaci 1. dávkou, žádná úprava léčby u druhé dávky vakcíny
Cyklofosfamid i.v.	Načasovat podání 1 týden po vakcinaci každou dávkou
Rituximab	Vakcinace 4 týdny před dalším cyklem rituximabu, další podání rituximabu 2–4 týdny po poslední dávce vakcíny
Acetaminofen, nesteroidní protizánětlivé léky	Nepodávat 24 hod. před vakcinací, pokud je nemoc kontrolována

Tabulka 1 Doporučené načasování očkování a terapie u pacientů s revmatickým onemocněním. Adaptováno podle doporučení American College of Rheumatology (5)

proti covidu-19 jsou dobře imunogenní u většiny pacientů s AIRD a vykazují uspokojivý bezpečnostní profil. Některé léčebné režimy zahrnující zejména kortikoidy, rituximab, mykofenolát a abatacept byly asociovány se sníženou imunitní odpovědí. Kromě známé závažné alergické reakce na vakcínu či její komponenty nejsou popsány jiné kontraindikace vakcinace proti covidu-19 u pacientů s revmatickým onemocněním a benefit z vakcinace převažuje teoretická rizika včetně vzplanutí nemoci nebo vzniku nového autoimunitního onemocnění. Všechna tato doporučení stále vycházejí z omezeného množství aktuálně dostupných údajů a konsenzuálních stanovisek expertů různých odborností. Proto by mělo být přistupováno ke každému pacientovi individuálně se zvážením všech aspektů týkajících se jeho zdravotního stavu, průběhu revmatického onemocnění a jeho léčby.

Doporučení pro načasování očkování a terapie antirevmatiky vytvořené experty American College of Rheumatology a vydané v květnu 2021 je uvedeno v tabulce 1. Pokud není pacientův stav závažný, vyžadující například hospitalizaci, není třeba při léčbě většinou antirevmatik očkování odkládat. Výjimkou je léčba rituximabem, kde je vhodné očkování zahájit pět měsíců po zahájení posledního cyklu a další dávku rituximabu podat dva až čtyři týdny po druhé dávce očkování. V případě pokračování léčby mykofenolátem, metotrexátem a zejména inhibitory JAK po očkování je doporučen odstup jednoho týdne po každé dávce vakcíny. Subkutánní podání abataceptu by nemělo být provedeno jeden týden před a jeden týden po aplikaci první dávky vakcíny bez nutnosti úpravy dávkování kolem podání druhé dáv-

ky očkování. Toto doporučení vychází z předpokladu, že abatacept inhibuje naivní T lymfocyty při prvním setkání s vakcinačním antigenem, ale již neovlivňuje reaktivaci imunitní odpovědi po podání posilovací druhé dávky vakcíny. V případě intravenózní léčby abataceptem je doporučeno podat první dávku vakcíny čtyři týdny po infuzi abataceptu a další podat jeden týden po vakcinaci. Opět není třeba modifikovat načasování léčby kolem aplikace druhé dávky vakcíny. Při intravenózní léčbě cyklofosfamidem je doporučeno naplánovat podání infuze jeden týden po každé dávce očkování proti covidu-19.

Vzhledem k dynamickému průběhu pandemie nemoci covid-19 a rychle přibývajícím údajům o bezpečnosti a účinnosti očkování u pacientů s AIRD je nutné odborná doporučení průběžně upravovat a doplňovat. Cílem samozřejmě zůstává nastavit takovou vakcinační strategii, aby bylo u každého pacienta minimalizováno riziko covidu-19 a zároveň neměl průběh očkování negativní vliv na klinický průběh základního revmatického onemocnění.

Poděkování: Práce byla podpořena projektem institucionální podpory MO1012.

Literatura:

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39–52.
2. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct 13. Epub ahead of print.

3. Xu C, Yi Z, Cai R, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of global data. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102778.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–2615.
5. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun 15. Epub ahead of print.
6. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jun 14. Epub ahead of print.
7. Haberman RH, Herati RS, Simon D, et al. Methotrexate Hampers Immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Immune-Mediated Inflammatory Disease. Preprint. medRxiv. 2021 May 12.
8. Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6. Epub ahead of print.
9. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 11. Epub ahead of print.
10. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):75–81.

Korespondence:
doc. MUDr. Ondřej Beran, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí
1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200
Praha 6, 169 02
E-mail: ondrej.beran@lf1.cuni.cz

SARS-CoV-2 v Africe

SARS-CoV-2 in Africa

Vanda Boštíková

²Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany

Souhrn

Nejranější případy onemocnění covid-19 na území Afriky byly ve své většině důsledkem importů ze zahraničí. Vůbec první nemocný na kontinentu byl detekován v Egyptě 14. února loňského roku. Demokratická republika Kongo (DRK) identifikovala první případ pacienta s nemocí covid-19 na počátku roku 2020. Dva dny po svém návratu z Francie byl v hlavním městě Kinshase pozitivně testován první pacient. Cestovní restrikce a status „State of Emergency“ byly vyhlášeny 24. března 2020. Následoval „lockdown“. V červnu téhož roku bylo onemocněním covid-19 zasaženo již 11 provincií. Negativní sociálně ekonomický dopad se projevil a má obdobný průběh jako v kterékoli jiné zemi. DRK se neliší od dalších afrických zemí ani v otázce postižení infekčními chorobami jako je HIV, malárie, cholera, spalničky, ebola. Opakující se epidemie onemocnění ebola jsou řešeny prstencovou vakcinací vakcínou Ervebo. Na rozdíl od viru Ebola část obyvatelstva nevěří v existenci SARS-CoV-2 a nedodrжуje základní protiepidemická opatření. Zdravotnické kapacity byly na počátku epidemie SARS-CoV-2 velmi limitované, jak z hlediska diagnostiky a testování, tak z hlediska dostupnosti léčby (60 ventilátorů na 83 milionů obyvatel). Situace je komplikovaná i v důsledku dvacet let přetrvávajícího válečného konfliktu. Další africký stát, Guinea, čelí v tuto chvíli nejen onemocnění covid-19, ale i zoonotickému onemocnění – horečce Lassa, detekované u několika pacientů.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, ebola, pandemie, epidemie, Afrika, Guinea, Demokratická republika Kongo, HIV, vakcína Ervebo, prstencové očkování, horečka Lassa

Summary

The earliest cases of COVID-19 disease in Africa were, in most cases, the result of imports from abroad. The Democratic republic of the Congo (DRC) identified the first case at the beginning of 2020. Two days after his return from France, the first patient was tested positively in the capital, Kinshasa. The travel restrictions and status of the state of emergency were announced on 24 March 2020. A lockdown followed. In June of the same year, 11 provinces were already affected by COVID-19 disease. The negative socio-economic impact has occurred and is similar to that in any other country. The DRC does not differ from other African countries or on the issue of infectious diseases such as HIV, malaria, cholera, measles or Ebola virus disease. Recurring Ebola epidemics are addressed by vaccination with Ervebo vaccine. Unlike Ebola, part of the population does not believe in the existence of SARS-CoV-2 and does not respect basic anti-epidemic measures. Medical capacities were very limited at the beginning of the SARS-CoV-2 epidemic, both in terms of diagnosis and testing and availability of treatment (60 ventilators to 83 million inhabitants). The situation is complicated as a result of 20 years continuing wars. Another African country, Guinea, is currently facing not only COVID-19, but also the zoonotic disease of Lassa fever, which has been detected in several patients.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-2, Ebola virus disease, pandemic, outbreak, Africa, Guinea, Democratic republic of Congo, HIV, vaccine Ervebo, ring vaccination, Lassa fever

Vakcinologie 2021;15(2):62–67

Ebola v Demokratické republice Kongo a Guinei

V prvních únorových dnech letošního roku (2021) oznámila Demokratická republika Kongo (DRK) záchyt nového

případu onemocnění ebolou ve městě Butembo (provincie Severní Kivu). Jedná se o oblast zasaženou epidemií eboly v létě roku 2020. O týden později, 14. února 2021 oznámila Guinejská republika novou epidemií eboly v ob-

lasti Gouécké. V červnu 2021 byla tato epidemie vyhlášena za ukončenou. U 16 osob potvrdily testy pozitivitu na přítomnost viru Ebola, u sedmi osob bylo na onemocnění ebola vysloveno podezření, 12 osob zemřelo.

WHEN WILL I GET MY VACCINE?

Georgia Interim COVID-19 Vaccination Strategy

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends phases, or priority levels, for vaccination. These recommendations are used by the state to formulate its plan for vaccination.

Currently Vaccinating: **PHASE 1a**

As more vaccine becomes available, more people will be vaccinated.



Obr. 1 Plošné očkování proti covidu-19 v americkém státě Georgia, včetně prioritizace skupin

Zdroj: <https://twitter.com/cdphga/status/1352277355809677312>

DRK zachytila a diagnostikovala 11 pozitivních a čtyři zemřelé. Trasování v DRK zachytilo 643 kontaktů. U 87 % z nich se podařil úspěšný monitoring a ve svém důsledku bylo 1 083 osob očkováno vakcínou Ervebo proti onemocnění ebola (rVSV-ZEBOV-GP). DRK využilo zásobu vakcín, která v zemi zůstala od poslední epidemie eboly, Guinea obdržela několik desítek tisíc dávek od Světové zdravotnické organizace (WHO) a USA (1–4, 16).

Očkování proti ebolě – vakcína Ervebo

Vakcína Ervebo obsahuje živé oslabené viry vezikulární stomatitidy kmene Indiana, které jsou geneticky upraveny a nesou plasmid kódující virový povrchový glykoprotein viru Ebola kmene Kikwit 1995 (zairské Eboly). Jedná se o nejčastěji se vyskytující kmen viru Ebola, který způsobuje smrtelnost v průměru u 83 % nakažených. Vakcína se aplikuje intramuskulárně do deltoidní oblasti nedominantní paže nebo horní oblasti

stehna, v jedné dávce (1 ml), a to osobám od 18 let výše. V minulosti byla tato vakcína podána několika tisícům dobrovolníků v rámci vakcinačních studií, které proběhly v Africe, Evropě a USA. Účinnost a bezpečnost Ervebo vakcíny byla hodnocena v rámci experimentálního podání 9 096 subjektům ve věku 18 let a starší. Šlo o obyvatele státu Guinea, kteří spadali do skupiny kontaktů a kontaktů s indexovými případy osob infikovaných virem Ebola a laboratorně potvrzenými případy (18, 19). V současnosti je tato očkovací látka opakovaně a úspěšně používána například v DRK, kde byla poprvé nasazena při desáté epidemii eboly.

Očkování probíhá tzv. prstencovým způsobem (ring vaccination). Jedná se o přístup, který byl poprvé použit při eradikaci pravých neštovic. Jeho princip spočívá nikoli v plošném očkování, ale je založen na identifikaci a očkování kontaktů diagnostikovaných případů, stejně jako kontaktů těchto primárních kontaktů. Často jde o rodinné příslušníky, sousedy, kole-

gy nebo přátele nemocného. Právě tyto lidé tvoří zmiňovaný „prsteneček“. Zároveň jsou očkováni zdravotničtí pracovníci, kteří přicházejí do styku s nemocnými a hrozí jim tak vysoké riziko nakažení. Definice charakterizuje kontakty jako takové osoby, které žily posledních minimálně 21 dnů (maximální hodnota inkubační doby) v té samé domácnosti jako nemocná osoba. Dále jde o osoby, které navštívily pacienta poté, co se u něj objevily symptomy onemocnění, a osoby, které byly v blízkém fyzickém kontaktu s tělem nemocného, jeho tělními tekutinami, jeho povlečením, oblečením, osobními předměty. Kontakty kontaktů jsou definovány jako sousedé, členové rodiny nebo vzdálenější přibuzenstvo, kteří žijí v blízké vzdálenosti, dále sem spadají všechny další osoby, které se dostaly do kontaktu s nemocným (7, 19).

Očkování nemusí ochránit všechny očkované osoby. Je nezbytné dodržovat i nadále standardní opatření při práci v ohniscích nákazy, péči o pacienty a osoby s podezřením na toto

infekční onemocnění. Všechny očkované osoby jsou monitorovány (pacient zůstává 30 minut po očkování pod dohledem zdravotníků). Ze zkušeností s očkovací kampaní v Guineji je známo, že vedlejší účinky po očkování, pokud se objeví, patří mezi mírné. Očkované osoby udávají bolest hlavy, bolest svalů, únavu, zvýšenou teplotu. Informace podléhají povinnému hlášení. Pokud by očkováná osoba byla před očkováním infikována virem Ebola, pak se vysoce pravděpodobně vyvine onemocnění ebola. Jestliže se objeví kterýkoli symptom typický pro ebolu, je opětovně nutné okamžitě informovat očkovací tým (1, 2, 4).

Covid-19 na africkém kontinentu

Současně s novou epidemií eboly zde ovšem tak jako jinde na africkém kontinentu probíhá už déle než rok pandemie covidu-19 vyvolaná SARS-CoV-2. Afrika byla onemocněním covid-19 zasažena později než většina ostatních světadílů. Velkým problémem na počátku pandemie v této oblasti byla slabá infrastruktura zdravotnických systémů, stejně jako mnoho dalších překážek omezu-

jících či přímo znemožňujících rychlou detekci a diagnostiku SARS-CoV-2. Pozdější výskyt a jiná míra rozšíření covidu-19 byly sledovány odbornou komunitou s velkým údivem i z důvodů významného leteckého propojení Afriky s Čínou, Itálií a dalšími zeměmi výrazně zasaženými pandemií (5). V první polovině roku 2020 registrovala Sekce pro oblast Afriky WHO překvapivě „pouhých“ 21 388 potvrzovaných případů covidu-19 napříč 33 africkými zeměmi, z nichž 875 skončilo úmrtím pacienta. Poměr nemocných mužů versus žen se dlouhodobě pohyboval a stále pohybuje na úrovni 1,4 ve prospěch mužů. Věkový medián nemocných je pro Afriku 41,5 roku, interval pak mezi 31 až 54 roky – to by mohlo alespoň z části vysvětlovat celkově nízký počet úmrtí na africkém kontinentu v porovnání s celosvětovým vývojem (graf 1) (6).

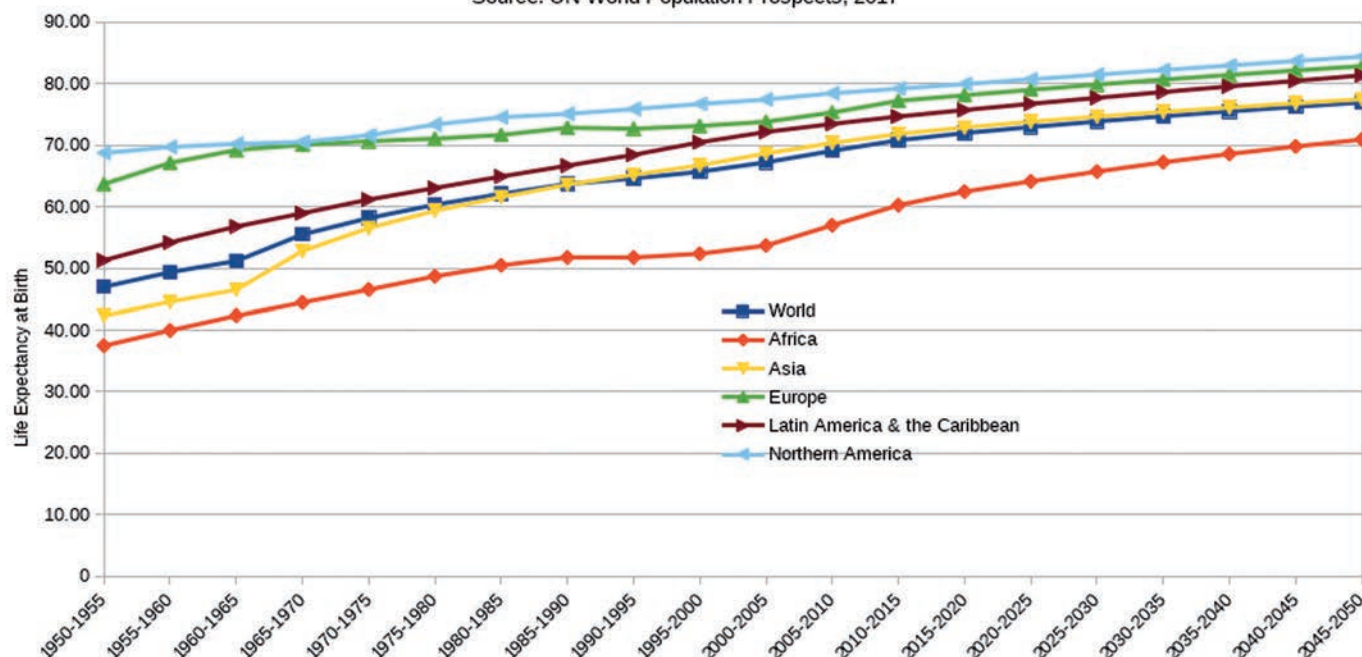
Nejvyšší počty nemocných jsou opakovaně zaznamenávány v Jihoafrické republice. Ta je následována Alžírem, Kamerunem, Ghanou. Prakticky všechny indexové případy z první poloviny loňského roku měly charakter importovaných nálezů – při epidemiologickém šetření uvedly infikované osoby návrat ze zahraničních

cest. Jednalo se o Francii, Spojené království, Itálii, Švýcarsko, Španělsko, Německo, USA, Spojené arabské emiráty, Indii, Írán, Japonsko a Nový Zéland. V důsledku této situace byla s pomocí WHO urychleně vybudována testovací zařízení v 37 afrických státech. Zároveň začala být využívána stávající centra amerického CDC na území Afriky pro sekvenaci izolátů od pacientů s nemocí covid-19 (8).

V době vzniku tohoto článku, v polovině července 2021 je na území Afriky očkováno proti SARS-CoV-2 méně než 2 % z celkového počtu populace. Počty nových případů onemocnění jsou podle dat africké pobočky CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Addis Abeba, Etiopie) posledních osm týdnů na vzestupu. Namibie, Jihoafrická republika, Tunis, Uganda a Zambie vykázaly v posledním týdnu nejvyšší počty úmrtí. V prvním červencovém týdnu zemřelo na kontinentu 5 600 osob, toto číslo představuje 43% nárůst oproti předchozímu týdnu. Stejně tak prudce rostou počty hospitalizovaných a počet volných lůžek na jednotkách intenzivní péče se prudce snižuje. Hovoří se o třetí vlně ve 23 státech Afriky, nově zahrnujících

Life Expectancy by Region, 1950-2050

Source: UN World Population Prospects, 2017



Graf 1 Předpokládaný průměrný věk dožití podle kontinentů

Zdroj: https://en.wikipedia.org/wiki/Life_expectancy

Senegal a Malawi. Ve 22 státech Afriky pak byla detekována varianta delta SARS-CoV-2, s tím, že rychlost jejího šíření v populaci je o 225 % vyšší než u původního viru. Nejvyšší nárůst infekcí zaznamenalo Zimbabwe (15 760 případů, 106 nemocných na 100 000 obyvatel, nárůst o 20 %), Botswana (10 745 nemocných, 456/100 000, nárůst 172 %) (20). Souhrnná data hovoří k 20. červenci 2021 o 6 281 998 případech nemocných, z toho 159 719 skončilo úmrtím a 5 513 426 se vyléčilo. Celkem bylo provedeno 55 842 683 diagnostických testů.

Charakteristika koronavirů

Koronaviry patří mezi celosvětově se vyskytující viry, většinou vyvolávající mírná až středně těžká onemocnění. Na druhou stranu mohou být zodpovědné i za závažná onemocnění. Známe sedm koronavirů schopných infikovat člověka. Ze skupiny alfa koronavirů je to virus 229E a NL63, ze skupiny beta koronavirů pak OC43, HKU1, SARS-Co-1, SARS-CoV-2 a MERS-CoV. Víme, že lidský organismus si pamatuje v průměru jeden až tři roky setkání s HCoV-OC-43, HCoV-229E, HCoV-NL63, stejně jako HCoV-HKU1. Tyto údaje bohužel nemáme pro MERS-CoV, stejně jako pro SARS-CoV-1 a SARS-CoV-2.

V posledních letech byly vyvinuty některé vakcíny poměrně rychle. Vývoj vakcíny proti SARS trval 19 měsíců, proti viru Ebola sedm měsíců, proti viru Zika dokonce jen půl roku. Design očkovací látky není v současnosti problémem, nicméně časově náročné je následné testování kandidátní vakcíny. V běžné situaci trvá v průměru deset let (USA), a zhruba 90 % z testovaných kandidátních vakcín končí neúspěchem (9).

Vakcíny proti SARS-CoV-2

Proti onemocnění covid-19 existují čtyři základní druhy vakcín. Jedná se o inaktivované nebo oslabené živé očkovací látky, virové vektorové vakcíny, vakcíny na bázi proteinů a vakcíny na bázi mRNA.

Inaktivované nebo živé oslabené virové vakcíny používají oslabenou nebo inaktivovanou formu živého viru SARS-CoV-2 (Sinopharm, Sinovac, Bharat Biotech Int.). Nevýhodou těchto vakcín je mimo jiné jejich zdoluhavý vývoj. Virové vektorové vakcíny proti onemocnění covid-19 využívají oslabený nepatogenní virus – adenovirus jako vektor (nosič). Výhodou vektorových vakcín je, že se dají snadno a relativně levně vyrobit (CanSino Biologics, Janssen Pharmaceutica, Sputnik V, AstraZeneca). Vakcíny na bázi proteinů používají k vytvoření imunitní odpovědi fragmenty proteinů nebo proteinových obalů napodobujících virus SARS-CoV-2 (Novavax).

Vakcíny na bázi mRNA využívají uměle syntetizovanou RNA (ribonukleová kyselina), podle nichž si organismus vytvoří příslušné proteiny původce choroby a na tyto proteiny pak vzniká bezpečná imunitní odpověď organismu (BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, Moderna/NIH). Výhodou DNA a RNA vakcín je relativně snadná, rychlá a levná výroba.

16. března 2020 byla v Seattlu (WA, USA), jako první člověk na světě, očkovaná americká dobrovolnice Jennifer Haller experimentální vakcínou třetí generace firmy Moderna proti SARS-CoV-2.

Tato kandidátní vakcína mRNA-1273 je konstruována na bázi mRNA enkapsulované v lipidových nanočásticích (LNP-enkapsulované mRNA), kódující S protein. Vakcíny mRNA nesou nukleotidovou sekvenci kódující proteiny, které daný patogen využívá pro vyvolání onemocnění. Vakcína je konstruována tak, že dané proteiny fungují jako antigeny a jsou tak rozeznávány naším imunitním systémem.

Moderna má předchozí zkušenosti s vývojem čtyř vakcín na bázi mRNA. Jejich testování a studie potvrzují, že tento princip konstrukce vakcíny je bezpečný, což umožnilo firmě přeskočit úvodní fázi testování očkovací látky proti covidu-19 na zvířecím modelu. Vývoj těchto očkovacích látek třetí generace se navíc ukazuje být

rychlejší, levnější, a látky jsou často účinnější než tradiční očkovací látky. V neposlední řadě lze mRNA vakcíny aplikovat ve výrazně menších objemech a zároveň mají delší skladovací dobu.

Obecně testování vakcín probíhá ve třech fázích. První fáze je prováděna na malém souboru dobrovolníků a obvykle se čeká několik měsíců na eventuální nežádoucí účinky. Ve druhé fázi se již látka testuje na několika stech osobách, a opět se sledují možné nežádoucí jevy a to, zda dochází k aktivaci imunitního systému. Tato fáze trvá obvykle opět několik měsíců. Třetí fáze probíhající typicky na několika tisících subjektech sleduje i nadále možné nežádoucí účinky a účinnost látky. Může trvat i několik let. Typické testování kandidátní vakcíny vydá na čtyři roky. Moderna se rozhodla časový faktor ovlivnit tím, že některé fáze se realizují paralelně, nicméně počty testovaných dobrovolníků se nemění. Celkový čas testování byl ve výsledku zkrácen na 18 měsíců. Vakcíny jsou i po udělení licencí a registraci neustále monitorovány (8, 15).

Afrika se potýká v souvislosti s očkovaním proti covidu-19 s řadou problémů, z nichž některé jsou pro tento kontinent specifické. V první řadě je to otázka nedostatečných nebo zcela chybějících systémů a databází obyvatelstva, neznalost základních demografických údajů, jako je lokalizace pacientů, jejich věk; stejně tak chybí záznamy jejich zdravotního stavu, léčby apod. Země jako je Angola, Ghana a Nigérie se tuto situaci snaží řešit mobilními týmy, které objíždějí či obcházejí jednotlivé domácnosti, sbírají informace o jejich členech a sestavují příslušné seznamy. Země jako Botswana, Rwanda a další akceptují aplikaci více než tři různých vakcín proti covidu-19, nicméně to představuje velký logistický problém – otázka různých skladovacích podmínek, podmínek distribuce a aplikace očkovacích látek. Světová zdravotnická organizace doporučuje těmto zemím věnovat zásadní pozornost správné očkovací praxi (17).

HIV a covid-19

Dlouhodobé a zcela zásadní obavy z dopadů pandemie SARS-CoV-2 jsou spojovány s faktem, že státy subsaharské Afriky se podílejí na 70 % celosvětového výskytu případů HIV. Informace o tom, jakým způsobem se chová koinfekce SARS-CoV-2 virem u pacientů nemocných HIV jsou zatím nedostačující. Faktem je, že rizikové faktory pro těžký průběh onemocnění covid-19 a úmrtí, tj. kardiovaskulární onemocnění, chronická onemocnění ledvin, diabetes, nádorová onemocnění, převažují. Za velmi důležitou je považována v současnosti probíhající studie sbírající data, která mají odpovědět na otázku, zda onemocnění covid-19 má vliv na závažnost průběhu a úmrtí u HIV pacientů, zejména u těch, jejichž HIV onemocnění není kontrolováno – ať už mají pacienti vysoké množství virových kopií HIV, nebo nízké počty CD4+ T buněk. Fakt nižšího průměrného věku dožití typický pro africké pacienty s komorbiditami nebo imunosuprimované osoby se svým způsobem stává benefitem pro zpomalování šíření a počty infikovaných SARS-CoV-2 v africké populaci v porovnání s populací evropskou či severoamerickou (10, 14).

Porovnání průběhu onemocnění covid-19 versus ebola

Od roku 1976, kdy byl poprvé detekován virus Ebola, proběhlo do současnosti v Demokratické republice Kongo celkem dvanáct epidemií tohoto onemocnění. Poslední epidemie pak v provincii North Kivu, která byla takto zasažena již podruhé. Ve stejném čase probíhající epidemie eboly a covidu-19 ukazují, že tyto dvě nemoci jsou z pohledu etiologického a epidemiologického zřetelně odlišné. Covid-19 se šíří rychleji a je méně fatální, zatímco ebola se šíří pomalu a její „fatality rate“ (FR, míra smrtelnosti) je podstatně vyšší. V DRK se FR pro covid-19 udržuje na hodnotě 2,7 %, pro ebolu během její 12. epidemie má hodnotu 36 %. V Guineji je FR pro covid-19 na úrovni 0,6 % a pro ebolu se udržuje na hod-

notě 50 %. Proti ebole máme dnes účinnou vakcínu, nicméně cesta k redukci šíření tohoto onemocnění je dlouhá a vede, jak již bylo zmíněno, přes prstencové očkování. V rámci očkovací strategie proti covidu-19 je nutné očkovat populaci plošně, v co nejkratším čase (obr. 1). Je nutné dosáhnout minimálně 70% hladiny proočkovanosti pro získání benefitu kolektivní imunity. Pro obě infekční nákazy platí nutnost dodržovat základní hygienická pravidla.

Na rozdíl od vakcín proti covidu-19 nemá Afrika problémy se zásobováním vakcínami Ervebo proti ebole. Dlouhodobě zde funguje mezinárodní iniciativa COVAX (Covid-19 Vaccines Global Access) podporovaná WHO a dvěma mezinárodními skupinami – GAVI aliancí a sdružením CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), které zajišťují dodávky vakcín pro rozvojové země.

V letošním roce umožní dodávku dvou bilionů očkovačích látek do 190 zemí světa. Díky finanční podpoře nadace Billa a Melindy Gatesových budou pro 92 zemí tyto dodávky zdarma (AstraZeneca-Oxford, Pfizer a Johnson and Johnson) (11–13, 15).

Závěr

Africké vlády potřebují pokračovat v provádění a poskytování financí a podpory základního zdravotnického servisu během pandemie covidu-19, s důrazem na kontrolu tuberkulózy, malárie, HIV infekce a screeningu novorozenců. Je třeba nadále zajišťovat osobní ochranné pomůcky pro zdravotnický personál, pracující každodenně v první linii. Zajistit diagnostiku infekčních respiračních onemocnění včetně covidu-19 a provádět opakovanou a velmi důslednou edukaci obyvatelstva. Zdá se nepopiratelným faktem – vzhledem k fatálním číslům ve skupině Evropanů starších 70 let –, že africký kontinent v tomto případě benefituje z podstatně nižšího průměrného věku. Organizace spojených národů udává věkový medián pro africkou populaci 19 let s tím, že pouhá 3 % africké populace je starší 65 let. Na rozdíl od Evropy, Severní Ameriky

a vyspělých asijských zemí žije velká většina afrického obyvatelstva na venkově, který je osídlen řídce, a mezi jednotlivými vesnicemi a městy existují jen minimální kontakty.

Literatura:

- 1.CDC. 2014–2016 Ebola Outbreak Distribution in West Africa. CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/distribution-map.html>.
2. Leach M. Echoes of Ebola: social and political warnings for the COVID-19 response in African settings. Somatosphere. 2020 Mar 6. Available from: <http://somatosphere.net/forumpost/echoes-of-ebola/>.
3. Mboussou F, Ndumbi P, Ngom R, et al. Infectious disease outbreaks in the African region: overview of events reported to the World Health Organization in 2018. *Epidemiol Infect.* 2019 Nov 11;147:e299.
4. Ayebare R, Waitt P, Okello S, et al. Leveraging investments in Ebola preparedness for COVID-19 in Sub-Saharan Africa. *AAS Open Res.* 2020 Mar;18;3:3.
5. Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. Passengers' destinations from China: low risk of novel coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e41.
6. Kapata N, Ihekweazu C, Ntoumi F, et al. Is Africa prepared for tackling the COVID-19 (SARS-CoV-2) epidemic. Lessons from past outbreaks, ongoing pan-African public health efforts, and implications for the future. *Int J Infect Dis.* 2020; 93:233–6.
7. Largent EA. EBOLA and FDA: to find lessons for the future. *J Law Biosci.* 2016;3:489–537.
8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
9. World Health Organization. Importation pattern of COVID-19 cases into the WHO African Region, 25 February –18 March 2020. WHO. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
10. Kharsany AB, Karim QA. HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. *AIDS.* 2016;10:34–48.
11. Ridgway JP, Schmitt J, Friedman E, et al. HIV Care Continuum and COVID-19 Outcomes Among People Living with HIV During the COVID-19 Pandemic, Chicago, IL. *AIDS Behav.* 2020 Oct;24(10):2770–2772.
12. Guo W, Weng H, Bai H, et al. Quick community survey on the impact of COVID-19 outbreak for the healthcare of people living with HIV. *Zazhi.* 2020;41(5):663–667.
13. Mburu Y, Boum Y. Coronavirus: Amid the global pandemic, lessons for Africa.

Brookings, 2020. Available from: <https://www.brookings.edu/blog/africa-info-cus/2020/03/20/coronavirus-amid-the-global-pandemic-lessons-for-africa>.

14. World Health Organization. Diabetes: Factsheet. WHO. 2020. Available from: <https://www.afro.who.int/health-topics/diabetes>.

15. Bown CP. 2 COVID-19: Demand spikes, export restrictions, and quality concerns imperil poor country access to medical supplies. In: COVID-19 and Trade Policy: Why Turning Inward Won't Work. CEPR Press, 2020, s. 31.

16. ECDC. Communicable disease threats report, 20–26 June 2021, week 25. 2021 Jun 24.

Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-20-26-june-2021-week-25>

17. World Health Organization. COVID-19 Vaccines. Available from: <https://www.afro.who.int/health-topics/coronavirus-covid-19/vaccines>.

18. Ollmann SE: A Vaccine against Ebola Virus. Cell. 2020;181(1):6.

19. Tomori O, Kolawole MO: Ebola virus disease: current vaccine solutions. Curr Opin Immunol. 2021;71:27–33.

20. Africa CDC. Available from: <https://africacdc.org>.

Korespondující autorka:

prof. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie

Fakulta vojenského zdravotnictví

Univerzita obrany v Brně

Třebešská 1575

Hradec Králové, 500 01

Tel.: 973 253 128

E-mail: vanda.bostikova@unob.cz

Případ erythema nodosum po vakcinaci proti covidu-19

A case of erythema nodosum after vaccination against COVID-19

Michal Holub¹, Adam Mucha², Ondřej Beran¹

¹Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN

²Centrum ambulantní závodní péče ÚVN

Souhrn

Kazuistika 52letého muže, u kterého se sedm dnů po druhé dávce mRNA vakcíny Comirnaty firm Pfizer a BioNTech proti SARS-CoV-2 rozvinulo erythema nodosum s celkovými symptomy včetně horeček. Nejčastější příčiny erythema nodosum byly vyloučeny a nemocný byl s velmi dobrým efektem léčen systémovou kortikoterapií. Vzhledem k časové souvislosti mezi rozvojem erythema nodosum a aplikací druhé dávky mRNA vakcíny při zjištěné vysoké hladině anti-SARS-CoV-2 IgG protilátek v krvi byl případ nahlášen jako možný nežádoucí účinek vakcíny Comirnaty Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Klíčová slova: erythema nodosum, vakcíny proti covidu-19, nežádoucí účinky

Summary

A case report of 52-years-old male with erythema nodosum, fever and malaise that developed seven days after second dose of mRNA vaccine Comirnaty (Pfizer-BioNTech) against coronavirus SARS-CoV-2. The most common causes of erythema nodosum were ruled out and the patient was treated with systemic corticotherapy with a very good effect. Because of the time association between the development of erythema nodosum and the second dose of mRNA vaccine, findings of high titres of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in the blood, the case was reported to national regulation authority (State Institute for Drug Control) as a possible side effect of the mRNA vaccine Comirnaty.

Keywords: erythema nodosum, COVID-19 vaccine, side effects

Vakcinologie 2021;15(2):68–70

Úvod

Na konci prosince 2020 bylo v České republice zahájeno mimořádné očkování proti onemocnění covid-19, pro které je nejčastěji používána očkovač látka Comirnaty firm Pfizer a BioNTech patřící mezi mRNA vakcíny. Po aplikaci této vakcíny se objevují časté reakce, s výskytem jeden případ na 10 aplikací, které zahrnují bolestivost v místě vpichu, únavu, bolesti svalů, hlavy i kloubů, zimnici, průjem a horečku. Jako méně časté reakce s incidencí jeden případ na 100 aplikací uvádí souhrn údajů o léčivém přípravku Comirnaty zvě-

šení lymfatických uzlin, bolest paže, malátnost, nespavost, svědění v místě injekce a alergické reakce, jako je exantém nebo pruritus. Mezi vzácné reakce s incidencí jeden případ na 1 000 aplikací patří dočasná jednostranná obrna lícního nervu a urtika nebo otok obličeje. Po aplikaci očkovač látky Comirnaty se může velmi vzácně rozvinout i anafylaktická reakce, jejíž incidence zatím není přesně známa. Vzhledem k tomu, že jde o zcela novou očkovač látka, je vhodné každou nežádoucí reakci hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Zejména se to týká závažnějších či neobvyklých reakcí,

což je i případ námi referované kazuistiky.

Kazuistika

52letý muž, pedagog, byl řádně očkován vakcínou Comirnaty – druhá dávka byla aplikována v intervalu tři týdnů dne 16. dubna 2021. Pacient v minulosti prodělal myokarditidu, léčí se s hypertenzí (spironolakton, karvedilol a cilazapril) a dyslipidemií (atorvastatin). Dva dny před aplikací očkovač látky se objevily otoky kotníků, které pacient přikládal mnohahodinovému sezení u počítače. Za



Obr. 1 a 2 Klinický obraz erythema nodosum – erytematózní noduly na obou bérkách

týden po aplikaci očkovací látky se objevily subfebrilní teploty do 37,7 °C a postupně se rozvinuly bolestivé boule se zarudnutím a otokem na obou dolních končetinách. Praktickým lékařem byl empiricky nasazen perorální klindamycin a pacient byl odeslán k vyšetření na Kliniku infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN, kam se dostavil 13. den po ukončeném očkování. Při vstupním vyšetření byla na základě charakteristického klinického nálezu (obr. 1 a 2) stanovena diagnóza erythema nodosum a byl zahájen standardní vyšetřovací proces zahrnující radiografické vyšetření plic, ultrazvuk břicha, malé pánve a žil dolních končetin, sedimentaci, krevní obraz, C-reaktivní protein (CRP), jaterní testy, ureu, kreatinin, autoprotiilátky (ANA, ANCA, ENA, citrulin) a antigen HLA B27. Dále byl proveden výtěr z hrdla, moč byla odeslána na biochemické a kultivační vyšetření, odebrány byly sérologie lues, hepatitidy B a C, HIV infekce, yersiniózy a lymeské borreliózy a rovněž bylo odesláno vyšetření protilátek proti antistreptolysinu (ASLO). K vyšetření imunoreaktivit y proti tuberkulóze byl použit test QuantiFERON-TB Gold.

Výsledky zobrazovacích vyšetření plic a žil dolních končetin byly s nor-

málním nálezem, sonografickým vyšetřením břicha byla náhodně zjištěna cholecystolitiáza. V základních laboratorních vyšetřeních bylo patrné mírné zvýšení sedimentace (34 mm za první hodinu) a CRP (41,6 mg/l). Sérologická vyšetření ukázala nepatrné zvýšení ASLO na 226 j. (norma do 200 j.); protilátky třídy IgA proti *Yersinia enterocolitica* byly s hodnotou 5,2 j. (norma do 1,1 j.) a hraniční hodnotu měly IgG protilátky proti *Borrelia burgdorferi* (10 j.). Vzhledem k těmto nálezům, perzistujícím subfebriliím a mírné progresi lokálního nálezu na dolních končetinách byl podán depotní penicilin a byla zahájena léčba doxycyklinem v dávce 100 mg 2× denně. Při kontrolním vyšetření za čtyři dny se pacient subjektivně cítil hůře, lokální nález mírně progredoval a nově se objevily horečky s maximem do 38 °C. Z tohoto důvodu byla ukončena antimikrobiální léčba a zahájili jsme systémovou kortikoterapii prednisonem v dávce 45 mg denně. Současně byly vyšetřeny IgG protilátky proti SARS-CoV-2, jejichž hodnota byla velmi vysoká – nad 400 AU/ml, a rovněž bylo doplněno vyšetření SARS-CoV-2 senzibilizovaných T lymfocytů pomocí eseje IGRA (interferon-gamma release assay) firmy Euroimmun (Lübeck,

Německo), které ale vykazalo neurčitý výsledek vzhledem k nedostatečné odpovědi na nespecifický mitogenní podnět.

Po nasazení prednisonu se celkový stav pacienta velmi rychle upravil, nález na dolních končetinách během 14 dnů vymizel a tělesná teplota se normalizovala. Kontrolní sérologie yersiniózy vykazala malý pokles z 5,1 j. na 3,6 j. Dávka prednisonu byla postupně snižována a při posledním vyšetření 31. května byl pacient již zcela bez obtíží. Pacientovi byla doporučena retrakce prednisonu o 5 mg týdně a další kontrola u registrujícího lékaře. Vzhledem k tomu, že nejčastější příčiny erythema nodosum jsme vyloučili, případ byl nahlášen SÚKL jako podezření na nežádoucí reakci po vakcíně Comirnaty.

Zhodnocení problematiky

Erythema nodosum je považováno za opožděnou hypersenzitivní reakci lymfocytů, které infiltrují septa mezi tukovými lobuly v podkoží – jde o nejčastější formu panikulitidy. K onemocnění dochází v důsledku patologické stimulace lymfocytů při infekčních a neinfekčních onemocněních. Klinický obraz je charakteristický přítomností pravidelných bolestivých nodulů v podkoží, které se nejčastěji vyskytují nad extenzory dolních končetin, vzácněji pak na předloktích. Kolem nodulů, které bývají při palpaci bolestivé, je přítomný edém a na kůži je patrný erytém. Onemocnění mohou provázet celkové příznaky s malátností, zvýšenou tělesnou teplotou nebo i horečkou. Při ústupu lokálních nálezů se v místech podkožních nodulů mohou objevit hematomy nebo pigmentace (1).

Vzhledem k tomu, že erythema nodosum může signalizovat jiné závažné onemocnění, je nutné pečlivě vyšetření pacienta zaměřené na nejčastější příčiny tohoto nálezu. Z neinfekčních příčin jsou nejčastější sarkoidóza, zánetlivé onemocnění střeva, hematologické malignity včetně Hodgkinova lymfomu a některá autoimunitní onemocnění. Z infekčních chorob je nutné myslet především na tuberkulózu, yersiniózu, streptokokovou infekci

a lues. K častým infekčním příčinám erythema nodosum patří také kam-pylobakterióza a salmonelóza, které však většinou mají charakteristickou anamnézu s nástupem příznaků po průjmovém onemocnění. Erythema nodosum může být vzácněji způsobeno chronicky probíhajícími infekcemi, které nemusí mít charakteristické klinické příznaky, jako jsou například HIV infekce, lymeská borrelióza a virové hepatitidy (2).

Erythema nodosum se může výjimečně rozvinout i v souvislosti s infekcí vyvolanou koronavirem SARS-CoV-2 (3, 4). Souvislost mezi rozvojem erythema nodosum a vakcinací proti covidu-19 sice dosud popsána nebyla, nicméně vzhledem ke značné stimulaci buněčné imunity, kterou vakcíny proti covidu-19 vyvolávají, je souvislost možná. Erythema nodosum bylo vzácně zaznamenáno v souvislosti s očkováním proti tetanu, záškrtu, černému kašli, tuberkulóze, hepatitidě B, papilomavirům, vzteklině, tyfu, choleře či v minulosti proti pravým neštovicím (5). U našeho pacienta byly vyloučeny nejčastější infekční příčiny erythema nodosum a byla patrná jasná časová souvislost mezi aplikací druhé dávky očkovací látky (projevy patologické stimulace lymfocytů se většinou objevují 7. až 10. den po za-

čátku infekční choroby) a byly přítomny vysoké sérové hladiny specifických protilátek IgG proti SARS-CoV-2, detekované tři týdny po aplikaci druhé dávky vakcíny Comirnaty. Zachycena byla i přítomnost specifických SARS-CoV-2 T lymfocytů pomocí IGRA testů, ale výsledek musel být hodnocen jako neurčitý vzhledem k nedostatečné odpovědi kontrolní stimulace pozitivním mitogenem. Neurčité výsledky IGRA testů v diagnostice tuberkulózy byly v minulosti popisovány mimo jiné i u autoimunitních zánětlivých onemocnění a je možné, že neurčitý výsledek SARS-CoV-2 IGRA testu u našeho pacienta byl nespecificky přímo ovlivněn rozvojem erythema nodosum (6).

Závěr

Po zhodnocení všech výsledků a okolností jsme erythema nodosum u našeho pacienta uzavřeli jako možný nežádoucí účinek očkování proti covidu-19 a případ nahlásili SÚKL.

Literatura:

1. Holub M. Imunopatologické projevy a následky infekčních nemocí. In: Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Grada, 2009, s. 558–70.

2. Pérez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(3):367–78.

3. Suter P, Mooser B, Pham Huu Thien HP. Erythema nodosum as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e236613.

4. Siple DO N, Bridwell Md RE, Roper DO J. Erythema nodosum-like rash in a COVID-19 patient: A case report. *Am J Emerg Med.* 2021;40:227.e1-227.e2.

5. Cohen PR. Combined reduced-antigen content tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (tdap) vaccine-related erythema nodosum: case report and review of vaccine-associated erythema nodosum. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013;3(2):191–7.

6. Latorre I, Mínguez S, Carrascosa JM, et al. Immune-mediated inflammatory diseases differently affect IGRAs' accuracy for latent tuberculosis infection diagnosis in clinical practice. *PLoS ONE.* 2017;12:e0189202.

Korespondující autor:

prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí

1. LF UK a ÚVN

U Vojenské nemocnice 1200

Praha 6, 169 02

E-mail: michal.holub@uvn.cz



Jaké místo mohou zaujmout bezpilotní vzdušné prostředky během boje s pandemií?

What place can unmanned aerial vehicles have in the fight against a pandemic?

Vanda Boščíková¹, Hynek Schvach²

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany

²Katedra organizace vojenského zdravotnictví a managementu, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany

Souhrn

Pokrok technologie bezpilotních vzdušných prostředků z hlediska průmyslových procesů a komunikačních a síťových technologií vedl od roku 2000 k postupnému nárůstu jejich používání v civilních, obchodních i sociálních aplikacích. Ekonomická náročnost v předchozím období limitovala používání dronů zejména na vojenské aplikace. Pandemie vyvolaná virem SARS-CoV-2 nicméně napomáhá rozšířit využití dronů v mnoha směrech, včetně humánní medicíny. Poslední zkušenosti svědčí o důležitosti a oprávněnosti využití bezpilotních vzdušných prostředků v případě potřeby snížit nebo eliminovat lidské kontakty na minimum, stejně jako dopravit lékařský materiál do obtížně přístupných oblastí, a to prakticky v jakémkoli denním či nočním čase po celý rok.

Klíčová slova: bezpilotní vzdušné prostředky, drony, pandemie, SARS-CoV-2, covid-19, očkování

Summary

Advances in unmanned aerial vehicle technology in terms of industrial processes and communication and network technologies have led to a gradual increase in their use in civil, commercial and social applications since 2000. Global rules in most countries in the past have limited the use of drones to military applications. However, the SARS-CoV-2 pandemic is helping to expand the use of drones in many ways – including human medicine. Recent experience suggests the importance and legitimacy of using unmanned aerial vehicles to reduce or eliminate human contact to a minimum, and to transport medical supplies to hard-to-reach areas at virtually any time of day or night throughout the year.

Keywords: unmanned aerial vehicle, drones, pandemic, SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination

Vakcinologie 2021;15(2):71–72

Úvod

Technologický pokrok ve vývoji bezpilotních letounů neboli dronů, tj. létajících zařízení ovládaných na dálku osobou nebo počítačem, umožnil společně vytvářet nové systémy pro přípravu objednávek, správu zásob a dodávek. Myšlenka využití těchto zařízení přitom není nikterak nová. První experimenty s balony jsou datovány již do 18. století. Rozvoj technologie však

vyžadoval enormní finanční náklady, a proto její uplatnění bylo omezeno prakticky pouze na vojenství. V dnešní době se drony staly skutečnými pracovními nástroji a možnosti jejich použití se neustále rozšiřují, oblast poskytování zdravotních služeb nevyjímá. První ve zdravotnictví byla zřejmě urgentní medicína, kde se naplno využila jedna z největších výhod těchto prostředků, a tou je rychlost dopravy potřebného vybavení a ma-

teriálu, například jako nosič AED. Další z klíčových oblastí, která byla zároveň významně zasažena pandemií SARS-CoV-2, je problematika distribuce léků, vakcín, stejně jako přeprava klinických vzorků do diagnostických laboratoří. V souvislosti se zaváděním protiepidemických opatření, měly drony také svou roli při kontrolách zákazu vycházení či detekci tělesné teploty například nakupujících ve velkých nákupních centrech (1, 2).

Dětský fond OSN – UNICEF v současnosti podporuje zavádění dronů v některých afrických zemích, kde jsou ve spolupráci s místními vládami využívány k rychlé dopravě odebraných krevních vzorků do diagnostických laboratoří. Jedná se v první řadě o projekt detekce HIV pozitivit mezi dětskou populací. Cílem tohoto projektu je minimalizace doby přepravy mezi místem odběru klinického vzorku a laboratoří, kde je prováděna analýza. Obdobně využívá velmi úspěšně drony ve Rwandě společnost Zipline pro přepravu krevních vaků v méně přístupných oblastech země. Nemocnice, která nemá na skladu příslušný typ krve, je pomocí textové zprávy objedná a do třiceti minut jsou jí krevní vaky dopraveny. Využívají padákový mechanismus, takže dron nepřistává, ale okamžitě, bez přerušení letu se vrací do své výchozí základny.

V současnosti jsou drony již také využívány pro dodávky léků a vakcín do izolovaných, obtížně dostupných oblastí. Z hlediska toho, co v rámci zdravotnictví drony přepravují, představuje doprava očkovacích látek 20% podíl, přeprava krevních vzorků a derivátů 35% a léků 28%. Podíl klinických vzorků se pohybuje na úrovni 17% (3, 4).

Drony a přeprava očkovacích látek a dalšího zdravotnického materiálu

V souvislosti s očkovacími kampaněmi začal jako první na světě přepravovat očkovací látky v dronovém provozu ostrovní tichomořský stát Vanuatu. Vláda podepsala kontrakty se dvěma společnostmi vyrábějícími drony, které mají dodávat na teplotu citlivé vakcíny do 39 odlehlých vesnic. Na projektu se podílí organizace UNICEF – Dětský fond OSN, podle něž by drony mohly pomoci zvýšit pokrytí země vakcínou z 85 na 95%.

Vanuatu je souostrovím 83 ostrovů, jež se rozkládají na ploše 1 300 km². Ze země a vzduchu je přístup-

ná jen třetina země, takže dodávky zdravotnického materiálu představují skutečně velký logistický problém. Do těžko přístupných vesnic se zdravotničtí pracovníci autem nebo lodí dostanou běžně až za několik dní, přeprava drony jim tak šetří mnoho času a námahy. Ve většině případů trvá cesta dronům maximálně hodinu. První zkušební let byl dlouhý okolo 40 km s počátkem v Dillon's Bay na západě ostrova a cílem v Cook's Bay na východě. Trval pouhých 25 minut. Tato destinace je těžko přístupná a na očkování zde čekalo pět žen a 13 dětí. První očkovanou byla jednoměsíční holčička. Přibližně 20% dětí tohoto státu se nedostane k základním očkováním kvůli těžko přístupnému terénu (5, 6). Drony do vesnic v současnosti létají i dvakrát denně. Jsou schopné létat do vzdálenosti až 100 km a unést 2,5 kg nákladu.

Nicméně v rámci boje s pandemií SARS-CoV-2 není toto jediný způsob využití dronů. Ukázaly se jako velmi užitečné a výkonné také ve chvíli, kdy původně zemědělské modely byly využity pro postřiky dezinfekčními prostředky na veřejných místech, jako jsou malá náměstí, vnitřní prostory hal, nákupních center a supermarketů. Jeden příslušně upravený dron je schopen nést objem deseti litrů dezinfekčního postřiku a aplikovat ho během 15 minut. Tímto způsobem bylo například dezinfikováno v průběhu pandemie SARS-CoV-2 město Kunming, hlavní město jihozápadní čínské provincie Jun-nan (5–8).

Obdobně je možné drony vybavit termokamerami využívanými k automatické detekci lidí se zvýšenou teplotou a jejich rozeznání v davu a následné evakuaci zdravotníky. Technologie je propojena s informačními službami nejen k měření teploty, ale i dechové frekvence člověka na dálku. Umí dnes již úspěšně rozeznat lidské pohyby v souvislosti s kašlem a kýchním. V rámci boje s pandemií byly poprvé použity drony schopné teplotního skenování ve městě Qassim

v Buraidě v Saudské Arábii, a to díky technologii multispektrálních termokamer, ve spojení s umělou inteligencí (4, 6, 8).

Závěr

Mezi nejslibnější využití dronů v humanitárních akcích patří mapování; dodávky základních produktů na vzdálená nebo obtížně přístupná místa; podpora při posuzování škod; zlepšení situační informovanosti; pomoc v rámci zdravotní péče v období pandemie.

Literatura:

1. Sreenath S, Malik H, Husnu N, et al. Assessment and use of unmanned aerial vehicle for civil structural health monitoring. *Procedia Comput Sci.* 2020;170:656–63.
2. Kim SH. Choice model based analysis of consumer preference for drone delivery service. *J Air Transp Manage.* 2020;84:1017–85.
3. Euch J. Transportation, logistics, and supply chain management in home healthcare: Emerging research and opportunities. Hershey: IGI Global, 2020.
4. Winter G. COVID-19 and emergency planning. *Br J Healthc Manage.* 2020;26(4):1–3.
5. Poljak M, Sterbenc A. Use of drones in clinical microbiology and infectious diseases: Current status, challenges and barriers. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(4):425–30.
6. Thiels CA, Aho JM, Zietlow SP, et al. Use of unmanned aerial vehicles for medical product transport. *Air Med J.* 2015;34(2):104–8.
7. Haidari LA, Brown ST, Ferguson M, et al. The economic and operational value of using drones to transport vaccines. *Vaccine.* 2016;34(34):4062–7.
8. Amukele T, Ness PM, Tobian AA, et al. Drone transportation of blood products. *Transfusion* 2017;57(3):582–8.

Korespondující autor:

RNDr. Hynek Schwach, Ph.D.

Katedra organizace vojenského zdravotnictví a managementu
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita obrany
Třebešská 1575
Hradec Králové, 500 01
E-mail: hynek.schwach@unob.cz

Doporučení k přeočkování a aplikaci dodatečných (třetích) dávek vakcíny proti onemocnění covid-19

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS), České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii ČLS JEP (ČSAKI), Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (SIL) a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP (SEM) k přeočkování a aplikaci dodatečných (třetích) dávek vakcíny proti onemocnění covid-19.

Vakcinologie 2021;15(2):73–75

Úvod

Ke dni vzniku tohoto doporučení stále přetrvává nedostatek vědeckých důkazů k potřebě a zavedení posilovacích (booster) dávek u schválených základních schémat očkovaní vakcínami proti covidu-19, které jsou registrovány v Evropě. Reálná zkušenost a epidemiologická data vývoje epidemie covidu-19 u očkovaných osob v některých zemích signalizují možný pokles ochrany a účinnosti očkovaní v čase. Objevily se také již první publikované údaje klinických studií potvrzující nedostatečnou účinnost dvou dávek vakcíny u imunosuprimovaných osob. Vzhledem k riziku možného šíření další vlny epidemie covidu-19 i přes postupně se zvyšující proočkovanost populace není možné dlouho čekat a je nezbytné zvolit strategii přeočkování a aplikace třetích dávek.

Východiska

Na základě dostupných údajů je potvrzeno, že efekt ochrany po očkovaní proti symptomatické formě covidu-19 v čase klesá. Přesto ochrana před závažným průběhem a hospitalizací zůstává dlouhodobě vysoká i po dvoudávkovém schématu, zejména při očkovaní mRNA vakcínami.

Reálná data z některých zemí, například z Izraele, státu s jednou z nejvyšších proočkovaností na světě, při dlouhodobém sledování za období prosinec 2020 až červenec 2021, potvrdila pokles účinnosti očkovaní v čase. Z počáteční 90% účinnosti došlo ke konci června 2021 k poklesu účinnosti na 40%. Za pokles účinnosti může být zodpovědné oslabení postvakcinační imunity v čase, ale také větší rozšíření delta varianty korona-

viru. Izraelští vědci z Tel Avivu potvrdili pokles účinnosti očkovaní v čase. Analyzovali zdravotní záznamy od více než 1,3 milionu lidí, kteří byli očkovaní v období od ledna do dubna 2021. Ti, kteří byli očkovaní v lednu a únoru, měli o 53% vyšší pravděpodobnost pozitivního testu na SARS-CoV-2 během těchto čtyř měsíců ve srovnání s lidmi očkovanými v březnu a dubnu. Rozdíly byly ještě zřetelnější u prvních a nejpозději očkovaných.

Výsledky dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie provedené společností Pfizer s mRNA vakcínou (Comirnaty) potvrdily vysokou účinnost očkovaní dvěma dávkami proti covidu-19, která byla 91% (95% CI 89,0–93,2) po dobu až šesti měsíců sledování mezi hodnotitelnými subjekty studie, a to bez ohledu na předchozí infekci SARS-CoV-2. Účinnost 86% – 100% byla pozorována napříč zeměmi a v populacích s různými charakteristikami věku, pohlaví, rasy/etnického původu a rizikovými faktory covidu-19, bez předchozí infekce SARS-CoV-2. Účinnost proti závažnému onemocnění byla po dobu šesti měsíců 97% (95% CI 80,3–99,9). Studie s vakcínou Comirnaty ale také prokázala pokles účinnosti očkovaní proti symptomatické formě covidu-19 po šesti měsících sledování z 96,2% (95% CI 93,3–98,1) na 83,7% (95% CI 74,7–89,9).

Pokles účinnosti očkovaní v čase je možné eliminovat aplikací jedné booster dávky. Tato booster dávka zvýší hladiny specifických neutralizačních protilátek a také počet paměťových B a T buněk a podpoří také pravděpodobně proces afinity zrání B buněk. Paměťové buňky pak budou lépe reagovat na nové mutace, včetně delta mutace, produkcí protilátek.

V červenci 2021 zveřejněná data společností Pfizer ukazují, že třetí dávka vakcíny Comirnaty pětinašobně zvyšuje hladiny protilátek u osob ve věku 18–55 let a jedenáctinašobně u osob ve věku 65–85 let. Společnost Pfizer již předložila data FDA a předloží EMA v průběhu srpna s očekávanou registrací možnosti přeočkování.

Zpočátku se ukazuje, že třetí dávka nebude asi nutná pro všechny. Jako první musí být identifikovány indikační skupiny, kterým by třetí dávka vakcíny mohla přinést největší benefit. Jedná se zejména o osoby po transplantaci (důraz na orgánové transplantace), pacienty s imunosupresí, onkologičtí pacienti (důraz na zhoubné bujení krvetvorných buněk), senioři ve věku 65+ let, ale také zdravotníci a sociální pracovníci, kteří před očkovaním nebo v průběhu očkovaní neprodělali covid-19.

Aplikaci třetí dávky v tuto chvíli již zahajují některé státy. Jako první s ní začaly státy, kde mají velké množství osob s aplikovanou živou atenuovanou nebo inaktivovanou vakcínou (Sinovac, Sinopharma). U těchto vakcín je potvrzena nižší účinnost proti symptomatické infekci. Jako třetí dávku u těchto očkovaných doporučují aplikaci mRNA nebo vektorové vakcíny. Třetí dávku zavedli v Číně, Rusku, Spojených arabských emirátech, ale také v Izraeli, Maďarsku, Německu, Rakousku, Srbsku nebo Velké Británii, plánují ji ve Švédsku a Řecku.

Stále se neví, zda vyšší hladiny protilátek po dodatečné dávce koreluje s lepší ochranou proti nemoci. Přesto lze riziko dodatečné dávky považovat za nízké a výhody pro vybrané skupiny vysoké. Lze uvažovat, že v případě oslabení imunity v čase posilovací dávka zvyšuje imunogenitu a účinnost očkovaní za 6–12 měsíců

po základním očkování. Osoby dosud očkované vakcínou AstraZeneca nebo vakcínou od společnosti Janssen bude výhodnější přeočkovat mRNA vakcínou. Tuto možnost by měla potvrdit britská data ze studie hodnotící tzv. strategii MIX and MATCH. Pro případnou třetí dávku se zatím zvažuje vakcína stejného složení jako stávající (dle společnosti Pfizer).

Existují dvě různá použití možných dodatečných dávek vakcín proti onemocnění covid-19:

Aplikace dodatečné, třetí dávky u osob plně očkovaných po prvních základních dávkách vakcíny v případech, kdy počáteční imunitní odpověď po základním schématu by nemusela být dostatečně účinná.

Nebo:

Aplikace posilovací dávky (booster) vakcíny u ostatních plně očkovaných osob, u kterých hrozí oslabení imunity v čase a možný kontakt s novými variantami viru (např.: delta mutací SARS-CoV-2 viru).

Ad 1) Aplikace dodatečné třetí dávky

Pro plošné podání dodatečných dávek po ukončení základního schématu není zatím stále dostatek dat. Některé imunokompromitované osoby po základním schématu nevytvoří dostatečnou imunitní odpověď. Účinnost očkování je u lidí s oslabenou imunitou asi 59 % až 72 %, ve srovnání s 90 % až 94 % u ostatní zdravé populace. K závažnějším průlomovým infekcím dochází disproporčně častěji u imunokompromitovaných osob. Podle dostupných údajů dodatečná dávka navodí protilátkovou odpověď u části osob, u kterých ji nenavodilo základní schéma. U osob s protilátkovou odpovědí po základním schématu se protilátková odpověď dále zvyšuje. Účinnost dodatečných dávek v prevenci infekce není známa.

V současné době doporučujeme podání dodatečné (třetí) dávky po dokončení základního schématu u osob s těmito stavy:

- středně těžká a těžká imunosuprese, jako např.
- aktivní léčba pro zhoubný solidní nádor a hematologické malignity,

- riziko po transplantacích orgánů nebo kmenových buněk,
- chronické stavy, jako je asplenie nebo chronické renální selhávání, které mohou být spojeny s různou úrovní imunosuprese,

- středně těžké a těžké primární imunodeficiency (dle konkrétní situace a indikace klinického imunologa),
- pokročilá nebo neléčená infekce HIV,
- stavy vyžadující imunosupresivní terapii včetně chemoterapeutik, zejména antiproliferačních, terapie vysokými dávkami systémových kortikosteroidů (denní dávka ≥ 20 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu), některé druhy biologické léčby (anti-B, anti-T-lymfocytární terapie).

V případě nově zahájeného očkování výše uvedených osob je doporučena aplikace třetí dávky vakcíny v rozmezí 4–8 týdnů po druhé dávce u vakcíny Comirnaty, Spikevax nebo Vaxzevria. Aplikace dodatečné (třetí) dávky je možná nejdříve za čtyři týdny po poslední dávce základního schématu očkování. Maximální interval pro podání třetí dávky nebyl stanoven. Vakcínu se doporučuje aplikovat, jakmile bude pro přeočkování k dispozici. Pro dodatečnou dávku by měla být využita stejná vakcína jako pro základní schéma, je-li k dispozici. Pokud není k dispozici, lze použít jakoukoli v Evropě registrovanou mRNA vakcínu, kterou lze použít také pro třetí dávku u osob očkovaných vakcínou Vaxzevria. V současné době nejsou k dispozici údaje, které by podporovaly použití další dávky vakcíny po primární vakcíně Janssen COVID-19 u imunokompromitovaných pacientů.

Aplikace dodatečné dávky by měla být vždy individuálně posouzena. Provedení očkování musí být vždy na základě dobrovolného rozhodnutí očkovaného.

Ad 2) Aplikace posilovací dávky (booster) vakcíny

Z důvodu oslabení imunity v čase a potřeby zajistit dostatečnou ochranu proti převažující delta variantě SARS-CoV-2 doporučujeme aplikaci posilovací (booster) dávky těmto nejzranitelnějším skupinám osob:

- senioři ve věku 65+ let,
- osoby umístěné ve zdravotnických zařízeních poskytovatele dlouhodobé lůžkové péče nebo v domovech pro seniory nebo v domovech pro osoby se zdravotním postižením a v domovech se zvláštním režimem,
- osoby s chronickými onemocněními s predispozicí k těžkému průběhu nemoci covid-19,
- zdravotníci a pracovníci v zařízení sociálních služeb.

Aplikaci posilovací (booster) dávky doporučujeme za 8–12 měsíců po poslední dávce základního očkovacího schématu. V případě promeškání doporučeného intervalu je možné posilovací dávku aplikovat kdykoli později. Pro posilovací dávku doporučujeme v případě mRNA vakcín použít stejnou mRNA vakcínu, jako byla použita pro základní schéma očkování. V situacích, kdy tato vakcína nebude dostupná, lze vzájemně mRNA vakcíny pro booster dávku zaměnit. Pro posilovací dávku u osob očkovaných vektorovou vakcínou se doporučuje aplikace jedné dávky mRNA vakcíny.

Posilovací dávku je možné aplikovat simultánně v jeden den spolu s vakcínou proti chřipce, vždy však do jiného aplikačního místa.

U zdravotníků a pracovníků v zařízeních sociálních služeb doporučujeme přeočkování zejména těm osobám, které v minulosti onemocněly covid-19 nikdy neprodělaly.

Literatura:

1. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses, JAMA. 2021. Published online July 23, 2021. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782538>.
2. Stephen J. Thomas, Edson D. Moreira Jr, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. MedRxiv. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>.
3. Callaway E. COVID vaccine boosters: the most important questions. Nature. 2021;596:178–180. Available from: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02158-6>.
4. Mizrahi B, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine. MedRxiv. Available from:

- <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317> (2021).
5. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals. 12 August 2021. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>.
6. American Society of Transplantation (AST). Statement about Vaccine Efficacy in Organ Transplant Recipients. 13 August 2021. Available from: <https://www.myast.org/sites/default/files/ast%20ishlt%20guidance%20vaccine%2008132021FINAL%20DRAFT2.pdf>.
7. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;325:1784–1786.
8. Oliver S. Considerations for booster doses of COVID-19 vaccines. ACIP Meeting August 13, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/05-COVID-Oliver-508.pdf>.
9. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, et al. Kidney transplant recipients rarely show an early antibody response following the first COVID-19 vaccine administration. *Transplantation*. 2021;105:e72–e73.
10. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int*. 2021;99:1498–1500.
11. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;75:435–438.
12. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021.
13. Karaba AH, Zhu X, Wang KH. A Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine Increases Neutralizing Antibodies Against Variants of Concern in Solid Organ Transplant Recipients (Preprint). *Medrxiv*. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.21261914v1>.
14. Haridy R. FDA authorizes third COVID-19 mRNA vaccine dose for immunocompromised. *New Atlas*. August 15, 2021. Available from: <https://newatlas.com/health-well-being/fda-authorizes-third-covid19-mrna-vaccine-immunocompromised/>.
15. Lovelace B. Pfizer submits data to FDA for authorization of Covid vaccine booster shot for general population. *CNBC*. Available from: <https://www.cnbc.com/2021/08/16/covid-vaccine-booster-shot-pfizer-submits-data-to-fda-for-approval.html>.

Prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

za ČVS ČLS JEP

Prof. MUDr. Ilja Stríž, CSc.

za ČSAKI ČLS JEP

MUDr. Pavel Dlouhý

za SIL ČLS JEP

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

za SEM ČLS JEP

Rotarix

OCHRANA KOJENCŮ PŘED ROTAVIRY POMOCÍ 2 PERORÁLNÍCH DÁVEK



Vakcína proti rotavirům, která umožňuje dokončení očkovacího schématu již od 10 týdnů věku.¹



Rotarix pomáhá chránit před 9 celosvětově cirkulujícími kmeny rotavirů.¹



Dokončené 2dávkové očkovací schéma prokázalo u dětí v 1. roce života 100% účinnost proti hospitalizacím z důvodu RVGE.¹

NOVÝ APLIKÁTOR! STLAČITELNÁ TUBA STEJNÁ ÚČINNOST, JEDNODUŠÍ MANIPULACE

NABÍDNĚTE SVÝM PACIENTŮM VAKCÍNU ROTARIX.

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Rotarix perorální suspenze v předplněném perorálním aplikátoru. Rotarix perorální suspenze ve stlačitelné tubě. Rotarix perorální suspenze ve více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tubách spojených proužkem. Živá rotaviróvá vakcína. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** 1 dávka (1,5 ml) obsahuje: Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum – ne méně než $10^{8,0}$ CCID₅₀. **KLINICKÉ ÚDAJE: Terapeutické indikace:** Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotaviróvou infekcí (viz protékivní účinnost). **Dávkování a způsob podání:** Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávku možno podat od 6 týdnů věku. Minimální interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Rotarix je určen pouze k perorálnímu podání. **Rotarix se za žádných okolností nesmí podávat injekčně. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Hypersenzitivita po předchozím podání rotaviróvých vakcín, intususcepce v anamnéze, nekorigovaná vrozená malformace gastrointestinálního traktu s možnou predispozicí ke vzniku intususcepce. Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID). Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním, průjmem a zvracením. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarix u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. Jako preventivní opatření by měli zdravotníci pracovníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepci (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka), protože údaje z pozorovacích bezpečnostních studií ukazují zvýšení rizika výskytu intususcepce většinou během 7 dní po očkování rotaviry. Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků zdravotnickým pracovníkům. Byly pozorovány případy přenosu vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby, které byly v kontaktu s očkovacími jedinci, aniž by to vyvolalo nějaké klinické symptomy. Osoby v kontaktu s čerstvě očkovacími jedinci by měly dodržovat osobní hygienu. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly prokázány žádné zjevné problémy s bezpečností vakcíny. U předčasně narozených dětí od 27 do 36 týdnů věku (gestačních) byl prokázán srovnatelný bezpečnostní profil jako u dětí, které obdržely placebo. Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity, včetně in utero expozice imunosupresivní léčbě, musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním rotaviróvním kmenům, které necirkulovaly v klinických studiích, není v současnosti znám. Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe, Africe a Asii. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBVIPV/ Hib); vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séro skupiny C. Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. Současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotaviróvou vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Rotarix není určen k očkování dospělých. Nejsou dostupné údaje o použití vakcíny Rotarix během těhotenství a kojení. Na základě údajů získaných v klinických studiích nesnižuje kojení ochranu proti rotaviróvé gastroenteritidě vyvolané vakcínou Rotarix. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení. **Nežádoucí účinky:** Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51000 kojencům zhruba 106 000 dávek Rotarixu (lyofilizované nebo tekuté formy). Nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); průměr, podrážděnost. Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); bolesti břicha, nadýmání, dermatitida. Vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Velmi vzácné ($\geq 1/10000$), kopřivka, intususcepce. **Data získaná z pozorovacích bezpečnostních studií provedených v několika zemích naznačují, že rotaviróvé vakcíny nesou zvýšené riziko vzniku intususcepce většinou během 7 dní po očkování.** Existují omezené údaje o menším zvýšení rizika po druhé dávce. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI: Protékivní účinnost:** V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotaviróvnimi genotypy G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 a G9P8. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotaviróvním genotypům G8P4 (závažná gastroenteritida) a G12P6 (jakákoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě. V klinické studii byl hodnocen Rotarix podávaný podle různých schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Po dvou dávkách Rotarixu byla protékivní účinnost vakcíny (1. rok života) proti jakékoliv rotaviróvé gastroenteritidě 87,1 % (95 % IS: 79,6; 92,1), proti závažné rotaviróvé gastroenteritidě 95,8 % (95 % IS: 89,6; 98,7), proti rotaviróvé gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči 91,8 % (95 % IS: 84; 96,3) a proti rotaviróvé gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci 100 % (95 % IS: 81,8; 100). **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE: Inkompatibility:** Rotarix nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** Předplněný perorální aplikátor: 3 roky; Stlačitelná tuba uzavřená membránou a zátkou: 3 roky; Více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tub spojených proužkem: 2 roky. Vakcína se má použít ihned po otevření. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Nepodávejte injekčně. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/05/330/005-012. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** 21. 2. 2006/14. 1. 2016. **DATUM REVIZE TEXTU:** 13. 2. 2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na adresu společnosti: GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444, www.gsk.cz. Verze SPC platná ke dni 17. 3. 2021. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cs.safety@gsk.com.

Reference: 1. SPC Rotarix, únor 2020, dostupné na www.gskkompendium.cz.

RVGE = rotaviróvá gastroenteritida

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

Schváleno 03/2021 PM-CZ-ROT-ADVT-210001