
Teze o SARS-CoV-2 a COVID-19 a doporučená opatření

Autorský kolektiv (abecedně)

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Bulovka, Praha, e-mail: benesj@cesnet.cz

plk. gšt. MUDr. Miloš Bohoněk, PhD.

Oddělení hematologie a krevní transfúze, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha, e-mail: milos.bohonek@uvn.cz

Prof. MUDr. Pavel Dřevínek, PhD.

Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha, e-mail: pavel.drevinek@lfmotol.cuni.cz

RNDr. Zuzana Krátká, PhD.

Imunologická laboratoř GENNET, Praha, e-mail: zuzana.kratka@smis-lab.cz

MUDr. Hana Zelená, PhD.

Oddělení virologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Ostrava, e-mail: hana.zelena@zuova.cz

26. října 2021

Používané definice

SARS-CoV je název viru, který způsobil epidemii závažných respiračních infekcí v letech 2002-2004. Název viru je složenina z akronymu SARS (*severe acute respiratory syndrome*) a CoV (*coronavirus*). Epidemie začala na území Číny a postihla 27 států; do ČR nebyla zavlečena. Smrtnost nemoci dosahovala téměř 10 % WHO data on SARS).

SARS-CoV-2 je název viru, který způsobil současnou epidemii. Tato epidemie vznikla rovněž v Číně, v roce 2019, a rozšířila se do celého světa. Vzhledem k značné genetické podobnosti s virem SARS-CoV byl původce současné epidemie nazván SARS-CoV-2. Ve srovnání s virem SARS-CoV je virus SARS-CoV-2 nakažlivější, ale jím vyvolané infekce mají podstatně nižší smrtnost (*infection fatality rate, IFR*). Podle recentních údajů WHO závisí smrtnost infekcí vyvolaných SARS-CoV-2 na věkovém složení populace i na dalších vlivech a pohybuje se v rozmezí 0-1,54 %, s mediánem 0,27 % [Ioannidis].

COVID-19 je název nemoci, kterou vyvolává SARS-CoV-2. Název COVID vznikl z anglického výrazu *coronavirus disease*; přípona 19 odkazuje k roku 2019, kdy byly hlášeny první případy tohoto onemocnění.

V této souvislosti upozorňujeme na diskrepance v definicích COVID-19: Obecně platí, že nemoc (*disease*) je stav spojený se ztrátou zdraví. Člověk postižený infekční nemocí tedy má subjektivní obtíže (např. bolesti hlavy, rýmu, kašel, dušnost a podobně) a současně bývají přítomny i objektivně prokazatelné příznaky (horečka, změny krevního obrazu, vzestup tzv. ukazatelů zánětu atd.). Z toho vyplývá, že do kategorie COVID-19 by neměly být zařazovány asymptomatické případy infekce, kdy se u vyšetřované osoby prokáže přítomnost viru, a přitom tato osoba nejeví známky nemoci. Podle definice uveřejněné na webových stránkách ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) však k diagnóze COVID-19 stačí samotný průkaz virové RNA na sliznicích vyšetřované osoby [ECDC COVID-19 case definition]. V pojetí ECDC tedy splývá pojem „infekce způsobená SARS-CoV-2“ s pojmem „nemoc způsobená SARS-CoV-2“. Tato zdánlivá banalita ve svých důsledcích podporuje alarmistické zprávy o šíření nemoci v populaci, protože zamlčuje fakt, že do výsledného počtu byly zahrnuty i osoby, které neonemocnely. Na webu WHO v rámci definice případu Covid-19 rovněž nejsou jasně rozlišeny pojmy onemocnění a infekce [WHO COVID-19 case definition].

Epidemie je prudký nárůst výskytu nakažlivého onemocnění v určité populaci. Existují lokální epidemie (omezené na jedno město, školu, nemocnici apod.) a plošné epidemie, které se šíří v celé populaci. Kritéria pro vyhlášení epidemií jsou v různých zemích a pro různé nemoci odlišná. U plošně probíhajících epidemií, k nimž patří většina infekcí přenášených vzdušnou cestou (chřipka, spalničky, SARS-CoV-2 apod.), se rozsah a průběh epidemie zpravidla hodnotí podle počtu hlášeného počtu nemocných osob na 100 000 obyvatel.

Nakažlivost/infekčnost znamená, že postižený člověk je schopen šířit viry nebo jiné patogenní mikroorganismy na osoby ve svém okolí. Samotná přítomnost viru nebo jeho části (nukleové kyseliny nebo virového proteinu) ve vyšetřovaném materiálu automaticky neznámá, že je dotyčný nakažlivý. Takto detekovaný virus totiž může být ve velmi nízké kvantitě (příliš nízké na to, aby vyvolal onemocnění), případně může být neaktivní v důsledku částečného rozpadu nebo v důsledku navázání specifických protilátek, které zabrání přilnutí k cílovým buňkám. Při infekci SARS-CoV-2 se tvoří virová RNA (sama o sobě neinfekční) až v desetitisíckrát větším množství, než kolik vznikne infekčních virových částic [Sender].

Bezinfekčnost je opakem nakažlivosti. Osvědčení o bezinfekčnosti znamená úřední potvrzení, že dotčená osoba nevyklučuje choroboplodné zárodky a není schopná nakazit okolí.

Kolektivní imunita se v angličtině nazývá *herd immunity*, což se doslova, ale nevhodně, překládá jako „stádní imunita“. Princip kolektivní imunity je založen na skutečnosti, že se infekce nemůže šířit v populaci, kde většina potenciálně vnímavých jedinců je vůči této nákaze již imunní v důsledku předchozího onemocnění nebo vakcinace.

Hybridní imunita je kombinace imunity získané po infekci a očkování. Člověk po prodělání infekce má ochranu sliznic zajištěnou sekrečními IgA protilátkami a zpravidla si vytvoří sérové IgG a IgA protilátky, které ho chrání před závažným průběhem nemoci. Pokud je navíc očkovaný, pak se vytvoří významně vyšší koncentrace sérových protilátek než po infekci.

A. Laboratorní diagnostika infekcí způsobených SARS-CoV-2

PCR testy poměrně spolehlivě prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny ve vyšetřovaném vzorku sekretu nebo tkáni. Pozitivita testu nemusí nutně znamenat existenci nemoci (viz výše). PCR testy jsou vysoce specifické. Díky povinnosti současné detekce minimálně dvou různých genů SARS-CoV-2 je možnost záměny s jiným virem prakticky vyloučená.

Základním materiálem k vyšetření je výtěr z nosohltanu, za určitých okolností mohou být použity i sliny nebo sekrety z dolních dýchacích cest. Zásadní podmínkou pro získání spolehlivého výsledku je správně provedený odběr biologického materiálu a jeho transport do laboratoře v transportním médiu.

(1) Pozitivní výsledek PCR prokazuje přítomnost specifických úseků virové RNA SARS-CoV-2 v místě odběru. To však nemusí znamenat, že vyšetřovaná osoba je nemocná. Pozitivní výsledek PCR také neznamena, že vyšetřovaná osoba je infekční; pozitivita zachycená v inkubační době může předcházet stavu infekčnosti anebo naopak může přetrvávat i v době, kdy pacient překonal akutní fázi onemocnění s vylučováním viru do okolí a přestal být infekční.

(2) Negativní výsledek PCR při správně provedeném výtěru nosohltanu velmi pravděpodobně znamená, že vyšetřovaná osoba nemá virové částice na svých sliznicích v daný okamžik; může ale být pozitivní již následující den. Proto výsledek PCR testu jako „průkazu bezinfekčnosti“ s délkou časového odstupe od vyšetření rapidně ztrácí na validitě. Po uplynutí doby delší než 48 hodin nelze PCR výsledek vůbec považovat za validní.

Antigenní testy jsou obecně méně citlivé a specifické než PCR testy, mají větší riziko výskytu falešně negativních i falešně pozitivních výsledků [Komárek a]. Existují značné rozdíly v kvalitě různých dostupných diagnostických souprav.

(3) Antigenní testy jsou primárně určeny pro rychlou orientační diagnostiku osob s příznaky onemocnění, naopak nejsou vhodné pro vyšetřování bezpříznakových osob a pro provádění celoplošných screeningů.

(4) Pozitivní výsledek antigenního testu při vysoké prevalenci ve vyšetřované populaci znamená, že vyšetřovaná osoba je pravděpodobně nakažená virem SARS-CoV-2 a je pravděpodobně infekční pro okolí [Komárek b].

(5) Negativní výsledek kvalitně provedeného antigenního testu u osoby s akutní respirační infekcí svědčí s vysokou pravděpodobností o tom, že vyšetřovaná osoba není v danou chvíli šířitelem koronavirové infekce (není infekční) [Dřevínek, Homza a,b]. Diagnóza COVID-19 však tímto negativním výsledkem není vyloučena; trvá-li klinické podezření na infekci způsobenou SARS-CoV-2, musí negativitu potvrdit vyšetření PCR.

Vyšetření hladin specifických protilátek v krvi (séru): Protilátky se začínají tvořit až po cca 10-14 dnech od začátku infekce, u jedinců s poruchou imunity i později. Vyšetření proto nelze použít v časně fázi infekce.

Po prodělaném onemocnění i po očkování zůstávají u imunokompetentní osoby protilátky v krvi dlouhodobě. V současné době je potvrzen výskyt paměťových buněk a IgG protilátek za 8-12 měsíců po prodělané infekci [Dan, Wang]. Předpokládá se, že sérové protilátky mohou přetrvávat po dobu

několika let [Post]. Protilátky v séru se nicméně nemusejí vytvořit u osob s velmi mírnou formou infekce, která zůstává omezena na respirační sliznici a probíhá bez příznaků.

Při interpretaci výsledků je nutné rozlišovat, jestli vyšetření protilátek používáme pro stanovení diagnózy u právě probíhajícího či již proběhlého onemocnění (např. při řešení postcovidových komplikací), anebo pro zjištění, zda je vyšetřovaná osoba chráněna před (re)infekcí.

(6) U jedince, který dříve infekci neprodělal a nebyl očkovan, lze potvrdit ***klinickou diagnózu COVID-19***, nebo stav po proděláním infekce průkazem specifických protilátek třídy IgG, případně spolu s IgM a IgA [Post]. Samotnou přítomnost IgM nebo IgA protilátek (čili bez přítomnosti IgG protilátek) není možné hodnotit jako průkaz infekce.

Jestliže sérologická odpověď není přesvědčivá a od počátku nemoci uplynulo v době vyšetření méně než dva týdny, je vhodné opakování testu za týden. Nebudou-li IgG protilátky prokazatelné v séru při tomto druhém vyšetření, je diagnóza COVID-19 nepravděpodobná.

Protilátky třídy IgM mohou po proběhlé infekci u některých jedinců přetrvávat dlouhodobě (týdny až měsíce), jejich přítomnost tedy nemusí signalizovat probíhající infekci. Protilátky IgA jsou prokazatelné i po mnoha měsících [Post, Fejt].

(7) **Otázku, zda vyšetřovaná osoba je či není chráněna před závažným průběhem při (re)infekci**, je možno zodpovědět pomocí virus-neutralizačního testu (VNT). Tento test zjišťuje přítomnost virus-neutralizačních protilátek v séru [ECDC website]. Jeho nevýhodou je skutečnost, že pracuje s živými viry, a to znamená vysoké požadavky na bezpečnost a tedy i vysokou cenu tohoto typu vyšetření a jeho omezenou dostupnost. Jako vhodnou alternativu lze použít vyšetření IgG nebo celkových protilátek proti S1/RBD proteinu (S1 je vazebná část *spike* proteinu; RBD, čili *receptor binding domain*, je její součástí), např. metodou ELISA, CLIA nebo CMIA, které s neutralizačními protilátkami vysoce koreluje [Šimánek, Krátká].

Virus-neutralizační protilátky přítomné v séru poměrně spolehlivě chrání před těžkým průběhem nemoci, naopak nemusejí chránit před transientní přítomností viru na sliznicích [Shitrit] nebo před lehkou (slizniční) infekcí, respektive reinfekcí [Mizrahi].

(8) Průkaz virus-neutralizačních protilátek v séru (nebo IgG či celkových protilátek proti S1/RBD) znamená poměrně spolehlivou ochranu vyšetřené imunokompetentní osoby před těžkým průběhem nemoci po dobu minimálně jednoho roku od proděláním infekce, pravděpodobně i déle [Haveri].

(9) I když v průběhu času bude hladina virus-neutralizačních protilátek postupně klesat, je možné počítat s tím, že v organismu vyšetřovaného jedince přetrvávají paměťové B i T buňky, které ho budou schopny ochránit před těžkým průběhem [Turner]. Průběh COVID-19 je obvykle pozvolný, imunitní systém tedy má čas na aktivaci specifické odpovědi nachystané na základě přechodného stimulu v podobě první infekce anebo vakcinace. Prakticky z toho vyplývá, že pro posuzování míry ochrany není klíčová výše aktuální hladiny protilátek [Krátká]. Hladina protilátek nekoreluje s počtem paměťových T lymfocytů [Glück]. Důležité je pouze zjištění, zda u vyšetřované osoby jsou specifické protilátky v séru přítomny. Jestliže ano, pak to znamená, že její imunitní systém se již s virovými antigeny seznámil a je schopen si ochranné protilátky podle potřeby vytvořit.

Pozn. Tento přístup ovšem nelze v plné míře uplatňovat u osob, které dostaly protilátky pasivně, včetně některých příjemců transfuzních přípravků, které obsahují plazmu a byly vyrobeny po září 2020. Lze totiž předpokládat, že značná část dárců krve t. č. již má vytvořené protilátky po očkování

nebo kontaktu s infekcí, případně po obojím. V séru přítomné protilátky od dárce totiž časem vymizí nebo se spotřebují a příjemce nemá, jak si je znovu doplnit.

(10) **Doklad o dosažení imunity:** Přítomnost IgG protilátek proti SARS-CoV-2 v séru osob, které nedostaly protilátky pasivním přenosem, svědčí o prodělané vakcinaci nebo infekci. Proto by tento nálezn měl být stejně hodnotným dokladem imunity vyšetřované osoby jako doklad o prodělané vakcinaci nebo infekci prokázané PCR testem.

(11) **Sérologické přehledy:** Upozorňujeme na nutnost kvalifikované interpretace výsledků získaných sérologickými přehledy. Klasické sérologické přehledy se provádějí u nemocí, které vedou k virémii (parotitida, morbili, varicela, klíšťová meningoencefalitida, hepatitida A apod.), a zde prakticky u všech postižených vznikne standardní protilátková odpověď. Proto je možné podle přítomnosti protilátek v séru určit počet chráněných osob v populaci.

U COVID-19 je výpovědní hodnota sérologických přehledů nižší, protože při mírně probíhající infekci se sérové protilátky nemusejí vytvořit, a přitom člověk má imunitu zajištěnou cytotoxickými T lymfocyty. Výsledky sérologických přehledů u COVID-19 tedy ukazují vždy méně, než je celkový počet imunních jedinců v populaci.

(12) Kromě protilátek v séru se po infekci tvoří také sekreční protilátky IgA (SIgA), které jsou klíčové pro dlouhodobou ochranu sliznic před reinfekcí [Russell]. Sekreční IgA se váží na viry přítomné na sliznici a znemožňují jim průchod přes epitel do organismu. Tyto protilátky však nevznikají po očkování intramuskulárně podávanými vakcínami. Podmínkou jejich vzniku je přechod viru přes epitel respirační nebo střevní sliznice do imunitního systému uloženého pod těmito sliznicemi. Naopak sérové IgA se tvoří po aktivaci celkové/systémové imunitní odpovědi v organismu. Tvorba sekrečních a sérových IgA protilátek je navzájem nezávislá a oba typy se strukturně liší [Kaetzel]. Podle výšky hladin sérových IgA proto není možné odhadovat velikost produkce slizničních IgA. Je možné SIgA detekovat např. ve slinách, ale stanovení jejich koncentrace je obtížně standardizovatelné, běžně se neprovádí a výslednou hodnotu je těžké interpretovat.

B. Epidemiologické souvislosti

Nakažlivost infekce způsobené SARS-CoV-2 je možné popsat následovně:

(1) Člověk začne být nakažlivý cca 2 dny před začátkem příznaků. U cca 30 % infikovaných osob proběhne nákaza bezpříznakově [Levin, Staerk, Wu]. Přitom osoby s bezpříznakovou infekcí vylučují virus stejně dlouho jako ty, u nichž se klinické příznaky objevily. I klinicky zdravý jedinec tedy může představovat zdroj infekce pro okolí.

(2) Člověk, který má příznaky respirační infekce (rýma, kašel, kýchání atd.), je více nakažlivý než ten, který žádné příznaky (ještě) nemá. Důvodem vyšší nakažlivosti klinicky zjevně nemocných osob není jen vyšší virová nálož, ale především tvorba kapének a sekretů, které přenos infekce usnadňují.

(3) Celková doba nakažlivosti u imunokompetentních osob s nekomplikovaným průběhem onemocnění činí 7-10 dní od počátku příznaků [Rhee]. Domníváme se, že arbitrární dobu nakažlivosti lze u těchto osob snížit na 7 dní od začátku příznaků, protože u většiny lidí to bude dostatečné – otázka je, jakou míru jistoty chceme mít.

Dobu nakažlivosti u jedinců s asymptomatickým průběhem infekce je možné analogicky určit na 7 dní od pozitivního výsledku antigenního či 10 dní od pozitivního výsledku PCR testu. Při hodnocení nakažlivosti je vhodné přihlížet i ke kvantitě detekované virové RNA. V případě slabé pozitivivity PCR (Ct>35) a zároveň při pozitivitě protilátek IgG anti S1/RBD je s vysokou pravděpodobností vyšetřená osoba neinfekční [La Scola].

(4) U osob s poruchou imunity a/nebo s těžkým průběhem nemoci trvá nakažlivost déle. Jako arbitrární hranici pro ukončení izolačních opatření zde doporučujeme volit dobu, kdy se objeví protivirové protilátky třídy IgG v séru.

Doba ochrany po prodělané infekci nebo po očkování dosud není spolehlivě stanovena.

(5) Riziko reinfekce v prvních 6 měsících po prodělané infekci SARS-CoV-2 se pohybuje v řádu desetin procenta [Hansen, Pilz, Fabiánová]. Podle novějších analýz přetrvává ochrana po prodělaném onemocnění po dobu minimálně 1 roku [Petráš]. Ochranu mohou zprostředkovat virus-neutralizační protilátky [Haveri], ale také cytotoxické lymfocyty [Sekine].

(6) Vakcíny proti SARS-CoV-2, které jsou v ČR v současné době registrovány, se podávají do svalu (intramuskulárně) a byly připraveny s cílem navodit stav tzv. systémové imunity, čili ochranu před závažným průběhem nemoci. Po vakcinaci se tvoří sérové protilátky třídy IgG, IgM, IgA. Ochrana sliznic je však zajišťována sekrečními IgA protilátkami (SIgA). Po očkování intramuskulárně podanými vakcínami se ochrana sliznic (SIgA) nevytvoří u člověka, který infekci dosud neprodělal (Russell).

Člověk, který byl očkován kteroukoli z běžně používaných vakcín, se proto může znovu nakazit a prodělat zpravidla lehkou nebo bezpříznakovou formu infekce. I očkováný člověk tedy může šířit nákazu [Griffin, Riemersma, Bar-On]. Potvrzení o prodělaném očkování proto nelze považovat za analogii průkazu bezinfekčnosti.

(7) Z výše uvedených důvodů nepovažujeme za vhodné rozlišovat lidi na základě údajů o prodělaném onemocnění či vakcinaci na „potenciálně infekční“ a „neinfekční“, protože obě skupiny zahrnují osoby schopné šířit virus. Výstižnější označení pro obě skupiny by bylo „imunní“ a „neimunní“, přičemž výraz „imunní“ by měl být chápán ve smyslu „odolný vůči závažnému průběhu COVID-19 v důsledku předchozí antigenní stimulace“, nikoli „imunní vůči jakékoli formě infekce“. Imunní osoby lze vyhledat na základě údajů o provedeném očkování či prodělaném COVID-19, anebo na základě průkazu specifických protilátek proti SARS-CoV-2 v séru.

(8) Pro potřeby praxe se domníváme, že za nejméně rizikové jedince z hlediska šíření nákazy lze považovat ty, kteří nemají příznaky akutní respirační infekce, nejsou imunokompromitováni (nemají hematologické onemocnění, neužívají cytostatickou léčbu) a prodělali infekci SARS-CoV-2 v posledních 12 měsících.

Možnosti dosažení kolektivní imunity jsou u infekce vyvolané SARS-CoV-2 omezené.

(9) V případě infekce SARS-CoV-2 nelze kolektivní imunity dosáhnout vakcinací, protože používané vakcíny jsou koncipovány tak, aby chránily před závažným průběhem nemoci COVID-19, ale ne pro ochranu před šířením infekce. Nákaza tedy může i u očkováných osob probíhat pod obrazem banální slizniční infekce a může se přenášet na další jedince, viz bod B6.

(10) Kdybychom chtěli pomocí vakcinace zabránit šíření infekce v populaci, museli bychom použít kombinaci intramuskulární vakcinace dostupnými vakcínami se slizniční vakcínou, která se aplikuje do nosu a vyvolává tvorbu sekrečních IgA protilátek. Tyto intranazální vakcíny však zatím nejsou

k dispozici a nacházejí se ve stadiu vývoje [Russell]. U vakcinovaných se pravděpodobně SIgA vytvoří až po kontaktu s infekcí.

(11) V současné době považujeme dosažení kolektivní imunity ve smyslu eliminace SARS-CoV-2 z populace za nereálné, virus se bude i nadále ve společnosti šířit. Současně lze předpokládat, že virus se bude postupně vyvíjet směrem k vyšší nakažlivosti, ale nižší celkové patogenitě.

Určení začátku a konce epidemického stavu na celorepublikové i regionální úrovni je potřebné pro stanovení doby platnosti různých organizačních opatření, které jsou vydávány ke zvládnutí mimořádné situace.

(12) Vzhledem k tomu, že šíření COVID-19 v lidské populaci má podobné charakteristiky jako šíření chřipky, považujeme za nejvhodnější vycházet z pandemického plánu, který byl přijat pro zvládnutí chřipkových epidemií. V ČR je pro vyhlášení stavu epidemie chřipky stanovena hranice 1600-1800 nemocných na 100 000 obyvatel; významné jsou i další okolnosti, například trend, nakažlivost nebo úmrtnost [KHS Ostrava]. Analogicky by tedy posuzování epidemiologie COVID-19 mělo vycházet z počtu skutečně nemocných osob, nikoli z počtu pozitivně testovaných. Současně by mělo být přihlíženo k počtu vážně nemocných a hospitalizovaných. Navrhujeme stanovit epidemický práh pro COVID-19 poloviční, než je tomu u chřipky, s ohledem na vyšší závažnost COVID-19 ve srovnání s chřipkou.

(13) Jelikož se každá země potýká s jinou situací (odlišná promořenost, proočkovanost, dostupnost zdravotní péče, kapacita JIP), není vhodné nastavovat kritéria pro vyhlášení/ukončení stavu epidemie jednotně pro všechny státy, ale přizpůsobovat je podle místních podmínek.

C. Vakcinace

Význam očkování a jeho vymahatelnost je v ČR i v mnoha jiných zemích stále předmětem diskuzí.

(1) Dosud používaná vakcinace intramuskulárně podanou očkovací látkou chrání před těžkou formou infekce (pneumonie), účinnost ochrany před slizniční infekcí je ale pouze částečná. Očkování lidé mohou onemocnět mírnou formou COVID-19 [Brown], takže očkování nezabrání šíření viru v populaci, viz též bod B6. Ochrana před mírnými formami infekce způsobených Delta variantou je nižší než před Alfa variantou [Lopez, Harder].

(2) Jednoznačně proto doporučujeme vakcinaci jedincům, kteří jsou ohroženi těžkým průběhem nemoci, dosud neprodělali klinicky zjevnou infekci a nevytvořili protilátky. Jde zejména o seniory, imunokompromitované osoby, diabetiky, kardiaky, hypertoniky, obézní osoby a pacienty s chronickým selháváním ledvin a/nebo s chronickým respiračním onemocněním.

(3) Riziko těžkého průběhu nemoci platí i pro jedince, kteří jsou vystaveni zvýšené a dlouhodobé expozici viru. Proto doporučujeme očkování lidem, kteří jsou nebo mohou být takto profesionálně exponováni, tj. například zdravotníkům, pracovníkům sociálních služeb nebo učitelům. Stejně jako u předchozí skupiny je v těchto případech hlavním důvodem individuální ochrana a také snížení zátěže zdravotnického systému, nikoli zábrana šíření viru. Z podobného důvodu doporučujeme očkování i příslušníkům integrovaného záchranného systému (IZS) a armády České republiky (AČR).

(4) Důvody pro podporu očkování u ostatní populace se zakládají na komplexnější argumentaci: Očkování proti SARS-CoV-2 může být užitečné v individuální ochraně i u osob nespádajících do výše

jmenovaných kategorií, protože (a) i tzv. mírný průběh COVID-19, tj. bez postižení plic, může být velmi nepříjemný (vysoké horečky, kašel, bolesti svalů, velká únavnost, porucha čichu a chuti atd.), (b) i lehké formy pneumonie mohou být komplikovány rozvojem trombembolické nemoci nebo postinfekční imunopatologické reakce [Borcuk, Pannone]. Naproti tomu riziko komplikací způsobených očkováním je velmi malé [Pascual-Iglesias, Barda].

Ještě významnějším důvodem pro doporučení očkování v co nejširším rozsahu jsou důsledky epidemie zatěžující zdravotnický systém: očkování snižuje vnímavost k infekci SARS-CoV-2 a jestliže nemoc vznikla, zkracuje dobu vylučování viru [de Gier, Ke]. Očkování osob, které přímo nepatří k rizikovým skupinám, tedy částečně pomáhá snížit nálož viru v populaci i zátěž zdravotnického systému, protože snižuje riziko závažného průběhu onemocnění v případě nákazy. Současně však je zřejmé, že ochrana poskytnutá očkováním není absolutní. Ani široce prováděné očkování stávajícími vakcínami nevede k dosažení kolektivní imunity a neumožňuje eliminaci viru z populace, což je významný rozdíl proti situaci u klasických infekčních nemocí, jako jsou pravé neštovice, spalničky, dětská obrna nebo hepatitida B. Očkování co nejširšího okruhu osob je jistě žádoucí, nicméně nepovažujeme za správné vakcinaci vymáhat.

(5) Z výsledků recentních studií provedených v Izraeli vyplývá, že nová onemocnění se častěji objevují mezi očkovánými než mezi těmi, kteří nákazu prodělali [Gazit]. Imunizace populace přirozenou nákazou tedy objektivně poskytuje spolehlivější ochranu než očkování, podobně jako je tomu u jiných infekčních nemocí. Nekontrolovaný průchod infekce populací je však provázen rizikem komplikací, závažného průběhu nemoci nebo dokonce smrti v rizikových skupinách osob.

Vyjádření k některým speciálním situacím:

(6) Očkování imunokompetentních osob, které prodělaly infekci v předchozích 12 měsících, nepovažujeme za nezbytné. Osobám s poruchou imunity je možné vakcínu podat s odstupem 2 nebo více měsíců po infekci. Vakcína v těchto případech působí jako booster a prodlužuje dobu ochrany před reinfekcí.

(7) Třetí dávku vakcíny zatím doporučujeme pouze osobám s prokázanou nebo předpokládanou (senioři) poruchou imunity, u nichž existuje reálné riziko, že ochranný účinek očkování nebude dostatečně spolehlivý. Riziko nežádoucích účinků při podání třetí dávky vakcíny je velmi malé [Pascual-Iglesias].

(8) Při rozhodování o vakcinaci u jedinců, kteří prodělali COVID-19, vycházíme z přesvědčení, že člověk s hybridní imunitou sice bude mít velmi nízké riziko reinfekcí, ale očkování samotné může být spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků. [Menni, Krammer]. U těchto jedinců proto před očkováním doporučujeme vyšetřit hladinu specifických IgG protilátek v séru. I v tomto případě platí možnost rizika tvorby imunokomplexů při očkování osob s vysokými postexpozičními hodnotami protilátek, stejně jako po vakcinaci (viz výše).

(9) Jedince se známou poruchou tvorby protilátek je třeba považovat za rizikové z hlediska výskytu onemocnění, a to jak pacienty s imunodeficitou [Naito, Gawel] nebo ty, kteří jsou léčeni rituximabem nebo jinou monoklonální protilátkou proti receptoru CD20 na povrchu B lymfocytů. Tyto osoby by měly být dispenzarizovány a v případě počínajícího COVID-19 by měly ihned dostat monoklonální protilátky proti virovému S1 proteinu.

D. Kroky zbytečné, drahé, vedoucí ke ztrátě času a důvěry občanů

(1) **Plošné testování klinicky zdravých lidí s cílem odhalit ojedinělé skryté případy infekce.** PCR testy jsou pro tento účel poměrně drahé; je potřeba si uvědomit, že k záchytu jednoho případu je v tomto případě nutné vynaložit mnohonásobek ceny testu [Komárek b].

Antigenní testy jsou levnější, ale málo spolehlivé (falešná negativita, ale i pozitivita); při nízké prevalenci se počet správně pozitivních výsledků bude blížit počtu falešně pozitivních výsledků, nebo mohou falešně pozitivní výsledky dokonce převažovat.

Plošné testování má smysl jen při vysoké prevalenci infekce. *Příklad: Za vysokou prevalenci lze považovat situaci, kdy se v cílové populaci (škola zasažená epidemií) vyskytuje 9 % nakažených jedinců. Za použití antigenních testů vyhovujících kvalitativním požadavkům ECDC (citlivost 90 %, specifita 97 %) bude při této prevalenci 75 % pozitivních výsledků odpovídat skutečně infikovaným jedincům a pouze 25 % pozitivních výsledků bude chybně pozitivních.* Při nižší prevalenci nebo při použití testů s horšími kvalitativními parametry bude podíl falešně pozitivních výsledků vyšší a zároveň více infikovaných nebude testováním zachyceno.

Při nízké prevalenci považujeme za správné testovat jen klinicky nemocné jedince. K tomu lze dodat, že lidé s asymptomatickým průběhem infekce, kteří by takovému vyhledávání unikli, představují poměrně malé ohrožení pro jedince v okolí (viz bod B2).

(2) **Opakované testování klinicky zdravých lidí v kolektivech** (např. žáků ve škole nebo dělníků v továrně). Toto plošné testování má význam jen při podezření, že v daném kolektivu se právě začíná šířit infekce; tedy má smysl jej aplikovat jen v jasně definovaném kolektivu (ohnisku) a po krátkou dobu. V takovém případě se už ovšem jedná o testování z epidemiologických důvodů, nikoliv o testování preventivní.

(3) **Plošné uzavírání škol při rozvíjející se epidemii.** Je možné zajistit vyučování tak, aby kolektivy tvořené jednotlivými třídami zůstaly navzájem oddělené a riziko přenosu nákazy mezi nimi se snížilo tak, aby bylo srovnatelné s rizikem nákazy např. při cestě do zaměstnání. Při výskytu nákazy ve škole je možné provozně izolovat jednotlivé třídní kolektivy a jen výjimečně celou postiženou třídu poslat do karantény, popřípadě žáky v ohnisku nákazy opakovaně testovat spolehlivými testy, a to očkované a neočkované bez rozdílu. Státy, v nichž při probíhající epidemii zůstaly školy otevřené, nevykazovaly horší průběh epidemie. Naopak není pochyb o tom, že distanční vzdělávání představuje velkou zátěž pro rodiče, děti i pedagogy a nemůže plnohodnotně nahradit standardní prezenční výuku.

(4) **Trasování** účinně zabraňuje šíření infekce jen při splnění dvou podmínek: (a) jde-li o infekci, která se v populaci teprve začíná šířit, jinými slovy jde-li o jednotlivé a dosud vzácné případy; (b) probíhá-li vyhledávání kontaktů a jejich uvádění do stavu izolace rychleji, než je inkubační doba nemoci. Nejsou-li tyto podmínky splněny, ztrácí trasování smysl.

(5) **Hlášení počtu pozitivně testovaných:** Údaje o počtu pozitivně testovaných osob byly reportovány v médiích po řadu měsíců a vytvářely představu, že jde o nejdůležitější ukazatele charakterizující intenzitu epidemie. Zjištěná čísla však mohla být ovlivněna počtem testovaných osob, výběrem testovaných osob a samozřejmě i způsobem odběru materiálu a výběrem testovacích souprav. I když byly tyto technické komplikace postupně odstraňovány, zůstává faktem, že do udávaného počtu jsou zařazovány jak nemocné osoby, tak i klinicky zdraví jedinci s asymptomatickým průběhem infekce. Bez náležité interpretace mohou být taková čísla matoucí. Z praktického hlediska je podstatné

důležitější znát počet osob hospitalizovaných, zejména počet těžce a kriticky nemocných, a je nutné samozřejmě sledovat trendy těchto hodnot.

E. Doporučená opatření

(1) Je zřejmé, že virové infekce SARS-CoV-2 se při použití současných vakcín nezbavíme ani při dosažení maximální očkovanosti. **Musíme se proto naučit s virem žít.**

(2) Na individuální úrovni platí, že **odpovědnost za své zdraví má primárně každý konkrétní jedinec, nikoli stát.** Každý jedinec se může individuálně chránit několika způsoby (vakcinace, omezení pobytu v rizikovém prostředí, používání roušek a respirátorů při pobytu v potenciálně rizikovém prostředí, osobní hygiena, pěstování osobní tělesné zdatnosti, životospráva jako cesta k podpoře vlastní imunity atd.). Každý jedinec má tedy ve svých rukou prostředky, kterými může snížit riziko závažného průběhu koronavirové infekce na minimum.

(3) Součástí tohoto přístupu je také **dostupnost informací**, podle nichž se každý jedinec může individuálně rozhodovat, počínaje základními údaji o rozpoznání nemoci, možnostech léčby, profylaxe a prevence, ale také o aktuální epidemické situaci v daném regionu.

(4) Z celospolečenského hlediska **je nejdůležitější zajistit, aby se epidemie – pokud nastane – nevymkla kontrole a nezpůsobila kolaps zdravotnického systému.** Kritické situace jsou v zásadě dvojího druhu: (A) situace, kdy najednou onemocní mnoho lidí s preexistující dispozicí k těžkému průběhu nemoci a dojde k vyčerpání kapacity nemocniční lůžkové péče, zejména jednotek intenzivní péče. (B) situace, kdy koncentrace viru v prostředí dosáhne tak vysoké úrovně, že závažnou formou infekce onemocní i nedisponovaní jedinci. Obě tyto situace je nutné rozpoznávat už v zárodku a účinně bránit jejich rozvoji. Na druhé straně, jestliže ani jedna z obou situací bezprostředně nehrozí, není důvod k omezování normálního chodu společnosti.

(5) Za **známku bezinfekčnosti** lze považovat negativní výsledek PCR testu (platnost po dobu 48 hodin). S vědomím nižší spolehlivosti je možné akceptovat i negativní výsledek kvalitního antigenního testu, doba jeho platnosti však nepřevyšuje 24 hodin. Samozřejmou podmínkou v obou případech je správně provedený odběr vzorku od pacienta (A2,4).

(6) **Průkaz specifických IgG protilátek v séru pomocí certifikovaného testu** je dokladem o prodělání infekce SARS-CoV-2 nebo o předchozím očkování proti tomuto viru. Doklad o předchozím očkování stejně jako přítomnost virus-neutralizačních protilátek v séru svědčí o tom, že vyšetřovaný jedinec je vysoce pravděpodobně, ale ne stoprocentně, chráněn před těžkým průběhem infekce SARS-CoV-2. Přítomnost protilátek nezaručuje ochranu před mírnou formou infekce (A8, C1).

(7) **Očkování v případě COVID-19 slouží především k individuální ochraně.** Pomáhá také při snižování cirkulace viru v populaci, jeho účinnost v tomto ohledu je však omezená: vakcinací pomocí současných očkovacích preparátů nelze dosáhnout spolehlivé kolektivní imunity. Očkování by proto mělo zůstat dobrovolné (C1-4).

(8) Základem prevence zahlcení zdravotního systému (4A) je **vyhledávat jedince s rizikem závažného průběhu** (viz bod C2) cestou praktických lékařů i ambulantních specialistů, dispenzarizovat je a informovat je o významu očkování, o možnostech individuální ochrany a o rozpoznání stupně

závažnosti probíhající nemoci. Současně je vhodné zajistit dobrou dostupnost očkování (včetně očkování v místě bydliště prostřednictvím výjezdních týmů).

(9) Základem prevence celkové epidemické situace (B4) je **vytvoření pandemického plánu**, který bude veřejně dostupný a bude popisovat konkrétní kroky v závislosti na aktuální epidemické situaci. Součástí tohoto plánu musí být **definice COVID-19** tak, aby bylo zřejmé, že jde skutečně o onemocnění a ne jen o diagnózu stanovenou na základě výsledku laboratorního testu, jehož pozitivita nemusí znamenat nemoc a rovněž nemusí znamenat nakažlivost (A1). Definovány musí být také **podmínky pro vyhlášení i ukončení stavu epidemie**.

(10) Nepovažujeme za přínosné jakékoliv plošné necílené testování klinicky zdravých lidí PCR nebo antigenními testy (D1, 2). Za kontraproduktivní považujeme preventivní plošné uzavírání škol (D3). Domníváme se, že **informační kampaň má být vedena pozitivně**. Jejím cílem by měla být lepší informovanost lidí, jak se mají chránit, jak se mají léčit v případě výskytu infekce a kdy mají vyhledat lékařskou pomoc.

Literatura

1. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. 2020 Apr 2;9:e57309. doi: 10.7554/eLife.57309.
2. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.
3. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2156-2168. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1.
4. Brown CM, Vostok J, Johnson H et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Aug 6;70(31):1059-1062. doi: 10.15585/mmwr.mm7031e2.
5. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
6. Dřevínek P, Hurych J, Kepka Z et al. The sensitivity of SARS-CoV-2 antigen tests in the view of large-scale testing. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2021 Summer;70(3):156-160. English. PMID: 34641689.
7. ECDC COVID-19 case definition. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>.
8. ECDC website. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>.
9. Fabiánová K, Kynčl J, Vlčková I, et al. Reinfekce COVID-19. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2021 Spring;70(1):62-67.
10. Fejt V, Krátká Z, Zelená H et al. Stáří není nemoc – Vývoj hladiny ochranných protilátek proti koronaviru SARS-CoV-2 u seniorů z Domova Břevnice. *Čas Lék čes*. 2020;159(7-8):303-311.
11. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections, medRxiv 2021.08.24.21262415. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>.

12. Gawel R. COVID-19 mortality risk greater among patients with primary immunodeficiency. Dostupné na: <https://www.healio.com/news/allergy-asthma/20210811/covid19-mortality-risk-greater-among-patients-with-primary-immunodeficiency>.
13. de Gier B, Andeweg S, Backer JA, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), August-September 2021, the Netherlands. *Brit Med J* Yale, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.14.21264959>. Epub ahead of print.
14. Glück V, Grobecker S, Köstler J, et al. Immunity after COVID-19 and vaccination: follow-up study over 1 year among medical personnel. *Infection*. 2021 Sep 25:1–8. doi: 10.1007/s15010-021-01703-9. Epub ahead of print.
15. Griffin S. Covid-19: Fully vaccinated people can carry as much delta virus as unvaccinated people, data indicate. *Brit Med J*. 2021 Aug 19;374:n2074. doi: 10.1136/bmj.n2074.
16. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1204-1212. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4.
17. Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Euro Surveill*. 2021 Oct;26(41). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.41.2100920.
18. Haveri A, Ekström N, Solastie A, et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. *Eur J Immunol*. 2021 Sep 27. doi: 10.1002/eji.202149535. Epub ahead of print.
19. Homza M, Zelena H, Janosek J et al Covid-19 antigen testing: better than we know? A test accuracy study. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Sep;53(9):661-668. doi: 10.1080/23744235.2021.1914857. Epub 2021 May 14. PMID: 33985403; PMCID: PMC8127166.
20. Homza M, Zelena H, Janosek J, et al. Five Antigen Tests for SARS-CoV-2: Virus Viability Matters. *Viruses*. 2021;13(4):684. Published 2021 Apr 15. doi:10.3390/v13040684.
21. Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ*. 2021 Jan 1;99(1):19-33F. doi: 10.2471/BLT.20.265892.
22. Kaetzel CS, Mestecky J, Johansen FE. Two Cells, One Antibody: The discovery of the cellular origins and transport of secretory IgA. *J Immunol*. 2017;198(5):1765-1767. doi: 10.4049/jimmunol.1700025.
23. Ke R, Martinez PP, Smith RL, et al. Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections reveal limited infectious virus shedding and restricted tissue distribution. *Brit Med J* Yale, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.21262701>. Epub ahead of print.
24. Komárek A, Krátká Z, Zelená H. Antigenní testy plošně? Myšlenka hezká, užitek sporný. *Alergie*. 2021;23(2),110-114. Dostupné na: http://www.tigis.cz/images/stories/Alergie/2021/Alergie_2_2021/komarek_Alergie_2_2021.pdf.
25. Komárek A, Krátká. Co ukázaly výsledky plošného testování dětí na začátku školního roku 2021/22? Dostupné na: <https://www.prolekare.cz/novinky/co-ukazaly-vysledky-plosneho-testovani-deti-na-zacatku-skolniho-roku-2021-22-128490>
26. Krajská hygienická služba se sídlem v Ostravě. Chřipka – epidemie. Dostupné na: <https://www.khsova.cz/obcanum/otazky-chripka>.
27. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1372-1374. doi: 10.1056/NEJMc2101667.

28. Krátká Z, Fejt V, Kučera R, et al. Protilátky po prodělané infekci poskytují dostatečnou a dlouhodobou ochranu proti onemocnění COVID-19. *Čas Lék čes.* 2021;160(5):167-175.
29. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jun;39(6):1059-1061. doi: 10.1007/s10096-020-03913-9. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342252; PMCID: PMC7185831.
30. Menni C, Klaser K, May A et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jul;21(7):939-949. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930320; PMCID: PMC8078878.
31. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(12):1123-1138. doi: 10.1007/s10654-020-00698-1.
32. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med.* 2021;385(7):585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
33. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein R, et al. Correlation of SARS-CoV-2 breakthrough infections to time-from-vaccine; Preliminary Study. *MedRxiv* 2021.07.29.21261317; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>. Epub ahead of print.
34. Naito Y, Takagi T, Yamamoto T, Watanabe S. Association between selective IgA deficiency and COVID-19. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 Sep;67(2):122-125. doi: 10.3164/jcbn.20-102. Epub 2020 Aug 21.
35. Pannone G, Caponio VCA, De Stefano IS, et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease - a systematic review. *Infect Agent Cancer.* 2021 May 17;16(1):34. doi: 10.1186/s13027-021-00369-0.
36. Pascual-Iglesias A, Canton J, Ortega-Prieto AM, et al. An Overview of Vaccines against SARS-CoV-2 in the COVID-19 Pandemic Era. *Pathogens.* 2021 Aug 14;10(8):1030. doi: 10.3390/pathogens10081030.
37. Petráš M. Highly effective naturally acquired protection against COVID-19 persists for at least 1 year: a meta-analysis [ahead of print]. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;S1525-8610(21)00766-0. doi:10.1016/j.jamda.2021.08.042
38. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021 Apr;51(4):e13520. doi: 10.1111/eci.13520.
39. Post N, Eddy D, Huntley C, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One* 2020;15(12):e0244126. doi: 10.1371/journal.pone.0244126.
40. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation? *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1467-1474. doi:10.1093/cid/ciaa1249.
41. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, et al. Shedding of infectious SARS-CoV-2 despite vaccination. *medRxiv* 2021.07.31.21261387. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>. Epub ahead of print.
42. Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL, Mestecky J. Mucosal immunity in COVID-19: a neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 2020 Nov 30;11:611337. doi: 10.3389/fimmu.2020.611337.
43. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020;183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.

44. Sender R, Bar-On YM, Gleizer S, et al. The total number and mass of SARS-CoV-2 virions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(25):e2024815118. doi:10.1073/pnas.2024815118
45. Shitrit P, Zuckerman NS, Mor O, et al. Nosocomial outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant in a highly vaccinated population, Israel, July 2021. *Euro Surveill*. 2021 Sep;26(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100822.
46. Staerk C, Wistuba T, Mayr A. Estimating effective infection fatality rates during the course of the COVID-19 pandemic in Germany. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1073. doi: 10.1186/s12889-021-11127-7.
47. Šimánek V, Pecen L, Krátká Z, et al. Five commercial immunoassays for SARS-CoV-2 antibody determination and their comparison and correlation with the virus neutralization test. *Diagnostics*. 2021;11(4):593. doi: 10.3390/diagnostics11040593.
48. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):421-425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4.
49. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):426-431. doi: 10.1038/s41586-021-03696-9.
50. WHO COVID-19 case definition. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2.
51. WHO data on SARS. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>.
52. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.