

EPIDEMIOLOGIE MIKROBIOLOGIE IMUNOLOGIE

ČASOPIS SPOLEČNOSTI PRO EPIDEMIOLOGII A MIKROBIOLOGII
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

**IMPAKT
FAKTOR
0,500**

Z OBSAHU:

COVID-19 in the practice of maternity hospitals of various degrees in the Czech Republic

Toxoplazmóza – séroprevalencia a trend za 10 rokov

Charakterizace *Neisseria meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění v České republice v letech 2018–2024 metodou sekvenace celého genomu (WGS) – analýza vlivu pandemie covidu-19

Shigelóza: přehled aktuálních informací o onemocnění a analýza humánních případů v České republice, 2018–2023

Sledování dynamiky tvorby protilátek proti viru SARS-CoV-2 po aplikaci mRNA vakcíny BNT162b2

Injekční užívání drog a další rizikové chování mezi potenciálními klienty programu mobilní aplikační místnosti v Brně

Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému v dětském věku – diagnostika (MRI CNS), klinický průběh a léčba

První autochtonní výskyt škulovce širokého (*Dibothriocephalus latus*) v České republice



VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

březen 2025

1/74

EPIDEMIOLOGIE MIKROBIOLOGIE IMUNOLOGIE

ČASOPIS SPOLEČNOSTI PRO EPIDEMIOLOGII A MIKROBIOLOGII
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

ročník 74

březen 2025

číslo 1

VEDOUCÍ REDAKTORKA

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Státní zdravotní ústav, Šrobárova 49/48, Praha 10

ZÁSTUPKYNĚ VEDOUCÍ REDAKTORKY

MUDr. Jana Kozáková

Státní zdravotní ústav, Šrobárova 49/48, Praha 10

REDAKČNÍ RADA

MUDr. Eliška Bébřová

Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5

doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.

3. LF UK, Ruská 87, Praha 10

RNDr. Karel Fajfrlík, Ph.D.

Mikrobiologický ústav LF a FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, Plzeň

prof. RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie 1. LF UK
a VFN v Praze
Studničkova 7, Praha 2

prof. MUDr. Roman Chlíbač, Ph.D.

Vojenská lékařská fakulta Univerzita obrany
Třebešská 1575, Hradec Králové

prof. MUDr. Daniela Kotulová, CSc.

Čestná členka Společnosti pro epidemiologii
a mikrobiologii ČLS JEP, Bratislava

MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 49/48, Praha 10

RNDr. Vratislav Němeček, CSc.

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 49/48, Praha 10

prof. RNDr. František Ondriska, Ph.D.

Trnavská univerzita v Trnave
Univerzitné námestie 1, Trnava

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie LF v Plzni, UK
Edvarda Beneše 13, Plzeň

RNDr. Petr Petráš, CSc.

Státní zdravotní ústav
Šrobárova 49/48, Praha 10

prof. MUDr. Filip Růžička, Ph.D.

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, Brno

MUDr. Josef Trmal, Ph.D.

Ústí nad Labem

**doc. RNDr. Danica Valkovičová
Stanečková, Ph.D.**

Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce
sv. Alžbety v Bratislave
Palackého 36/A, Bratislava

MUDr. Jana Vičková, Ph.D.

Ústav veřejného zdravotnictví LF UP
Hněvotínská 3, Olomouc

MUDr. Pavel Žampach

Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 54, České Budějovice 7



<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2025

EPIDEMIOLOGIE, MIKROBIOLOGIE, IMUNOLOGIE

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopisy/epidemiologie

Registrací získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu. Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819

OBSAH

PŮVODNÍ PRÁCE

- Heřman H., Tefr Faridová A., Trojanová K., Jalůvková B., Šinská A., Pilka R., Šimětka O., Čečetková B., Janák J., Steyerová P.:** Covid-19 v praxi porodnic různého stupně v České republice 3
- Ficik J.:** Toxoplazmóza – séroprevalencia a trend za 10 rokov 11
- Okonji Z., Honskus M., Musílek M., Křížová P.:** Charakterizace *Neisseria meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění v České republice v letech 2018–2024 metodou sekvenace celého genomu (WGS) – analýza vlivu pandemie covidu-19 20
- Špačková M., Košťálová J., Pierzynová A., Chlíbek R.:** Shigelóza: přehled aktuálních informací o onemocnění a analýza humánních případů v České republice, 2018–2023 31
- Malý M., Fialová A., Zákoucká H., Němeček V., Orlíková H., Kynčl J., Limberková R.:** Sledování dynamiky tvorby protilátek proti viru SARS-CoV-2 po aplikaci mRNA vakcíny BNT162b2 44
- Mravčík V., Janíková B., Thanki D., Nováková D.:** Injekční užívání drog a další rizikové chování mezi potenciálními klienty programu mobilní aplikační místnosti v Brně 53

SOUHRNNÁ SDĚLENÍ

- Štěpánová E., Doležalová I., Sagan J., Krahulík D., Hanzlíková P.:** Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému v dětském věku – diagnostika (MRI CNS), klinický průběh a léčba 65

KRÁTKÁ SDĚLENÍ

- Scholz T., Kuchta R., Brabec J., Pavelková V., Lapáčková Z.:** První autochtonní výskyt škulovce širokého (*Dibothriocephalus latus*) v České republice 76

OSOBNÍ ZPRÁVY 80

POKYNY PRO AUTORY A RECENZENTY 82

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Heřman H., Tefr Faridová A., Trojanová K., Jalůvková B., Šinská A., Pilka R., Šimětka O., Čečetková B., Janák J., Steyerová P.:** COVID-19 in the practice of maternity hospitals of various degrees in the Czech Republic 3
- Ficik J.:** Toxoplasmosis – seroprevalence and trend over 10 years 11
- Okonji Z., Honskus M., Musílek M., Křížová P.:** Whole genome sequencing (WGS) characterisation of *Neisseria meningitidis* from invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2018–2024 – analysis of the impact of the COVID-19 pandemic 20
- Špačková M., Košťálová J., Pierzynová A., Chlíbek R.:** Shigellosis: an update on the disease and analysis of human cases in the Czech Republic, 2018–2023 31
- Malý M., Fialová A., Zákoucká H., Němeček V., Orlíková H., Kynčl J., Limberková R.:** Tracking the dynamics of antibody production against the SARS-CoV-2 virus after two doses of the mRNA vaccine BNT162b2 44
- Mravčík V., Janíková B., Thanki D., Nováková D.:** Drug injecting and other risk behaviours among potential clients of the mobile drug consumption room in Brno, Czechia 53

REVIEW ARTICLES

- Štěpánová E., Doležalová I., Sagan J., Krahulík D., Hanzlíková P.:** Autoimmune diseases of the central nervous system in childhood – diagnosis (MRI CNS), clinical course, and treatment 65

SHORT ARTICLES

- Scholz T., Kuchta R., Brabec J., Pavelková V., Lapáčková Z.:** The first autochthonous case of diphyllorhynchiasis, caused by broad fish tapeworm (*Dibothriocephalus latus*), in the Czech Republic 76

PERSONAL NEWS 80

INSTRUCTION TO AUTHORS AND REVIEWERS 82

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktorka: MUDr. Pavla Křížová, CSc. **Zástupkyně vedoucí redaktorky:** MUDr. Jana Kozáková

Odpovědná redaktorka: Ing. Lenka Špíchalová, e-mail: spichalova.l@seznam.cz **Rukopisy zasílejte na adresu:** emi@szu.cz

Tiskne: Prager Publishing – LD, s.r.o., Elišky Přemyslovny 1335, 156 00 Praha 5. **Rozšiřuje v ČR:** Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, **do zahraničí (kromě SR):** Myris Trade, s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P. O. Box 2, 142 01 Praha 4, e-mail: myris@myris.cz, tel.: +420 296 371 202, **v SR:** www.ipredplatne.sk, infolinka: 0800 188 826, e-mail: info@ipredplatne.sk, objednávky@ipredplatne.sk. **Vychází:** 4krát ročně.

Rukopis byl předán do výroby 18. 2. 2025. **Předplatné:** na rok pro ČR je 560,00 Kč, SR 26,00 €, jednotlivé číslo 140,00 Kč, SR 6,50 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: +420 296 181 805, 778 775 059, e-mail: nto@cls.cz. **Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky inzerce**

přijímá: Prager Publishing – LD, s.r.o., mobil: +420 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz.

Registrační značka MK ČR E 4652. ISSN (Print) 1210-7913, ISSN (On-line) 1805-451X.

Zaslané příspěvky se nevracejí. Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Otiskuté příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

COVID-19 in the practice of maternity hospitals of various degrees in the Czech Republic

Heřman H.¹, Tefr Faridová A.¹, Trojanová K.¹, Jalůvková B.², Šinská A.³, Pilka R.³, Šimetka O.⁴, Čečetková B.⁵, Janák J.⁶, Steyerová P.⁷

¹Institute for the Care of Mother and Child, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

²Rudolf and Stephanie's Hospital Benešov, Czech Republic

³Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Medical faculty, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Medical faculty, Ostrava University, Czech Republic

⁵Medical faculty, P. J. Šafárik University, Košice, Slovakia

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of the Merciful Brothers, Brno, Czech Republic

⁷Radioadiagnostic Clinic of General University Hospital and First Faculty of Medicine of Charles University, Czech Republic

ABSTRACT

Objective: Pregnancy is not considered a condition that increases the body's susceptibility to SARS-CoV-2 (severe-acute-respiratory-syndrome-related coronavirus-2) infection, but in the case of infection in pregnancy, there is an increased risk of a more severe course of COVID-19 (coronavirus disease-19). However, the course of infection in pregnancy is mild or asymptomatic in most cases. The main objective of the study in pregnant women with COVID-19 was to prove that the delivery method is not changed, and serious complications do not occur more frequently due to this disease.

Methods: In a retrospective, observational, multicentric study, the pregnant women positively tested to COVID-19 were admitted and subsequently gave birth in the period from 15 March 2020 to 15 March 2021. Data from the delivery departments of five centers in the Czech Republic during COVID-19 pandemic were analyzed in relation to the delivery method and time, COVID-19 symptoms and potential complications with respect to demographics and comorbidities of pregnant women. COVID-19 positivity was confirmed with PCR (polymerase-chain reaction). The Excel program was used during statistical analysis.

Results: During the observed study period, 236 pregnant women with COVID-19 were detected at study centers. Most of the patients were asymptomatic (59.7%). In symptomatic patients, most common symptoms were cough (52.6%), cold (43.2%) and fever (37.9%), and COVID-19 pneumonia was diagnosed in 8 patients. The delivery was performed vaginally in 52.5% patients, the pregnancy was terminated by C-section (cesarean section) in 44.5%, per VEX (vacuum extractor) in 2.1% and per forcipem in 0.8% cases. The average week of pregnancy at the time of delivery was 38 (29–41) and preterm delivery was performed in 19.1% patients. The study results in pregnant women with COVID-19 demonstrated that the method of delivery was not changed and major delivery and neonatological complications did not develop in most cases. However, two presented serious courses of COVID-19 in pregnant women led to premature terminations of pregnancies. The only associated risk factor was the patient's obesity.

Conclusions: Although COVID-19 is a disease that is mostly asymptomatic in pregnant women or with only mild flu-like symptoms, it is associated with increased morbidity and mortality compared to pregnant women without COVID-19. The challenge for the future is the possibility of segregating patients into low- and high-risk groups based on proven risk factors, and consistent vaccination of pregnant women or women planning conception. In critical cases, the correct timing of premature termination of pregnancy and early indication of the beginning of fetal lung maturation is necessary.

KEYWORDS

COVID-19 – pregnancy – delivery

SOUHRN

Heřman H., Tefr Faridová A., Trojanová K., Jalůvková B., Šinská A., Pilka R., Šimetka O., Čečetková B., Janák J., Steyerová P.: Covid-19 v praxi porodnic různého stupně v České republice

Cíl: Těhotenství se nepovažuje za stav zvyšující náchylnost organismu k infekci SARS-CoV-2 (severe-acute-respiratory-syndrome-related coronavirus 2), avšak v případě nákazy v graviditě se zvyšuje riziko závažnějšího průběhu nemoci covid-19. Ve většině případů ovšem bývá průběh infekce v graviditě mírný nebo bezpříznakový. Hlavním cílem studie u těhotných žen s covidem-19 (coronavirové onemocnění) bylo dokázat, že způsob porodu se nemění a závažné komplikace jak porodnické, tak neonatologické se kvůli tomuto onemocnění nevyskytují častěji.

Metody: Do retrospektivní, observační, multicentrické studie byly zařazeny pacientky s pozitivním testem na covid-19, které byly přijaty a následně porodily v období od 15. března 2020 do 15. března 2021. Data z porodnických oddělení pěti center v České republice během pandemie covidu-19 byla analyzována ve vztahu k metodě a době porodu, symptomům covidu-19 a potenciálním komplikacím s ohledem na demografii a komorbiditu těhotných žen. Infekce koronavirem byla u pacientek potvrzena pomocí PCR (polymerázové řetězové reakce). Statistická analýza byla hodnocena pomocí programu Excel.

Výsledky: Během sledovaného období bylo ve studijních centrech detekováno 236 těhotných žen s covidem-19. Většina pacientek byla asymptomatická (59,7 %). U symptomatických pacientek byly nejčastějšími příznaky kašel (52,6 %), nachlazení (43,2 %) a horečka (37,9 %) a covidová pneumonie byla diagnostikována u 8 pacientek. Porod byl proveden vaginálně u 52,5 % pacientek, těhotenství bylo ukončeno císařským řezem v 44,5 %, per VEX (vakuumextrakce) v 2,1 % a per forcipem v 0,8 % případů. Průměrný týden gravidity v době porodu byl 38 a předčasný porod byl proveden u 19,1 % pacientek. Výsledky této studie u těhotných žen s covidem-19 prokázaly, že způsob porodu se nezměnil a výskyt větších komplikací jak porodnických, tak neonatologických nebyl ve většině případů zaznamenán. Dva prezentované závažné průběhy covidu-19 u těhotných žen však vedly k předčasnému ukončení těhotenství. Jediným přidruženým rizikovým faktorem byla obezita pacientky.

Závěry: Ačkoli je covid-19 onemocnění, které je u těhotných žen většinou asymptomatické nebo má pouze mírné příznaky podobné chřipce, je spojeno se zvýšenou nemocností a úmrtností ve srovnání s těhotnými ženami bez covidu-19. Výzvou do budoucna je možnost segregace pacientek do nízké a vysoké rizikových skupin na základě prokázaných rizikových faktorů a důsledné očkování těhotných žen nebo žen plánujících početí. V kritických případech je nutné správné načasování předčasného ukončení těhotenství a včasná indikace počátku zrání plic plodu.

KLÍČOVÁ SLOVA

covid-19 – těhotenství – porod

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 3–10
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139682>

INTRODUCTION

The worldwide spread of a new type of coronavirus SARS-CoV-2 caused extensive damage to health and lives and has exposed the population, including pregnant women, to a new challenge and threat, either directly through the coronavirus disease 2019 (COVID-19) or indirectly by postponing scheduled or screening examinations due to fears of infection. The first cases COVID-19 were described in December 2019 in Wuhan, China [1]. COVID-19 was declared a global pandemic by the World Health Organization on 11 March 2020 [2]. COVID-19 is a highly infectious viral disease, it is a droplet infection with the most common symptoms as fever, cough and dyspnoea, other symptoms such as muscle aches, sore throat, fatigue, diarrhea or anosmia are less common [3]. In total, 5% of infected individuals are very serious to critical, threatening the patient and, in the case of a pregnant woman, the fetus, immediately in life. Among clinical units, this includes acute respiratory distress syndrome (ARDS), thromboembolism, sepsis, septic shock, and multiorgan failure [3]. According to current knowledge, pregnant women do not have a greater affinity for COVID-19 but in case of SARS-CoV-2 infection in pregnancy, they have a higher risk of more severe course, including the need for hospitalization in the intensive care unit (ICU), development of ARDS and need of invasive lung ventilation [4]. In 75–90% of cases, however, the course of infection in pregnancy is mild or asymptomatic [5]. In infected pregnant women, risk factors are described that exacerbate the course of the infection and increase the likelihood of hospitalization, the development of severe respiratory distress, and the need for respiratory support and ventilation compared to a group of low-risk pregnant

women with the same infection. These risk factors are very similar to the risk factors for a more severe course of COVID-19 in the non-pregnant population. These include pre-existing chronic diseases (gestational diabetes mellitus, chronic hypertension, autoimmune diseases, obesity) or conditions complicating pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus) [6]. COVID-19 positive pregnant women have a higher risk of preterm birth with consequent need of admitting the preterm fetus in the ICU than COVID-19 negative women [7]. Vertical transmission of the infection to the fetus via the placenta is possible but probably very rare and it has not been reported [8, 9].

In collaboration with the Institute for the Care of Mother and Child in Podolí (UPMD), the University Hospital Ostrava, the University Hospital Olomouc, the Hospital of the Merciful Brothers in Brno, the Hospital of Rudolf and Stefanie Benešov, the presented study aimed to analyze data from pregnant women with COVID-19 from these delivery departments during COVID-19 pandemic.

METHODS

In March 2020, a clearly defined hygienic-epidemiological regime was set up for positively tested patients in the Czech Republic, thanks to which it was possible to isolate every pregnant woman and mother and thus prevent community transmission. This retrospective, observational, multicentric study was focused on pregnant women with COVID-19 who were admitted and subsequently gave birth in five maternity centers in the Czech Republic in the period from 15 March 2020 to 15 March 2021. Data were analyzed in relation to the

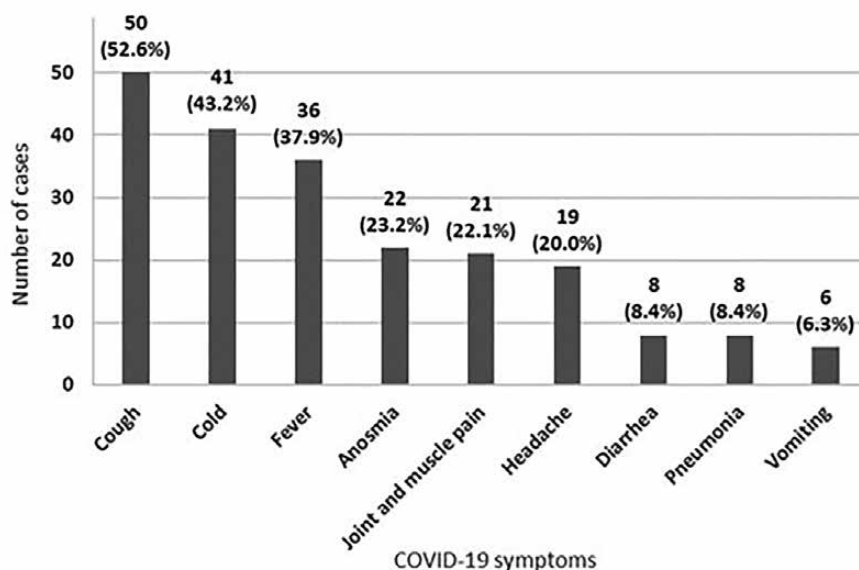


Figure 1. Proportion of COVID-19 symptoms in symptomatic pregnant women

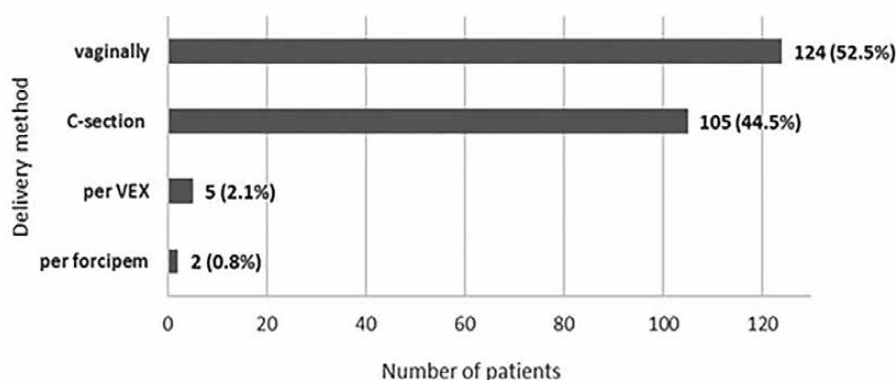


Figure 2. Delivery methods in COVID-19 positive women

delivery method and time, COVID-19 symptoms and potential complications with respect to demographics and comorbidities of pregnant women. The statistical data was evaluated in Excel.

RESULTS

During the observed study period, 236 pregnant women positively tested to COVID-19 were detected at study centers (with PCR), 0.18% positively detected pregnant women out of the total number of women delivered in 5 maternity centers (12 737 deliveries). 81 positively tested pregnant women from UPMD, 9 women from Benešov, 40 women from Ostrava, 28 from Brno, 78 from Olomouc. 141 patients with confirmed COVID-19 of total number positively tested pregnancy women (59.7%) were asymptomatic, 95

(40.3%) patients were symptomatic. 50 of symptomatic patients (52.6%) were diagnosed with cough, 41 (43.2%) cold, 36 (37.9%) fever, 22 (23.2%) anosmia, 21 (22.1%) joint and muscle pain, 19 (20.0%) headache, 8 (8.4%) diarrhea, and 6 patients (6.3%) experienced vomiting; COVID-19 pneumonia was diagnosed in 8 patients (8.4%) (Figure 1). The diagnosis of pneumonia was established by clinical examination.

The delivery in COVID-19 positive women was performed vaginally in 124 (52.5%) patients, the pregnancy was terminated by C-section in 105 (44.5%), per VEX in 5 (2.1%) and per forcipem in 2 (0.8%) cases (Figure 2). Average age of analyzed women was 32.3 (16–46 years old). The average week of pregnancy at the time of delivery was 38 (29–41 weeks of pregnancy). Preterm delivery was performed in 45 (19.1%) patients. Preterm birth is defined when it occurs before the completion of the 37th week of pregnancy.

Within the observed group, patients were also treated with gestational illnesses, such as 20 with gestational diabetes, 16 with gestational hypertension, 10 had HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome and 8 patients experienced pre-eclampsia. The average birth weight of newborns was 3116 grams (930–4180 grams), 14 newborns belonged to the FGR (fetal growth restriction) group and 13 to the LGA (large for gestational age) group. 114 boys and 125 girls were born (including 3 geminis). The average Apgar score was 9-9-10.

In conclusion, the study results demonstrate that in pregnant women with COVID-19, the delivery method was not changed and major delivery and neonatological complications did not occur in most cases (diagnosis of severe cases excludes COVID-19 in neonates). To illustrate that the serious course of COVID-19 in pregnant women may lead to a premature termination of pregnancy, two serious cases are presented (with patient's informed consent). The only associated risk factor was the patient's obesity and symptomatic COVID-19.

A 31-year-old woman at 29+5 weeks of pregnancy was admitted to the internal ward of the Hospital of Merciful Brothers in Brno for a week of febrile illness, weakness, productive cough and progression of dyspnea. The patient was confirmed to be COVID-19 positive. This was the patient's third pregnancy, the previous two births were conducted vaginally. Of the risk factors, the patient suffered from obesity (BMI – body mass index – 36.42 kg/m²). The measured oxygen saturation at admission in the blood was 88% during movement. After connecting to the oxygen support by oxygen goggles, the patient was with normal saturation and the dyspnea subsides. The diagnosis of bilateral infiltrative pneumonia typical for COVID-19-type pneumonia was confirmed by a chest X-ray. The patient was transferred to the Anesthesiology and Resuscitation Department of the hospital, where non-invasive ventilation (NIV) with a face mask was initiated. Due to further alteration of the patient's condition and the inability to achieve satisfactory saturation values with non-invasive ventilatory support, the patient was intubated and connected to the pulmonary ventilator 72 hours after admission to the hospital and on day 8 after proven COVID-19 infection. Left ventricular dysfunction also occurred due to severe COVID-19 pneumonia. The patient's dependence on a high inspiratory oxygen fraction (which reaches 100% FiO₂ – fraction of inspired oxygen) persisted, with a breathing rate of 30 breaths per minute. At these values, the patient reached blood oxygen saturation values below 90%. Based on this and further deterioration of the patient's clinical condition after clinical check-up, the patient's connection to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was indicated (Horowitz index < 100). This connection of the patient was not possible due to the unavailability of

the gynecology and obstetrics department at the nearest workplace, which had the opportunity to provide ECMO to the patient.

The pregnancy was terminated from the vital indication of the mother by an acute C-section at 30+1 week of pregnancy, 74 hours after admission to the hospital. This radical multidisciplinary decision was made in an effort to improve maternal ventilation conditions. With regard to the high risk of transporting a critically ill patient, it was decided to perform a C-section at a workplace with first-degree accreditation, followed by the transport of the immature newborn to the perinatology center. C-section was performed without complication, a living boy was delivered in a longitudinal position with his head, who was intubated after a short scream for apnea and bradycardia. According to a previous agreement, the newborn was transported by a newborn transport team to the neonatal ICU with adequate postpartum recovery. Vertical transmission of SARS-CoV-2 was not detected.

The patient's oxygenation parameters improved within a few hours after the surgery (FiO₂ 80%, PEEP – positive end-expiratory pressure – 15, SpO₂ 93%). Remdesivir was discontinued, for which the patient did not meet the indication criteria when using artificial lung ventilation. A great positive effect on the state of ventilation was the positioning in the pronation position which was well feasible due to the absence of pregnancy. For persistent febrile conditions, intravenous antibiotic therapy with cefuroxime was empirically escalated to piperacillin/tazobactam administered for a total of 8 days with a positive effect on febrile states, laboratory signs of inflammation and the overall health of the patient. During postpartum hospitalization, hypertension was decompensated with the need for continuous intravenous antihypertensive therapy and the development of paralytic ileus with gradual adjustment without the need for revision of the abdominal cavity. The need for analgesia and ventilation support was gradually reduced and the patient was extubated on the 12th day after admission. The following week, mild oxygen dependence on oxygen glasses persisted, persistent hypertension was successfully corrected with peroral medication, and respiratory rehabilitation with the use of mucolytics and bronchodilators was started. Bilateral infiltrates persisted on the control chest X-ray, breathing was clear when listening. Oxygen saturation in the blood was repeatedly more than 96%. After setting up antihypertensive medication, the patient was dismissed home after 20 days of hospitalization in generally good clinical condition.

As part of outpatient care, echocardiographic examination 4 months after dismissal was normal, only a slight thickening of lung interstitium was described on the control HRCT (high-resolution computed tomography) (Figure 3). Spirometric examination performed 5 months after dismissal was normal.

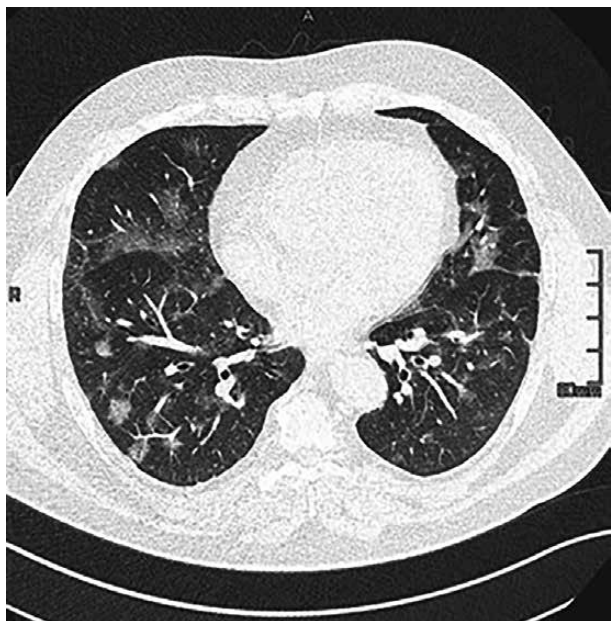


Figure 3. HRCT: Map-like ground-glass areas with predominance of peripheral involvement, nonhomogeneous consolidation and infiltrates in the parenchyma in later stages

The 28-year-old woman at 32+5 weeks of pregnancy was admitted to the gynecology and obstetrics department of the Rudolf and Stefanie Hospital in Benešov for cough, dyspnoea, chest pain and lower abdominal pain. BMI was 33,4 kg/m². No other comorbidities were detected. The PCR test for COVID-19 was positive. Saturation without oxygen support was 87–90%, on oxygen support 97%. Tachypnoea of 25–40 breaths per minute is present. Due to the severity of the condition and the positivity of the PCR test for COVID-19, a transport to the perinatology center of the General University Hospital in Prague was arranged. Induction of pulmonary maturity of the fetus, intravenous dexamethasone 8 mg per 24 hours was indicated. 24 hours after admission, an intravenous administration of remdesivir was indicated, followed by anaphylactic reaction in the patient, development of bronchospasm, desaturation to 30% and unconsciousness. Intravenous propofol, adrenaline, methylprednisolone and hydrocortisone and inhalation ipratropium/fenoterol were administered. Intubation was impossible, therefore a laryngeal mask was used. Full recovery of consciousness in a matter of minutes. A gynecologist indicated termination of pregnancy by an acute C-section. The intubation in the operation theater was no longer difficult, the surgery was without complications. In the ICU, the patient was without further need for circulatory support. The patient was extubated the next day. The clinical condition was dominated by somnolence with significantly reduced muscle strength. There was still a need for oxygen therapy on a half mask. Diffuse involvement on RTG of the lung parenchyma was described bilaterally.

Diuretic therapy was used to achieve a negative fluid balance. The day after, there was significant improvement of chest X-ray findings, gradual improvement of clinical condition and state of consciousness, only the tendency to hypertension on urapidil therapy and thrombocytopenia on acetylsalicylic acid therapy persisted. Due to the good clinical condition, the patient was dismissed to homecare on the 10th day of hospitalization. After dismissal, the patient continued with antihypertensive and antiplatelet therapy. The neonate was immediately after C-section transferred to the intensive care unit on CPAP (continuous positive airway pressure), adequate postpartum adaptation was observed for this week of pregnancy. Vertical transmission of SARS-CoV-2 was not detected.

DISCUSSION

Pregnancy is not considered a condition that increases the body's susceptibility to COVID-19 but in the case of infection in pregnancy, there is an increased risk of a more severe course of this disease. Briefly, risk factors for a more severe course of COVID-19 in pregnancy include maternal age over 35, obesity, pregestational diabetes mellitus, pre-existing hypertension, bronchial asthma, and cardiac disease. COVID-19 is associated with more frequent hospitalization in inpatient facilities, hospitalization in the ICU with various respiratory support, from oxygen support to the need for intubation and artificial lung ventilation, or respiratory support via extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [1]. ARDS has been observed in pregnant women in the past due to viral respiratory infections. It has been shown to be more severe in pregnant women than in non-pregnant women of the same age [11, 12]. These were mainly a H1N1 pandemic known as swine flu and coronavirus diseases (SARS, MERS) [12]. The Australian Gynecology and Obstetrics Society recommends early intubation in patients with ARDS and respiratory failure to maintain optimal oxygenation of the patient and thus prevent fetal hypoxia. There are several risk factors that exacerbate the course of COVID-19, especially chronic diseases of mothers and diseases associated with pregnancy in the foreground with preeclampsia [6, 14]. The results of this prospective longitudinal study published in June 2021 showed a clear association of the above-mentioned diseases with increased maternal morbidity and mortality and an increased risk of preterm birth [14]. Obesity is a factor exacerbating the course of COVID-19 in pregnant women [6, 15].

The Australian Recommendations of the Gynecology and Obstetrics Society state that antenatal induction of lung corticoid maturity in women at risk of preterm birth before the 34th week of pregnancy is part of standard prenatal care and is independent of the presence

of COVID-19 [13]. The Swedish Federation of Gynecologists and Obstetricians directly recommends the use of antenatal corticosteroids before the end of the 34th week of pregnancy in case of ongoing COVID-19 infection with risk of preterm birth [16]. In the case of the presented patient with serious COVID-19, the induction of pulmonary maturity of the fetus was not finished due to the acute deterioration of the mother's health. Corticosteroids reduce mortality in adult patients with severe or critical COVID-19 [17, 18]. Pregnant women have not been included in studies assessing the effect of corticotherapy. The use of corticoids in the medication of COVID-19 positive pregnant women is indicated in the case of mechanical ventilation and oxygen dependence [13]. If induction of pulmonary maturity is indicated, intramuscular dexamethasone 6 mg 12 hours to the 4th dose [19], followed by dexamethasone 6 mg intramuscularly daily for a maximum of 10 days. Intramuscular methylprednisolone (32 mg/day, in one or more doses), which crosses the placental barrier less and does not lead to repeated dose adverse reactions in the fetus (neurological developmental disorders, fetal growth restriction, small head circumference, increased risk of neonatal hypoglycaemia), appears to be better after completion of fetal pulmonary maturity [20]. There is no evidence of use of remdesivir in pregnant or lactating women. Several studies of remdesivir have been performed in non-pregnant populations. This medicine should shorten the time of healing. The effect on mortality is uncertain [15]. The benefit of remdesivir treatment is greatest at the beginning of the infection and is questionable after the seventh day of the infection. There are strict rules for the administration of remdesivir in the Czech Republic. A five-day protocol is commonly used; if the patient's clinical condition does not improve, further treatment is not indicated. International studies have discussed the administration of the drug in a five- or ten-day regimen with unclear results. The use of remdesivir in pregnant and lactating women should not be routinely indicated [13]. No data are available on the remdesivir crossing across the placental barrier [21]. COVID-19 increases the risk of thromboembolic disease (TEN), which is already physiologically increased in pregnancy and postpartum. It is recommended that low molecular weight heparin (LMWH) should be administered to all pregnant women admitted to hospital with confirmed COVID-19 [13]. The LMWH treatment was also administered to the presented pregnant patient with serious COVID-19 in all 5 documented centers, in postpartum therapy it was gradually increased to 100 mg subcutaneous enoxaparin every 12 hours, which is in line with the general international recommendations for the use of LMWH in COVID-19 positive patients [22, 23].

Positioning patients with ARDS in the pronation position usually leads to a significant improvement in oxygenation and reduced mortality [24, 25]. Positioning

a pregnant patient in a pronation position is possible, although supporting of the pregnant uterus, prevention of aorto-caval compression and regular monitoring of the fetus are necessary. In pregnant women, there is no study describing a clear benefit of pronation position on the general condition [26].

COVID-19 positive pregnant women have a higher risk of C-section. Several studies have made this finding [27]. There is an increased risk in patients with severe symptoms and especially in patients with comorbidities and other risk factors that increase the likelihood of a serious infection. In the presented patient with a serious course of COVID-19, the only associated risk factor was obesity. The risk of prematurity is twice as high in women with COVID-19 after adjustment for factors usually associated with prematurity [32]. This summary of a number of studies shows that 55.9% of the indications for C-section were COVID-19 pneumonia [28]. The increased percentage of C-sections in COVID-19 positive pregnant women is in most cases due to the worsening of the mother's symptoms, which are directly related to COVID-19 [27, 28, 29]. Findings of this study with 236 patients are in correlation with above mentioned studies [27, 28], as 44.5% of pregnancies were terminated by C-section and 52.5% by vaginal delivery. The rate of preterm birth was 19.1%, which corresponds with findings of Borges Charepe et al. [30]. In a small percentage of cases, SARS-CoV-2 infection can lead to the development of ARDS with subsequent respiratory failure and worsen other maternity complications [31], as we presented in our analysis.

In our retrospective analysis, 236 pregnant women were positive for COVID-19 via PCR detection. The total number of pregnant women recruited for our analysis from 5 maternity centers was 12 737. Most of COVID-19 positive women were asymptomatic (59.7%). In symptomatic patients, most common symptoms were cough (52.6%), cold (43.2%), fever (37.9%), and 8 patients (8.4%) were treated with COVID-19 pneumonia. Admission for ICU after delivery was presented in 20,7% patients. Interpretation is limited due to standard care after surgical approach for delivery. C-section was performed in 44,50% cases, this number is higher than the national percentage. In 2020 24,8% of C-section was performed in the Czech republic, although the number of C-section in perinatal center are higher (around 40%), the lowest percentage of C-sections was in Benešov (22%) and Ostrava (24%).

COVID-19 positive pregnant women have a higher risk of preterm birth with the need for subsequent hospitalization of the newborn in the ICU. 2 newborns died during first day (0,08% of COVID-19 infected pregnant women), this number is compared to very low perinatal mortality in the Czech republic (0,017%). This result is a limited sample size of data and different levels of maternity centers.

CONCLUSIONS

COVID-19 is a disease which is mostly asymptomatic in pregnant women or with only mild „flu“ symptoms, yet it is connected with increased morbidity and mortality compared to non-infectious pregnant women. Limitations of this study include its own data measure used to collect the data, self-reported data from different hospital information systems. Severe cases are demonstrated only in two patients, this could be considered as limited sample size.

The challenge for the future is the possibility of dividing patients into low-risk and high-risk groups based on proven risk factors associated with a more severe course of the disease and also consistent vaccination of pregnant women or women planning conception. In the case of a critical condition of a pregnant patient, the correct timing of premature termination of pregnancy and early indication of the beginning of fetal lung maturation is necessary. Although our data are imperative to emphasize the importance of an individualized, multidisciplinary approach, and good health-care infrastructure for optimal management of this group of patients.

REFERENCES

- World Health Organization. *Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19)* [online]. 2020-07-31. [viewed 2022-01-02]. Available at [www: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen).
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30250-6.
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/332196>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, Theiler RN, Ruano R, Szymanski LM, Chakraborty R, Garovic VD. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc.*, 2020;95(8):1750-1765. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.
- Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of Inflammation in Virus Pathogenesis during Pregnancy. *J Virol.*, 2020;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
- D'Antonio F, Sen C, Mascio DD, Galindo A, et al. Maternal and perinatal outcomes in high compared to low risk pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (phase 2): the World Association of Perinatal Medicine working group on coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2021;3(4):100329. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100329.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*, 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
- Pettiroso E, Giles M, Cole S, et al. COVID-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2020;60(5):640-659. doi: 10.1111/ajo.13204.
- Hájek Z, Čech E, Maršál K, et al. *Porodnictví: 3., zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2014. pp. 34-35. ISBN 978-80-247-4529-9.
- Rasmussen S, Smulian J, Lednický J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*, 2020;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- Favre G, Pomar L, Musso D, et al. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*, 2020;395(10224):e40. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30311-1.
- Vogel JP, Tendal B, Giles M, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2020;60(6):840-851. doi: 10.1111/ajo.13270.
- Papageorgiou AT, Deruelle P, Gunier RB, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 2021;225(3):289.e1-289.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.
- Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020;2(3):100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134.
- Norman M, Navér L, Söderling J, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy with Neonatal Outcomes. *JAMA*, 2021;325(20):2076-2086. doi: 10.1001/jama.2021.5775. Erratum in: *JAMA*. 2021 Sep 14;326(10):978. doi: 10.1001/jama.2021.13853.
- World Health Organization. *Corticosteroids for COVID-19: living guidance* [online]. 2020-09-02. [viewed 2022-01-02]. Available at www: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>.
- RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Australian Medicines Handbook 2020. *Adelaide, South Australia: Australian Medicines Handbook Pty. Limited*; 2020. pp. 1192. ISBN 978-06-485-1581-4.
- ISRCTN registry. *A Randomised Trial of Treatments to Prevent Death in Patients Hospitalised with COVID-19 (coronavirus)* [online]. 2020-04-02. [viewed 2022-01-02]. Available at www: <https://www.isrctn.com/ISRCTN50189673>.
- Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, et al. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020;2(3):100159. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100159.
- Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, Erez O, Thachil J, Kazi S, Malinowski AK, Othman M. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: Critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health. *J Thromb Haemost.*, 2020;18(11):3086-3098. doi: 10.1111/jth.15072.
- D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020;99(9):1110-1120. doi: 10.1111/aogs.13962.
- Sud S, Fan E, Adhikari NKJ, et al. Comparison of venovenous extracorporeal membrane oxygenation, prone position and supine mechanical ventilation for severely hypoxemic acute respiratory distress syndrome: a network meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 2024. doi: 10.1007/s00134-024-07492-7.
- Burrell A, Kim J, Alliegro P, Romero A, Serpa Neto A, Mariajoseph F, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2023;9(9):CD010381. doi: 10.1002/14651858.CD010381.pub3.
- Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020;2(3):100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134.
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 2021;31(5):1-16. doi: 10.1002/rmv.2208.
- Figueiro-Filho EA, Yudin M, Farine D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med.*, 2020;48(9):900-911. doi: 10.1515/jpm-2020-0364.

29. Yang R, Mei H, Zheng T, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med*, 2020;18(1):330. doi: 10.1186/s12916-020-01798-1.
30. Borges Charepe N, Queirós A, Alves MJ, et al. One Year of COVID-19 in Pregnancy: A National Wide Collaborative Study. *Acta Med Port.*, 2022;35(5):357–366. doi: 10.20344/amp.16574.
31. Čivrná J, Skanderová D, Ehrmann J, Pilka R. HELLP syndrome and HELLP-like syndrome in pregnancies with covid-19 – case reports. *Ceska Gynekol.*, 2021;86(4):236–241. doi: 10.48095/cccg2021236.
32. Simon E, Gouyon JB, Cottenet J, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, Mariet AS, Quantin C. Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study. *BJOG*, 2022;129(7):1084–1094. doi: 10.1111/1471-0528.17135.

Do redakce došlo dne 1. 2. 2024.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Adéla Tefr Faridová
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157/36
147 00 Praha 4 – Podolí
e-mail: adela.faridova@gmail.com

Toxoplazmóza – séroprevalencia a trend za 10 rokov

Ficik J. 

Ústav klinickej mikrobiológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP-FN v Ružomberku, Slovenská republika

SÚHRN

Cieľ práce: Zistenie séroprevalencie toxoplazmózy u pacientov vyšetovaných v sieti spoločnosti Unilabs Slovensko, s. r. o., za obdobie 10 rokov (2011–2020).

Materiál a metódy: V sledovanom období bolo vyšetrených cieleným sérologickým skríningom na toxoplazmózu 142 088 pacientov z celého Slovenska. V každej vzorke séra sa dokazovali IgG a IgM protilátky elektro-chemiluminiscenčnými testami. Celkovo bolo za sledované obdobie vykonaných 469 824 týchto vyšetrení v troch centrálnych laboratóriách spoločnosti Alpha medical, (terajší Unilabs Slovensko, s. r. o.): v Bratislave, Ružomberku-Likavke a v Stropkove.

Výsledky: Séroprevalencia toxoplazmózy má u vyšetovaných pacientov v horizonte sledovaných 10 rokov mierne stúpajúcu tendenciu (v prípade IgM protilátok), v triede IgG je trend ustálený, neklesá, ani nestúpa. Stúpajúci trend pozitívnych IgM protilátok sa ukazuje nielen vo všeobecnosti, ale aj u tehotných žien. Pri prepočtoch IgG séroprevalencie na 100 000 obyvateľov za celé Slovensko sa ukázal za sledovaných 10 rokov rastúci trend.

Záver: Z výsledkov nášho výskumu vyplýva, že toxoplazmóza u nás ani zďaleka nie je na ústupe, práve naopak, vzniká dôvodné podozrenie, že pomaly stúpa jej incidencia, a to zvlášť u tehotných žien, čo je z hľadiska verejného zdravia hodné ďalšieho a podrobnejšieho skúmania.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Toxoplasma gondii – toxoplazmóza – séroprevalencia – gravidita – neuropsychiatrické poruchy

ABSTRACT

Ficik J.: Toxoplasmosis – seroprevalence and trend over 10 years

Objective: Determination of the seroprevalence of toxoplasmosis in patients tested in the network Unilabs Slovakia Ltd over 10 years (2011–2020).

Material and Methods: In the study period, 142,088 patients from all over Slovakia underwent targeted serological screening for toxoplasmosis. Serum samples were tested for IgG and IgM antibodies by electrochemiluminescence assays. A total of 469,824 of tests were performed during the study period in three central laboratories of the Alpha Medical company (now Unilabs Slovakia Ltd) located in Bratislava, Ružomberok-Likavka, and Stropkov.

Results: The seroprevalence of toxoplasmosis has shown a slightly upward trend (for IgM antibodies), remaining stable for IgG class antibodies, neither declining nor rising. An upward trend in positive IgM antibodies appeared not only in general, but also in pregnant women. When calculated per 100,000 population, the IgG seroprevalence has shown an upward 10-year trend for the whole of Slovakia.

Conclusion: The results of this study have evidenced that toxoplasmosis is far from declining in Slovakia; just on the contrary, it can be reasonably assumed that its incidence is slowly rising, especially among pregnant women, which, from the point of view of public health, is worthy of further and more detailed investigation.

KEYWORDS

Toxoplasma gondii – toxoplasmosis – seroprevalence – pregnancy – neuropsychiatric disorders

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 11–19
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139683>

ÚVOD

Parazit *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) sa tradične považuje za relevantný pre verejné zdravie predovšetkým v súvislosti s vrodenou toxoplazmózou alebo postnatálne získaným ochorením u imunokompromitovaných pacientov. U imunokompetentných jedincov bola latentná infekcia týmto mikroorganizmom historicky

považovaná za benígna či asymptomatickú. No v posledných desaťročiach sa *T. gondii* čoraz viac spája s najrôznejšími neuropsychiatrickými poruchami a v ostatnej dobe sa črtajú kauzálne rámce pre tieto epidemiologické asociácie [1].

Toxoplazmóza je parazitárne ochorenie známe po celom svete a jej výskyt je v jednotlivých krajinách veľmi variabilný. Kým toxoplazmózou trpí len jedna

tretina Slovákov, v iných štátoch, ako napríklad vo Francúzsku, je prevalencia 60–90 %, čo môže byť spôsobené najmä nevšednou francúzskou kuchyňou [2]. Toxoplazmovú infekciu môžeme získať konzumáciou kontaminovaného surového, respektíve nedovareného mäsa a mäsových výrobkov, kontaminovanou zeleninou, ovocím a ukazuje sa, že zrejme aj pohlavným stykom [3].

Infekcia toxoplazmou drasticky mení správanie hloďavcov a je spojená s výskytom špecifických neuropsychiatrických stavov u ľudí. Otázka ako tento všadeprítomný ľudský patogén mení správanie cicavčieho hostiteľa sa venuje čoraz väčšia pozornosť vedeckej obce, pretože môže mať ďalekosiahle dôsledky na verejné zdravie obyvateľstva [4]. Naše súčasné porozumenie sa sústreďuje na neurónové zmeny vyvolané priamo týmto intracelulárnym parazitom, ale aj na nepriame zmeny, ku ktorým dochádza v dôsledku aktívacie imunitného systému v centrálnom nervovom systéme [4].

V tejto práci sa venujeme zisteniu séroprevalencie toxoplazmózy u pacientov vyšetovaných v sieti spoločnosti Unilabs Slovensko, s. r. o. za obdobie 10 rokov (2011–2020).

MATERIÁL A METÓDY

V rokoch 2011–2020 sme vyšetřili cieľným sérologickým skriningom na toxoplazmózu 142 088 pacientov z celého Slovenska, u ktorých boli zároveň zaznamenané základné demografické údaje vrátane pohlavia a veku, diagnózy, miesto bydliska (okres) a špecializácia indikujúceho lekára. Každú vzorku séra sme vyšetřili dôkazom IgG a IgM protilátok elektrochemiluminiscenčnými testami (metódou CLIA). Celkovo bolo za sledované obdobie vykonaných 469 824 týchto vyšetření v troch centrálnych laboratóriách spoločnosti Alpha medical, s. r. o.: v Bratislave, Ružomberku–Likavke a v Stropkove. V indikovaných prípadoch (pri pozitívite IgM protilátok v rámci základného skriningu u tehotných) sa testovala reakcia väzby komplementu, IgA, IgE protilátky a IgM protilátky metódou imunoblotu. Pri pozitívite IgM aj IgG protilátok u tehotných sa vyšetřovala aj avidita IgG protilátok. Pre zjednodušenie sa v tejto práci venujeme iba skriningovému vyšetřeniu na toxoplazmózu (protilátkam z tried IgG a IgM proti *T. gondii*). Pri analýze výsledkov boli odstránené duplicitné výsledky od toho istého pacienta. U protilátok triedy IgM boli interpretačné kritériá nasledovné (v jednotkách IU/ml): < 0,9 negatívne; ≥ 0,9 – < 1,0 hraničné; ≥ 1,0 pozitívne. U protilátok triedy IgG boli interpretačné kritériá nasledovné (v jednotkách IU/ml): < 6,4 negatívne; ≥ 6,4 – < 10,0 hraničné; ≥ 10,0 pozitívne.

Séroprevalenciu IgG protilátok proti *T. gondii* na území Slovenska sme vypočítali nasledovne: % pozi-

tívnych IgG protilátok/počet obyvateľov daného kraja × 100 000 (údaje zo Štatistického úradu Slovenskej republiky). Potom sme vypočítali aritmetický priemer séroprevalencií všetkých krajov Slovenska za jednotlivé roky.

Percentuálne zastúpenie pozitívnych testov na IgG protilátky proti *T. gondii* v sieti Unilabs Slovensko, s. r. o. za celé sledované obdobie v jednotlivých okresoch Slovenska sme vypočítali nasledovne: počet pozitívnych IgG vyšetření za okres/počet vykonaných testov v danom okrese × 100. Vyhodnotené údaje sme zaznamenali do tabuliek a vyjadrili sme ich graficky.

Štatistická analýza

Pre štatistickú analýzu bol použitý štatistický softvér SPSS verzia 25 pre Windows (Statistical product and service solutions inc, Chicago, USA) a MS Excel verzia 2013.

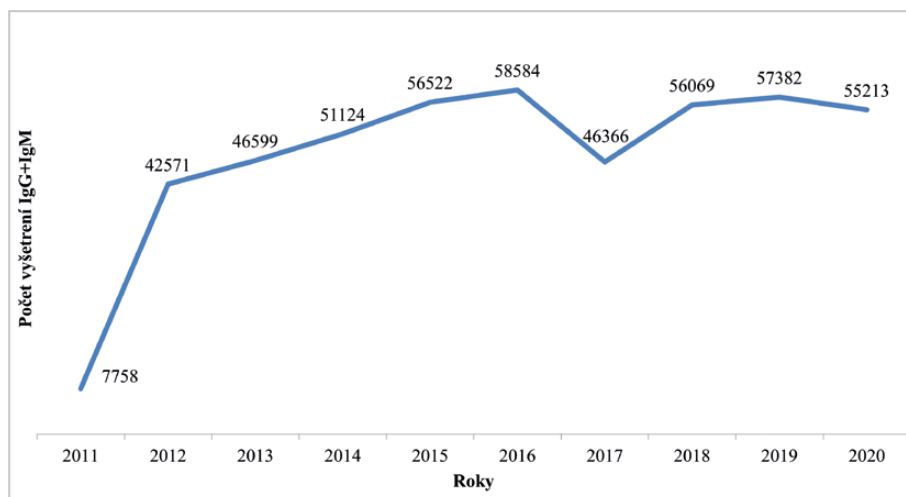
VÝSLEDKY

Počas sledovaného obdobia desiatich rokov (január 2011 až december 2020) bolo vykonaných v spoločnosti Alpha medical, s. r. o. (po rebrandingu od 1. 2. 2021 Unilabs Slovensko, s. r. o.) 469 824 skriningových sérologických testov na toxoplazmózu u 142 088 pacientov z celého Slovenska. Žien bolo 118 544 (83 %) a mužov 23 544. Z toho bolo 87 658 tehotných žien (74 %). Priemerný vek bol $28,7 \pm 13,9$ rokov, medián 28 rokov (rozsah 0–98 rokov, 95 % CI 5,0–57,0 rokov).

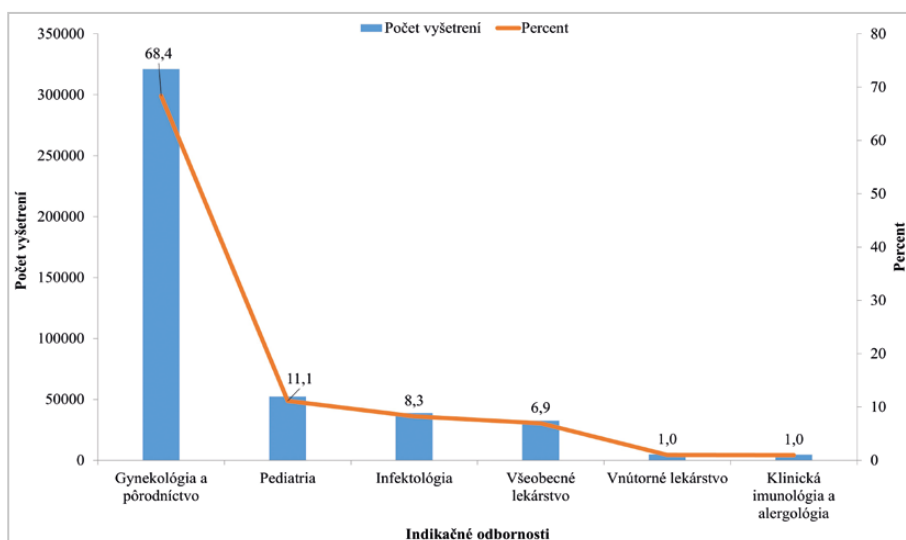
Počty vyšetření v jednotlivých rokoch a počet vyšetření za jednotlivé odbornosti, sú znázornené na obrázkoch 1 a 2. Výsledky skriningu toxoplazmózy za 10 rokov sú graficky znázornené na obrázku 3.

Pre lepšie porozumenie a prehľad sme rozdelili vyšetřovaných pacientov do nasledovných vekových skupín: deti (deti do 14 rokov vrátane), reprodukčný vek (15–50 rokov), seniori (51 a viac rokov). Percentuálne zastúpenie jednotlivých vekových skupín vyšetřovaných na toxoplazmózu je graficky znázornené na obrázku 4. Percentuálne zastúpenie pozitívnych protilátok proti *T. gondii* u tehotných žien, u detí do 14 rokov a u detí do 1 roka ako aj trendové krivky sú znázornené na obrázkoch 5–7. Percentuálne zastúpenie pozitívnych výsledkov v triedach IgM a IgG protilátok proti *T. gondii* počas sledovaného obdobia sú znázornené na obrázkoch 8 a 9.

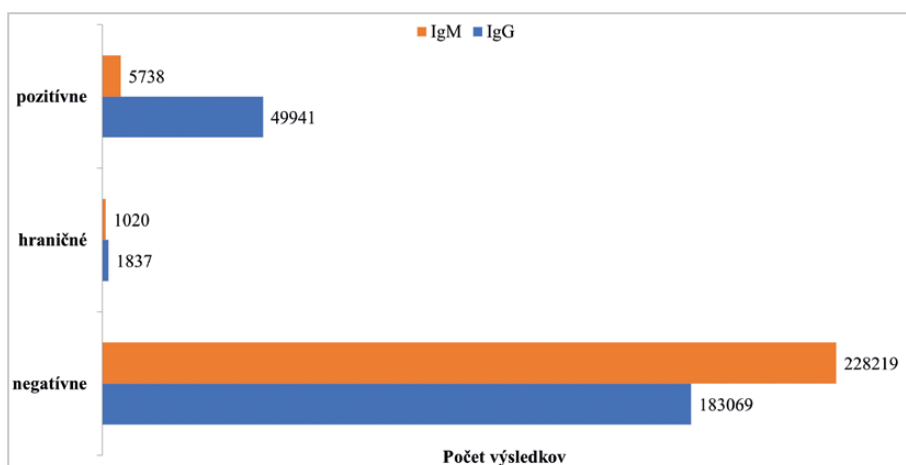
Výskyt toxoplazmózy na Slovensku podľa údajov získaných z Unilabs Slovensko, s. r. o., trend za 10 rokov je znázornený na obrázku 10. Percentuálne zastúpenie pozitívnych testov na IgG protilátky proti *T. gondii* v sieti Unilabs Slovensko, s. r. o., za celé sledované obdobie v jednotlivých okresoch Slovenska je znázornené na obrázku 11.



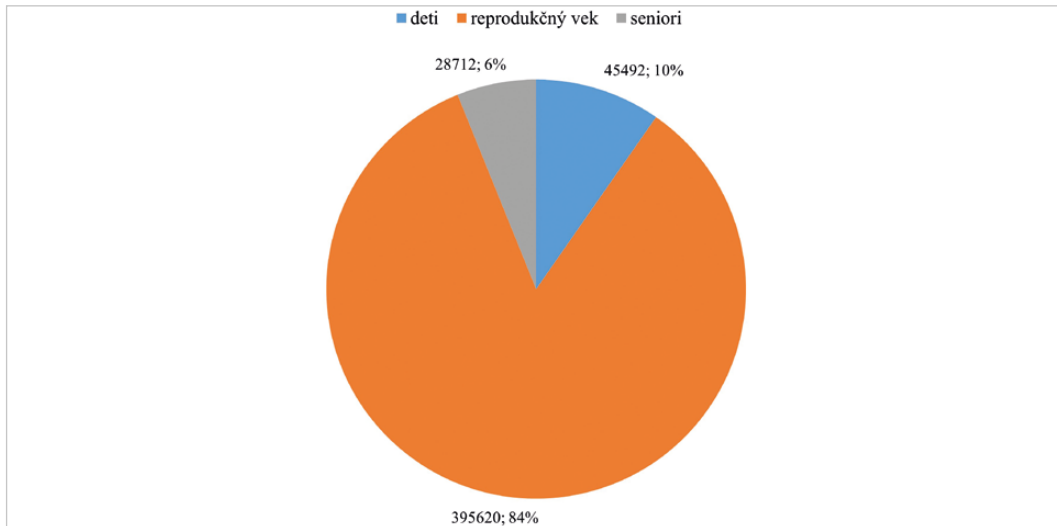
Obr. 1. Počty skriningových vyšetření anti *T. gondii* IgG a IgM počas sledovaného obdobia
Figure 1. Screening tests for anti-*T. gondii* IgG and IgM antibodies performed over the study period (2011–2020)



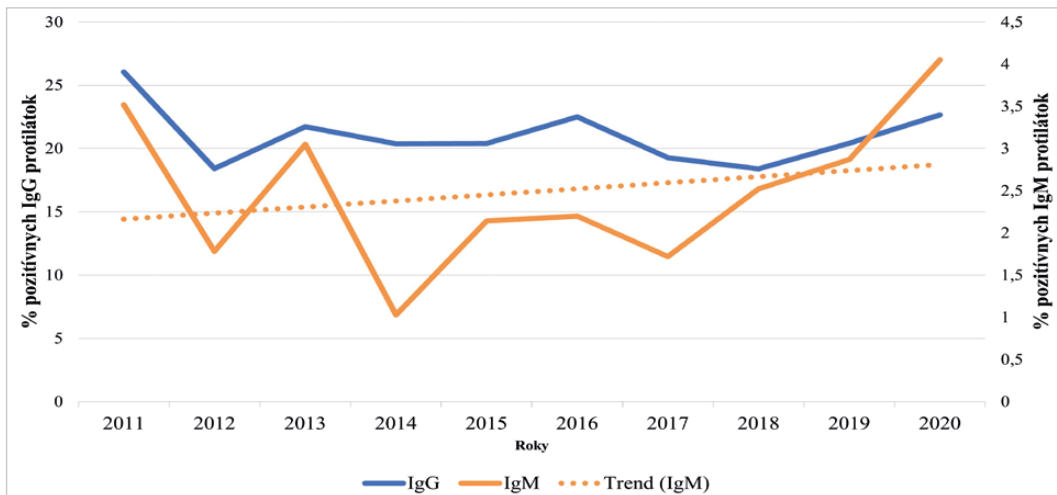
Obr. 2. Počet vyšetření na toxoplazmózu podľa indikačných odborností
Figure 2. Toxoplasmosis tests by referral specialty



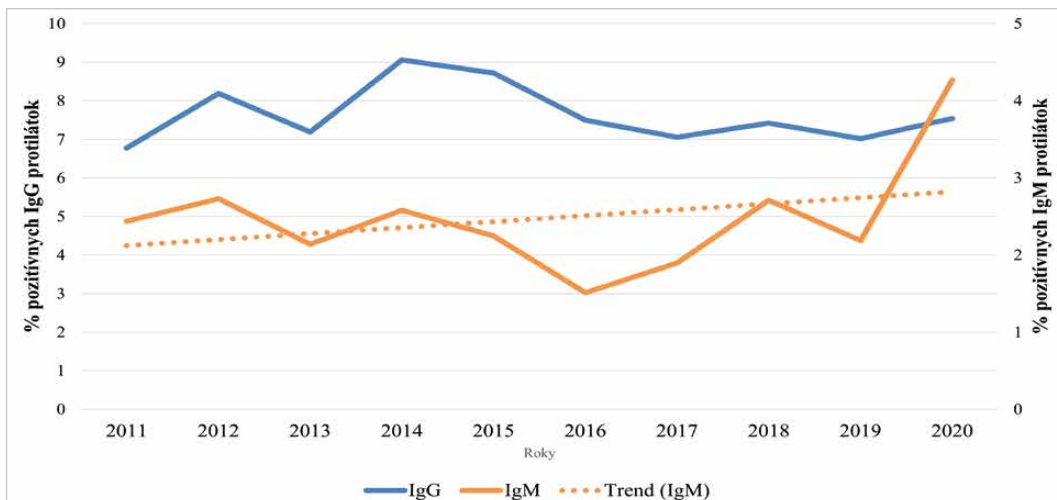
Obr. 3. Výsledky skriningu toxoplazmózy za 10 rokov
Figure 3. Ten-year results of toxoplasmosis screening



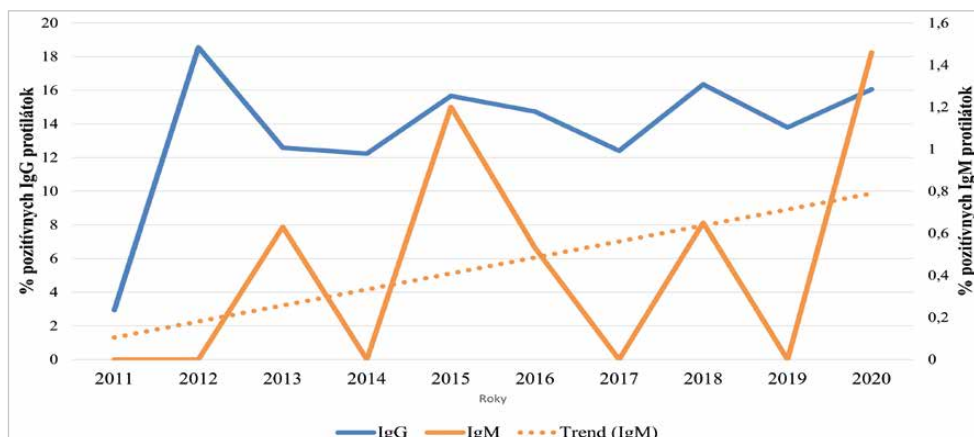
Obr. 4. Vyšetrenia u jednotlivých vekových skupín
Figure 4. Toxoplasmosis tests by age group



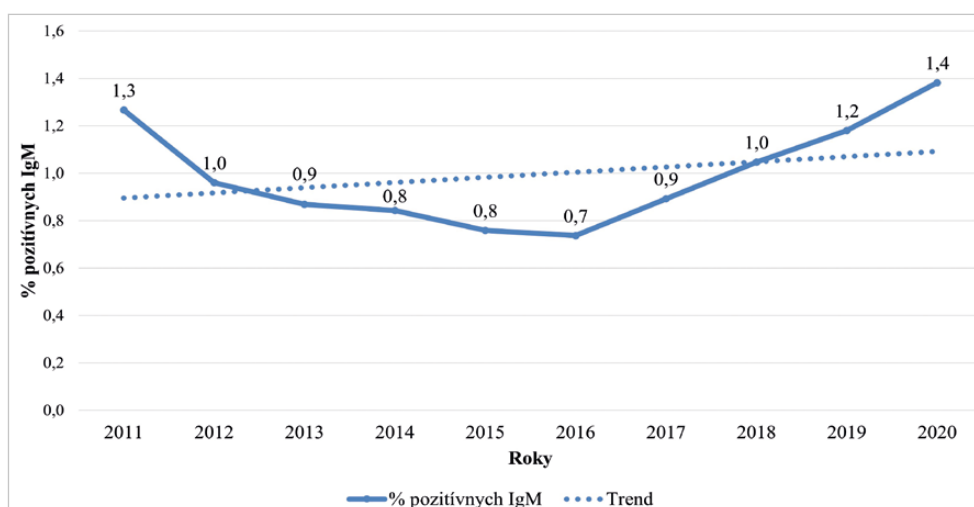
Obr. 5. Percentuálne zastúpenie pozitívnych protilátok proti *T. gondii* u tehotných žien
Figure 5. Percentage representation of antibodies against *T. gondii* in pregnant women



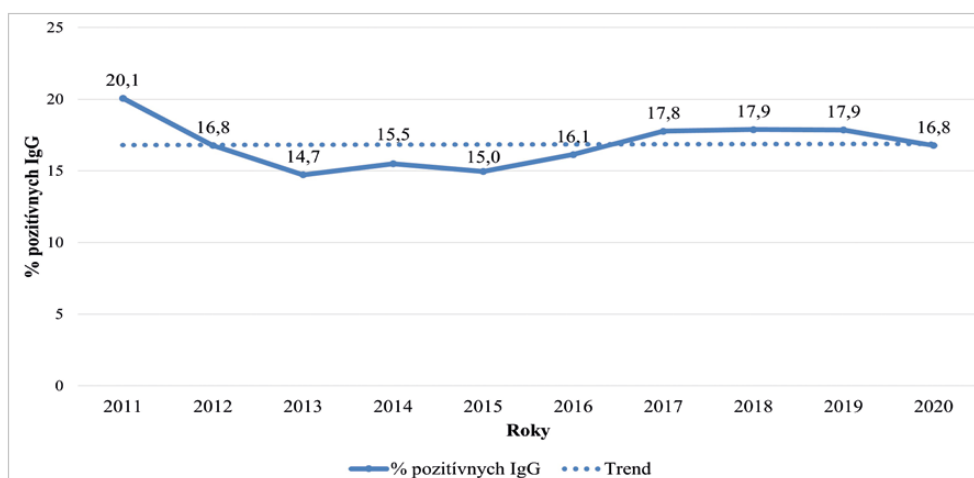
Obr. 6. Percentuálne zastúpenie pozitívnych protilátok proti *T. gondii* u detí do 14 rokov (vrátane)
Figure 6. Percentage representation of antibodies against *T. gondii* in children under 14 years of age (inclusive)



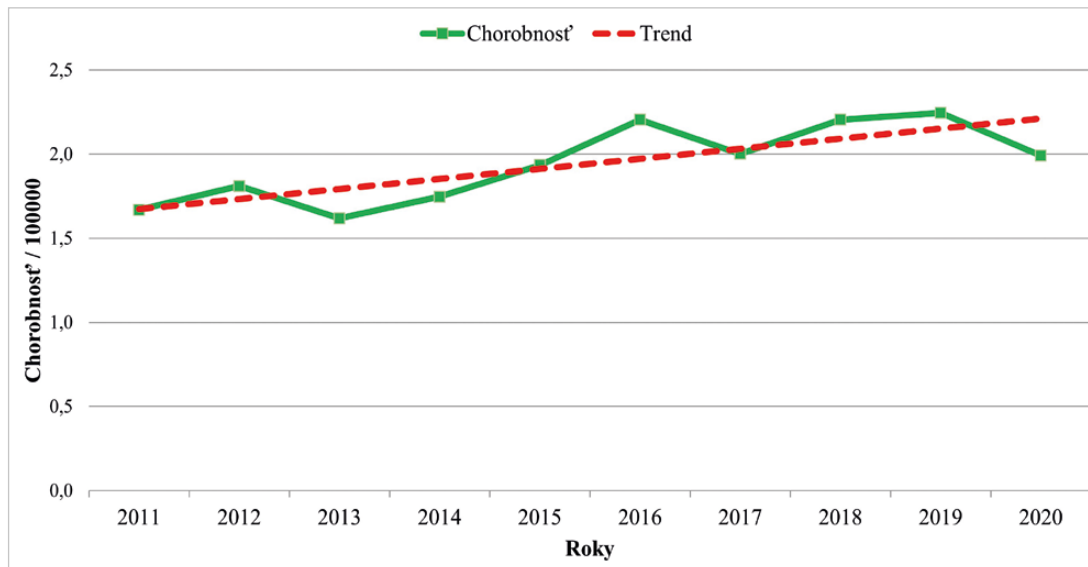
Obr. 7. Percentuálne zastúpenie pozitívnych protilátok proti *T. gondii* u detí do 1 roka
Figure 7. Percentage representation of antibodies against *T. gondii* in children under 1 year of age



Obr. 8. Percentuálne zastúpenie pozitívnych výsledkov v triede IgM protilátok proti *T. gondii* počas sledovaného obdobia
Figure 8. Percentage representation of positive results in IgM class antibodies against *T. gondii* over the study period (2011–2020)

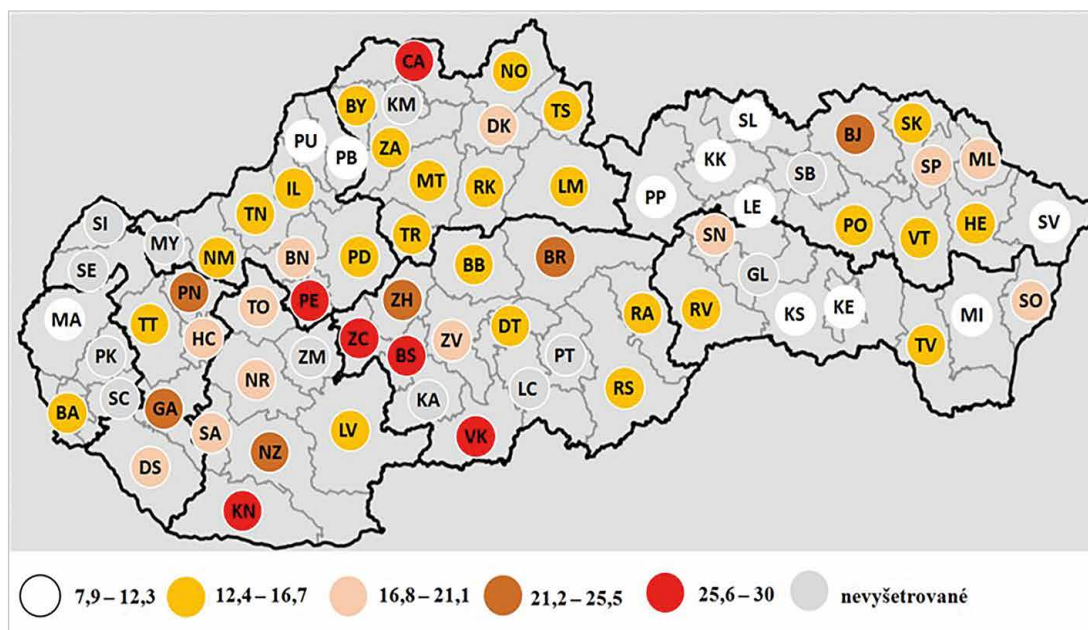


Obr. 9. Percentuálne zastúpenie pozitívnych výsledkov v triede IgG protilátok proti *T. gondii* počas sledovaného obdobia
Figure 9. Percentage representation of positive results in IgG class antibodies against *T. gondii* over the study period (2011–2020).



Obr. 10. Výskyt toxoplazmózy v SR podľa údajov získaných od spoločnosti Unilabs Slovensko, s. r. o., trend za 10 rokov

Figure 10. Incidence of toxoplasmosis in the Slovak Republic according to the data from the company Unilabs Slovakia Ltd, trend over 10 years



Obr. 11. Percentuálne zastúpenie pozitívnych testov na IgG protilátky proti *T. gondii* v sieti Unilabs Slovensko, s. r. o. za celé sledované obdobie v jednotlivých okresoch SR

Figure 11. Percentage representation of positive tests for IgG antibodies against *T. gondii* in the network of the Unilabs Slovakia Ltd company over the whole study period by district in the Slovak Republic

DISKUSIA

Kongenitálna toxoplazmóza predstavuje vážny zdravotnícky problém na celom svete, a preto v mnohých krajinách majú za účelom včasného odhalenia infekcie, resp. redukcie následkov vrodenej toxoplazmózy, zavedený rutinný sérologický skrining matiek a detí vrátane špecifickej terapie [5]. Program stratégie a prevencie

kongenitálnej toxoplazmózy je úspešne aplikovaný vo viacerých krajinách [6], Slovensko nevynímajúc, keďže kontakty ľudí s mačkami sú časté aj u nás. My sme sa zaradili k týmto krajinám v roku 2006, keď vošiel do platnosti program prevencie kongenitálnej toxoplazmózy, ktorý je zakotvený v Odbornom usmernení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR), o diagnostike toxoplazmózy. Podľa tohto programu je

každá tehotná žena sérologicky vyšetovaná na začiatku tehotenstva a negatívne ženy opakovane minimálne raz v každom nasledujúcom trimestri [7]. Po diagnostikovaní infekcie je potrebné zahájiť vhodnú antibiotickú liečbu, pretože sa preukázateľne znižuje riziko prenosu na plod. Kľúčovým zásahom k zabráneniu infekcie zostáva primárna prevencia, a preto je vzdelávanie pacientov dôležitým aspektom jej manažmentu [7].

Skúsenosti z rôznych krajín ukazujú, že uplatňovanie a dodržiavanie samotných profylaktických preventívnych opatrení riziko kongenitálnej toxoplazmózy významne znižujú, nie však vylučujú. Dôležitý je teda ďalší krok, zameraný na zistenie primárnej infekcie u tehotnej ženy, čo vyžaduje sérologický skrining. Napriek tomu, názory na prenátálny sérologický skrining nie sú v jednotlivých krajinách zďaleka jednotné. „Cost benefit“ prenátálneho skriningu je spochybňovaný na základe nízkej séroprevallencie u tehotných žien, ako aj nízkej frekvencie symptomatickej vrodenej toxoplazmózy. Na druhej strane, Peyron et al. (2019) síce vyhodnotili, že u 79 % toxoplazmových infekcií matiek nedošlo ku kongenitálnej infekcii a vrodenej chyby sa vyskytli u menej ako 1 % novorodencov, ale autori pripisujú nízku chorobnosť a úmrtnosť práve včasnej diagnostike a liečbe infekcie matky [8]. V Európe má päť krajín (Rakúsko, Belgicko, Francúzsko, Slovensko a Slovinsko) povinný skrining tehotných žien a aktívnu surveillancu prípadov kongenitálnej toxoplazmózy, štyri krajiny majú dobrovoľný skrining (Bulharsko, Česko, Maďarsko, Nemecko) a deväť krajín dohľad nad vrodenu toxoplazmózou nevykonáva vôbec [9]. Pretrvávajúcim problémom u nás sú opakované vyšetrenia sérologicky negatívnych žien [7]. Spravidla sa negatívny výsledok považuje za dobrý a v skriningu sa ďalej nepokračuje. Ekonomické výhrady sú argumentom proti sérologickému skriningu, ale zistenie včasnej primoinfekcie matky a infekcia plodu sa dá odhaliť iba sérologickým vyšetrením. Riešením v budúcnosti by mohla byť vakcína proti infekcii *T. gondii*, ktorá by sa mohla uplatniť pri liečbe ako aj prevencii vrodenej toxoplazmózy [10].

Čo sa týka sérologických vyšetrení toxoplazmózy v sieti Unilabs, s. r. o., začalo sa s nimi už pred rokom 2011, no v tomto roku prešli laboratóriá na nový laboratórny informačný systém, z ktorého údajov sme čerpali pri písaní tejto práce. V Ružomberku sa v roku 2011 vykonalo 3 184 skriningových testov na toxoplazmózu (v triedach IgG a IgM). V roku 2012 ich už bolo 12 573. Najviac sa ich vykonalo v roku 2020, a to 20 259 testov. V Stropkove sa v roku 2011 vykonalo 3 912 testov a v roku 2012 to už narástlo na 15 239 vyšetrení. Najviac sa ich tam vyšetřilo v roku 2015, a to 19 806 testov. V Bratislave sa v roku 2011 vykonalo len 662 skriningových testov. V roku 2012 ich bolo už 14 759 a v roku 2020 predstavovali 20 450 vyšetrení (najviac zo sledovaných rokov).

V tejto práci sa ukazuje, že séroprevallencia toxoplazmózy u pacientov vyšetřovaných v sieti Unilabs Slo-

vensko, s. r. o., má v horizonte sledovaných 10 rokov mierne stúpajúcu tendenciu (v prípade IgM protilátok), v triede IgG je trend ustálený, neklesá, ani nestúpa. Stúpajúci trend pozitívnych IgM protilátok sa ukazuje nielen vo všeobecnosti, ale aj u tehotných žien. Toto zistenie je o to závažnejšie, že indikuje eventuálny vzostup akútnej toxoplazmózy, čo je veľmi nežiaduci jav v oblasti verejného zdravia, keďže vieme, že akútna toxoplazmóza akvirovaná v tehotenstve môže kvôli možnému materno-fetálnemu prenosu ohroziť vývoj plodu. Pri prepočtoch IgG séroprevallencie na 100 000 obyvateľov za celé Slovensko sa ukázal za sledovaných 10 rokov rastúci trend. Toto zistenie je v rozpore so zistením Národného referenčného centra (NRC) pre toxoplazmózu Regionálneho úradu Verejného zdravotníctva (RÚVZ) SR so sídlom v Banskej Bystrici. Táto diskrepancia mohla vzniknúť faktom, že v našich výsledkoch sú iba pacienti vyšetření v sieti Unilabs Slovensko, s. r. o., zatiaľ čo NRC pre toxoplazmózu zbiera údaje z celého Slovenska na základe povinného hlásenia podľa prílohy č. 5 k zákonu č. 355/2007 Z. z., v znení platnom od 1. 8. 2014, nehladiac na pôvod vyšetření. Laboratória sú povinné hlásiť iba pozitívne výsledky a je možné, že týchto pozitívnych výsledkov na území Slovenska ubúda. To by vysvetľovalo klesajúci trend toxoplazmózy za spomínaných 10 rokov podľa údajov NRC pre toxoplazmózu. Za rovnaké sledované obdobie (2011–2020) v NRC pre toxoplazmózu vyšetřili 11 225 vzoriek (sérologicky, no niektoré vzorky aj metódou PCR), z ktorých bolo 5 207 pozitívnych, čo predstavuje 46,4 % a v priebehu rokov sa toto percento významne nemenilo [11, 12, 13].

V sieti Unilabs Slovensko, s. r. o., bolo za toto sledované obdobie vyšetřovaných 142 088 pacientov z celej krajiny. Celkovo bolo vykonaných 469 824 skriningových testov na toxoplazmózu (IgG a IgM protilátky proti *T. gondii*). Podľa Odborného usmernenia MZ SR, o diagnostike toxoplazmózy, uverejneného vo Vestníku 106/2006 v prípade negatívneho protilátkového profilu gravidnej ženy v základnom vyšetření, je nutné testy opakovať minimálne raz v každom nasledujúcom trimestri. Zo všetkých negatívnych výsledkov sme preto odfiltrovali duplicity a triplicity, ktoré predstavovali až 396 653 výsledkov. Ostali nám tak jedinečné hodnoty, ktoré tvorili 73 171 negatívnych výsledkov prevažne tehotných žien. Keď vezmeme do úvahy, že v našich výsledkoch sa odrážajú nielen pozitívne vzorky, ale aj negatívne, tak si vieme urobiť určitý obraz o séroprevallencii toxoplazmózy na území Slovenska. Samozrejme, je dôležité zdôrazniť, že ide o približný obraz, keďže spoločnosť Unilabs Slovensko, s. r. o. u nás nie je na diagnostickom trhu sama a z toho vyplýva nutné skreslenie skutočnej reality prevallencie toxoplazmózy v našej krajine.

Rozsiahla štúdia z roku 2020, v ktorej autori implementovali zastrešujúci prehľad všetkých existujúcich systematických prehľadov a metaanalýz (spolu 330),

aby zhodnotili a zhrnuli séroprevalenciu ľudskej toxoplazmózy na celom svete, vyhľadávali v najväčších vedeckých databázach (Pub Med, Google Scholar, Science Direct, Scopus, Web of Science, Cochrane a Global health) v období od dátumu ich spustenia až do decembra 2018. Tiež sa sústredili na vyšetrené protilátky proti *T. gondii* z tried IgG a IgM. Jej výsledky potvrdzujú vysokú séroprevalenciu toxoplazmózy celosvetovo na úrovni 36 %. U imunokompromitovaných pacientov predstavovala až 42 %, u tehotných žien 40 %, u žien v reprodukčnom veku 32 % a u darcov krvi 33 %. U novorodencov a detí je odhadovaná súhrnná séroprevencia toxoplazmózy podľa spomínanej štúdie celosvetovo na úrovni 4 % [14].

Včasná liečba po diagnostikovaní infekcie *T. gondii* je dôležitá, najmä pre tehotné ženy a ľudí s potlačenou imunitou. Tento prístup šetrí životy, aj keď súčasné lieky nemajú všetky vlastnosti a účinnosť ideálnej liečby. Avšak vyhliadky na nové a lepšie zacielené terapeutiká sú reálne a sú podporované poznatkami o genóme, transkriptóme a biochémií tohto parazita [15]. Nanotechnologické pokroky majú navyše potenciál na zlepšenie dodávok existujúcich a budúcich chemoterapeutických látok. Podobne nové poznatky o imunobiológii toxoplazmózy pripravujú cestu pre vývoj imunoterapeutík, najmä na prevenciu toxoplazmovej encefalitídy u imunosuprimovaných pacientov [15].

Okrem profylaktických odporúčaní interferujúcich s prenosom mikroorganizmu zahŕňajú hypotetické možnosti budúcej liečby aj použitie vakcín proti *T. gondii*, antiparazitík na eradikáciu mikróba a ak bude potvrdený imunitný mechanizmus, tak budú pripadať v úvahu protizápalové lieky a látky blokujúce cytokíny [16]. Napokon, v súčasnej ére vývoja personalizovanej medicíny by sa sérológia *T. gondii* mohla stať v interakcii s génmi zraniteľnosti kandidátskym biomarkerom na identifikáciu pacientov so schizofréniou náchylných na pokus o samovraždu [16]. V budúcnosti by sa mohlo preskúmať zistenie vysokej hladiny séropozitivity IgM u žien v plodnom veku a súvisiace vplyvy na vrodený prenos infekcie *T. gondii*.

Efektivitu sérologického skríningu na Slovensku dokumentuje Ondriska et al. [7] štatisticky významne vyšším počtom narodených zdravých detí matiek po zavedení prenatalného skríningu do praxe v rokoch 2007–2016 (86,7 %) v porovnaní s počtom narodených zdravých detí v rokoch 1998–2006, pred platnosťou povinného sérologického skríningu na toxoplazmózu (77,8 %). Spomínaná štúdia uvádza, že v rokoch 1998–2006 v Bratislave vyšetřili sérologicky na toxoplazmózu 8 637 tehotných žien. V dobe platnosti skríningu v rokoch 2007–2016 počet týchto vyšetření tehotných žien vzrástol sedemnásobne. Všetky deti pri sérologicky odhalenej primoinfekcii v tehotenstve a liečbe matky sa narodili zdravé [7]. Podľa výročných správ NRC pre toxoplazmózu neboli ani za roky 2017–2020 evidované žiadne prípady kongenitálnej toxoplazmózy [11, 12,

13, 17]. Podľa správy o činnosti NRC pre toxoplazmózu z roku 2020, bolo v tomto roku na Slovensku hlásených 71 ochorení na toxoplazmózu, čo predstavuje incidenciu 1,3 na 100 000 obyvateľov [13]. Podľa našich výsledkov bola suspektná primoinfekcia matky toxoplazmou (pozitívne IgM protilátky) prítomná u 2 % vyšetřených tehotných žien.

Z uvedených dát vyplýva, že prevencia toxoplazmózy uplatňovaním povinného sérologického skríningu na Slovensku napriek určitým nedostatkom má významný prínos v rastúcom počte odhalených toxoplazmových primoinfekcií v tehotenstve a následne v redukcii zaťaženia zdravotníckeho systému týmto ochorením.

Séroprevencia v jednotlivých okresoch Slovenska za 10 rokov čiastočne korešponduje s údajmi, ktoré sú uverejnené vo výročných správach NRC pre toxoplazmózu (vyšší výskyt toxoplazmózy v Banskobystrickom kraji ako v iných krajoch Slovenska), aj keď v nich je uvedená incidencia vždy za jeden rok. Otázka prečo je séroprevencia toxoplazmózy v okresoch Banskobystrického kraja vyššia ako v iných regiónoch Slovenska je komplexná a na presnú odpoveď by bolo potrebné detailnejšie epidemiologické štúdium, ktoré by zohľadnilo množstvo faktorov. Jednou z príčin by mohol byť fakt, že v tomto kraji je vysoko rozvinuté poľnohospodárstvo ako aj chov zvierat (najmä oviec) [18], čo predstavuje potenciálny zdroj infekcie pre ľudí. Citlivou otázkou je výskyt marginalizovanej rómskej populácie, ktorý môže byť v tejto oblasti vyšší ako v iných regiónoch krajiny. Je známe, že nižší socio-ekonomický status môže byť spojený s horšími hygienickými podmienkami, čo zvyšuje riziko infekcie nielen toxoplazmou. Naše údaje by bolo vhodné bližšie analyzovať aj z hľadiska charakteru toxoplazmózy, detailnejšej epidemiologickej či klinickej charakteristiky, no tieto asociácie sú aktuálne nad rámec predloženej publikácie, ale môžu byť predmetom ďalšieho skúmania v budúcnosti.

ZÁVER

Toxoplazmóza predstavuje stále aktuálne a často závažné ochorenie predovšetkým kvôli prakticky celosvetovému výskytu a mnohopočetným zdravotným komplikáciám u konkrétnych skupín pacientov, hlavne tehotných žien a imunokompromitovaných jedincov. Samotné množstvo ľudí a zvierat infikovaných týmto parazitom robí z toxoplazmózy jedno z globálne najvýznamnejších zoonotických ochorení. Preto je kontrola toxoplazmózy nie zbytočným luxusom, ale zo zdravotných, ekonomických, ale aj ekologických dôvodov priam nevyhnutnosťou. Z výsledkov nášho výskumu vyplýva, že toxoplazmóza u nás ani zďaleka nie je na ústupe, práve naopak, vzniká dôvodné podozrenie, že pomaly stúpa jej incidencia, a to zvlášť u tehotných žien, čo je z hľadiska verejného zdravia hodné ďalšieho a podrobnejšieho skúmania.

LITERATÚRA

1. Milne G, Webster JP, Walker M. *Toxoplasma gondii*: An Underestimated Threat? *Trends in Parasitology*, 2020;36(12):959–969. doi: 10.1016/j.pt.2020.08.005.
2. Hlaváčová J, Flegr J, Řežábek K, et al. Association between latent toxoplasmosis and fertility parameters of men. *Andrology*, 2021;9(3):854–862. doi: 10.1111/andr.12969.
3. Flegr J, Klapilová, K, Kaňková Š. Toxoplasmosis can be a sexually transmitted infection with serious clinical consequences. Not all routes of infection are created equal. *Med. Hypotheses*, 2014;83(3):286–289. doi: 10.1016/j.mehy.2014.05.019.
4. Tyebji S, Seizova S, Hannan AJ, et al. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019;96:72–92. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.012.
5. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis Suppl*, 1992;84:32–37.
6. Janitschke K. Toxoplasmose-Vorsorge bei Schwangeren und Neugeborenen in Deutschland. *Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol*, 1996;18:19–24.
7. Ondriska F, Boldiš V, Ondrušková M, et al. Prevencia toxoplazmózy v tehotnosti na Slovensku. *NewsLab*, 2020;11(2):87–88. Dostupné na www: https://www.newslab.sk/wp-content/uploads/2020/09/NEWSLAB_2-2020_PP_Ondriska_87_88str.pdf
8. Peyron F, Lollivier C, Mandelbrot L, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*, 2019;8(1):24. doi: 10.3390/pathogens8010024.
9. ECDC, Congenital toxoplasmosis – Annual Epidemiological Report for 2020. Dostupné na www: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-congenital-toxoplasmosis-2020.pdf>.
10. Assolini JP, Concato VM, Gonçalves MD, et al. Nanomedicine advances in toxoplasmosis: diagnostic, treatment, and vaccine applications. *Parasitol Res*, 2017;116(6):1603–1615. doi: 10.1007/s00436-017-5458-2.
11. Správa o činnosti NRC pre toxoplazmózu, 2018. Dostupné na www: https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/vyrocnna_sprava_nrc_2018-pdf.
12. Správa o činnosti NRC pre toxoplazmózu, 2019. Dostupné na www: https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/vyrocnna_sprava_nrc_2019-pdf.
13. Správa o činnosti NRC pre toxoplazmózu, 2020. Dostupné na www: https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/vyrocnna_sprava_nrc_2020.
14. Rahmanian V, Rahmanian K, Jahromi A,S et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection: An umbrella review of updated systematic reviews and meta-analyses. *J Family Med Prim Care*, 2020;9(8):3848–3855. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_753_20.
15. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*, 2021;51(2–3):95–121. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.11.001.
16. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, et al. *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2011;133(1–3):150–155. doi: 10.1016/j.schres.2011.08.006.
17. Správa o činnosti NRC pre toxoplazmózu, 2017. Dostupné na www: https://www.uvzsr.sk/documents/d/uvz/vyrocnna_sprava_nrc_2017-pdf.
18. Štatistický úrad Slovenskej republiky. *Banskobystrický kraj – charakteristika regiónu: Ekonomické a sociálne špecifiká, 2023*. Dostupné na www: <https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/regional/bansko%20bystricky%20kraj/about>

Do redakcie došlo dne 3. 7. 2024.

Adresa pro korespondenci:

prim. MUDr. Jozef Ficik, MPH

Ústav klinickej mikrobiológie

Ústredná vojenská nemocnica SNP-FN v Ružomberku

ul. gen. Miloša Vesela 21

034 26 Ružomberok

Slovenská republika

e-mail: ficikj@uvn.sk

Charakterizace *Neisseria meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění v České republice v letech 2018–2024 metodou sekvenace celého genomu (WGS) – analýza vlivu pandemie covidu-19

Okonji Z.^{1,2}, Honskus M.^{1,2}, Musílek M.¹, Křížová P.¹

¹Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Cíl: Cílem studie byla analýza vlivu pandemie covidu-19 na epidemiologickou situaci invazivního meningokokového onemocnění (IMO) a na molekulární charakteristiky izolátů *Neisseria meningitidis* způsobujících IMO v České republice.

Materiál a metody: Studie vycházela z dat surveillancce IMO za období 2018–2024 (k 27. 5. 2024) a analyzovány celogenomovou sekvenací (WGS) byly všechny dostupné izoláty *N. meningitidis* z IMO z těchto let. Pro analýzu vlivu pandemie covidu-19 bylo sledované období rozděleno na tři srovnávané etapy: pre-covidové období (2018–2019), období pandemie covidu-19 (2020–2022) a post-covidové období (2023–2024).

Výsledky: V důsledku zavedení epidemiologických opatření proti pandemii covidu-19 došlo v České republice, podobně jako v ostatních zemích, k poklesu počtu infekčních onemocnění přenášených vzdušnou cestou, včetně IMO. Po uvolnění těchto epidemiologických opatření však nedošlo v České republice k opětovnému vzestupu počtu IMO, na rozdíl od řady jiných zemí. Charakterizace izolátů z IMO metodou WGS prokázala, že v průběhu covidového a post-covidového období došlo k postupné změně populace meningokoků, které v České republice působí IMO. U izolátů *N. meningitidis* séro skupin C, W a Y lze sledovat postupný a výrazný pokles celkové heterogenity – z deseti různých klonálních komplexů zachycených v pre-covidovém období na pouhé tři v post-covidových letech (cc11, cc23 a cc103). Zároveň byla zjištěna významná redukce izolátů *N. meningitidis* C; cc11. U izolátů *N. meningitidis* B lze naopak pozorovat nárůst celkové heterogenity během období pandemie covidu-19 a její opětovnou redukcí na celkově nejnižší hodnoty v post-covidovém období.

Závěr: V přetrvávajícím poklesu počtu IMO v České republice má roli i zavedení úhrady očkování MenB vakcínou a konjugovanou vakcínou A, C, W, Y pro malé děti (v květnu 2020) a pro adolescenty (v lednu 2022). K udržení nízkých počtů IMO v České republice je žádoucí pokračovat v očkování MenB vakcínou a konjugovanou vakcínou A, C, W, Y dle doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP.

KLÍČOVÁ SLOVA

invazivní meningokokové onemocnění (IMO) – *Neisseria meningitidis* – sekvenace celého genomu (WGS) – vliv pandemie covidu-19 – vliv očkování proti IMO – MenDeVAR index

ABSTRACT

Okonji Z., Honskus M., Musílek M., Křížová P.: Whole genome sequencing (WGS) characterisation of *Neisseria meningitidis* from invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2018–2024 – analysis of the impact of the COVID-19 pandemic

Objective: To analyse the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiological situation of invasive meningococcal disease (IMD) and molecular characteristics of *Neisseria meningitidis* isolates causing IMD in the Czech Republic.

Material and Methods: The study was based on IMD surveillance data for 2018–2024 (as of 27 May 2024), and all available *N. meningitidis* isolates from IMD of these years were subjected to whole genome sequencing (WGS). To analyse the impact of the COVID-19 pandemic, the study period was divided into three parts: the pre-COVID period (2018–2019), the COVID-19 pandemic period (2020–2022), and the post-COVID period (2023–2024).

Results: As a result of the implementation of the COVID-19 control measures, similar to other countries, there has been a decline in the incidence of air-borne infections including IMD in the Czech Republic. However, unlike many other countries, there has not been a resurgence of IMD in the Czech Republic following the release of these epidemiological measures. WGS characterisation of IMD isolates showed a gradual change in the population of meningococci causing IMD in the Czech Republic during the COVID-19 and post-COVID periods. For *N. meningitidis* isolates of serogroups C, W, and Y, a gradual and significant decline in overall heterogeneity can be observed – from ten different clonal complexes detected in the pre-COVID period to only three in the post-COVID years (cc11, cc23, and cc103). At the same time, a significant reduction was observed in *N. meningitidis* C isolates; cc11. In contrast, an increase in overall heterogeneity can be observed for *N. meningitidis* B isolates during the COVID-19 pandemic period, followed by its decline again to overall lowest values in the post-COVID period.

Conclusion: The fact that MenB vaccine and conjugate vaccine A, C, W, Y started to be covered by health insurance for young children (in May 2020) and adolescents (in January 2022) also appears to play a role in the persistent decline of IMD in the Czech Republic. In order to maintain the low incidence of IMD in the Czech Republic, it is desirable to continue vaccination with MenB vaccine and conjugated vaccine A, C, W, Y in accordance with the recommendations of the Czech Society of Vaccinology of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně.

KEYWORDS

invasive meningococcal disease (IMD) – *Neisseria meningitidis* – whole genome sequencing (WGS) – impact of the COVID-19 pandemic – impact of vaccination against IMD – MenDeVAR index

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 20–30

<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139684>

ÚVOD

Data surveillance invazivního meningokokového onemocnění (IMO) v České republice jsou k dispozici od roku 1993 a dokumentují nejvyšší hodnoty nemocnosti v letech 1995 a 1996 (2,3, resp. 2,1/100 000 obyvatel). Nemocnost postupně klesala do roku 2000 na hodnotu 0,7/100 000, poté došlo ke krátkodobému vzestupu nemocnosti s vrcholem v roce 2002 (1,2/100 000) a v následujících letech zaznamenala nemocnost sestupný trend v rozmezí od 1,0 do 0,4/100 000 [1]. Na rozdíl od sestupného trendu nemocnosti, má smrtnost IMO setrvalý stav – v průměru 10 % a v rizikových věkových skupinách dosahuje smrtnost ještě vyšších hodnot.

Pandemie covidu-19 probíhala v České republice od března 2020 a tak jako v ostatních zemích, byl v boji s touto pandemií aplikován vakcinační přístup spolu s epidemiologickými opatřeními, která měla bránit přenosu infekce vzdušnou cestou. Vzhledem k těmto opatřením byl v České republice, stejně jako v ostatních zemích, zjištěn pokles výskytu infekčních onemocnění přenášených vzdušnou cestou [2–6]. Pokles IMO v souvislosti s epidemiologickými opatřeními proti pandemii covidu-19 prokázal i mezinárodní projekt IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance), kterého se Česká republika účastní [7, 8].

Všeobecně se očekávalo, že po uvolnění těchto epidemiologických opatření dojde k rychlému návratu četnosti infekčních onemocnění přenášených vzdušnou cestou, včetně IMO, k předpandemickým hodnotám. V řadě zemí se toto očekávání rychle naplnilo [9, 10], Česká republika však patří mezi země, kde počet IMO stále nedosáhl hodnoty zjišťované před pandemií covidu-19. Významný vliv na tuto situaci má jistě i vakcinační strategie proti IMO v každé zemi. Česká republika patří mezi jednu z mála zemí, kde je očkování proti tomuto onemocnění hrazeno ze zdravotního pojištění. Od 1. 1. 2018 je dle zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, hrazeno očkování proti IMO u pojištěnců s vybranými zdravotními indikacemi. Od 1. 5. 2020 bylo novelou zákona zařazeno mezi očkování hrazená ze zdravotního pojištění očkování malých

děti MenB vakcínou a konjugovanou tetravakcínou A, C, W, Y. Od 1. 1. 2022 vstoupila v platnost další novela zákona, která rozšířila úhradu očkování MenB vakcínou a konjugovanou tetravakcínou A, C, W, Y i pro adolescenty (14–15 let věku). Rovněž byly zpřesněny zdravotní indikace očkování proti IMO u osob s poruchami imunity. Od 1. 1. 2024 vstoupila v platnost další novela zákona, která rozšířila úhradu očkování MenB vakcínou a konjugovanou tetravakcínou A, C, W, Y pro adolescenty do 16 let věku.

Cílem naší studie je analýza vlivu pandemie covidu-19 na epidemiologickou situaci IMO a na molekulární charakteristiky izolátů *Neisseria meningitidis* způsobujících toto onemocnění v České republice.

MATERIÁL A METODY

Surveillance IMO

Program surveillance IMO byl v České republice zaveden v roce 1993. Data surveillance IMO vznikají propojením dat Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy (NRL) s rutinně hlášenými epidemiologickými daty (EPIDAT/ISIN), s vyloučením duplicit. Případy IMO jsou v databázi surveillance zařazovány do jednotlivých roků a měsíců dle data počátku onemocnění. Definice případu IMO je v souladu s evropskou i českou legislativou [11, 12]. Analýzy dat surveillance IMO v České republice jsou každoročně publikovány ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie SZÚ Praha a tyto články jsou dostupné na webu NRL [13].

Ve studovaném období 2018–2024 (k 27. květnu 2024) bylo v systému surveillance IMO zjištěno 189 onemocnění. Pro analýzu vlivu pandemie covidu-19 bylo toto období rozděleno na tři srovnávané etapy:

1. etapa pre-covidové období (2018–2019): zjištěno 105 IMO
2. etapa covidové období (2020–2022): zjištěno 61 IMO
3. etapa post-covidové období (2023–2024): zjištěno 23 IMO

Izoláty *Neisseria meningitidis*

Do studie byly zařazeny všechny izoláty *N. meningitidis* (celkem 121) z IMO z České republiky, které byly zaslány do NRL mezi lety 2018–2024 (k 27. květnu), což představuje 64 % z počtu 189 IMO zjištěných ve stejném období v programu surveillance. Uvedené procento je srovnatelné se zahraničními studiemi [14, 15]. NRL nezískala izoláty z 23 případů IMO, které byly do programu surveillance zařazeny pouze na základě hlášení do ISIN a ze 45 případů IMO diagnostikovaných pouze metodou PCR.

Pro zhodnocení dopadu epidemiologických opatření proti pandemii covidu-19 na populaci meningokoků působících IMO v České republice byly studované izoláty rozděleny do tří období podle roku začátku onemocnění. Počty izolátů z tří srovnávaných období se postupně snižovaly, nicméně procento získaných izolátů se zvyšovalo:

- pre-covidové období (2018–2019): 66 izolátů ze 105 IMO (62,8 %)
- covidové období (2020–2022): 39 izolátů z 61 IMO (63,9 %)
- post-covidové období (2023–2024): 16 izolátů z 23 IMO (69,6 %).

Bakteriální kultury izolátů byly vyočkovány na čokoládový Mueller-Hinton agar a kultivovány při 37 °C a 5% CO₂ atmosféře po dobu 18–24 hodin. Identifikace *N. meningitidis* byla provedena pomocí kitu API NH (BIOMÉRIEUX), séro skupiny byly stanoveny standardními sérologickými metodami (Pastorex Meningitis Bio-RAD, antisera *N. meningitidis* ITEST, Bio-RAD) a v případě potřeby ověřeny metodou RT-PCR [16]. Genoskupiny byly určeny analýzou kapsulárních lokusů, kterou umožnila celogenomová data [17, 18]. K izolaci DNA byl nejdříve využíván QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) [19], v pozdějších letech došlo k nahrazení manuální izolace DNA automatickým izolátorem MCA 1602 MaqCore Super za použití MagCore Genomic DNA Bacterial Kitu dle manuálu výrobce [20, 21]. Celogenomová sekvenace byla realizována na platformě Illumina MiSeq a výsledkem byly překrývající se sekvence o délce přibližně 300 bp. K sestavení genomů jednotlivých izolátů z primárních sekvenčních dat byl použit software Velvet *de novo* Assembler s využitím skriptu Velvet-Optimiser [22]. Výsledné genomy bakteriálních izolátů byly nahrány do mezinárodní databáze PubMLST [23, 24], následně automaticky skenovány a charakterizovány v lokusech fine-typingu (variabilní regiony genů *porA* a *fetA*) [25], MLST genech (*abcZ*, *adk*, *aroE*, *fumC*, *gdh*, *pdhC* a *pgm*) [26] a genech antigenů MenB vakcín (*nhba*, *nadA* a *fHbp*) [27]. Na základě alelového profilu MLST genů byly izoláty přiřazeny k sekvenčnímu typu (ST) a pokud to bylo možné, tak i k příslušnému klonálnímu komplexu (cc). Kombinace peptidových variant dvou variabilních regionů proteinu PorA (VR1 a VR2) a peptidových variant tří antigenů

MenB vakcín (NHBA, NadA a FHbp) definovala u izolátů BAST typ (Bexsero Antigen Sequence Type) [28]. Nové alelové varianty genů a peptidů byly skenovány manuálně a předloženy do PubMLST databáze, do které byly zařazeny po schválení a anotaci kurátora. Stejným způsobem byly do PubMLST databáze přidány i nové profily ST a BAST typy. Všechna publikovaná WGS data jsou veřejně dostupná v databázi PubMLST. Genomy izolátů byly vzájemně porovnány programem BIGSdb Genome Comparator Tool [24] s využitím nejnovějšího core genome (cgMLST) schématu – *N. meningitidis* cgMLST v3 (1329 lokusů) [29]. Vzdálenostní matice (distance matrices), které jsou založeny na počtu alelových rozdílů mezi každou dvojicí srovnávaných genomů, byly vygenerovány automaticky programem BIGSdb Genome Comparator Tool a fylogenetické sítě byly následně zkonstruovány s pomocí programu SplitsTree4, který využívá algoritmus NeighborNet [30]. Fylogenetické sítě byly upraveny grafickým editorem Inkscape [31].

Na základě indexu MenDeVAR, který je jedním z analytických nástrojů databáze PubMLST, byl u všech studovaných MenB izolátů definován předpokládaný funkční účinek MenB vakcín (MenB-4C, MenB-FHbp). MenDeVAR index je založen na přítomnosti peptidových variant vakcinačních antigenů a jejich citlivosti na protilátky v baktericidním testu [32]. Jednotlivé izoláty jsou následně zařazeny do čtyř různých skupin ve vztahu k oběma MenB vakcínám. Izoláty obsahující jeden nebo více antigenů v identické alelové variantě, která se nachází v MenB vakcínách, jsou označeny jako vakcínou pokryté s přesnou shodou. Izoláty, které obsahují jeden nebo více antigenů, u kterých byla v experimentálních studiích pozorována zkřížená reaktivita, se definují jako vakcínou pokryté se zkříženou reaktivitou. Třetí skupinu tvoří izoláty, které nesou alespoň jeden antigen v alelové variantě, pro kterou nejsou zatím dostupná data z baktericidního testu a čtvrtá je skupina vakcínou nepokrytých izolátů (u alelových variant všech přítomných vakcinačních antigenů nebyla zkřížená reaktivita v experimentálních studiích prokázána). Izoláty, u kterých byla detekována přesná shoda nebo zkřížená reaktivita vakcinačních antigenů, jsou označeny jako vakcínou pokryté. Na základě předpokladu, že minimálně 50 % izolátů, pro které nejsou dostupná data z baktericidního testu [33], lze považovat za vakcínou pokryté, byla tato hodnota zobrazena v grafech indexu MenDeVAR [34–36].

VÝSLEDKY A DISKUSE**Epidemiologická situace IMO v České republice – surveillance data**

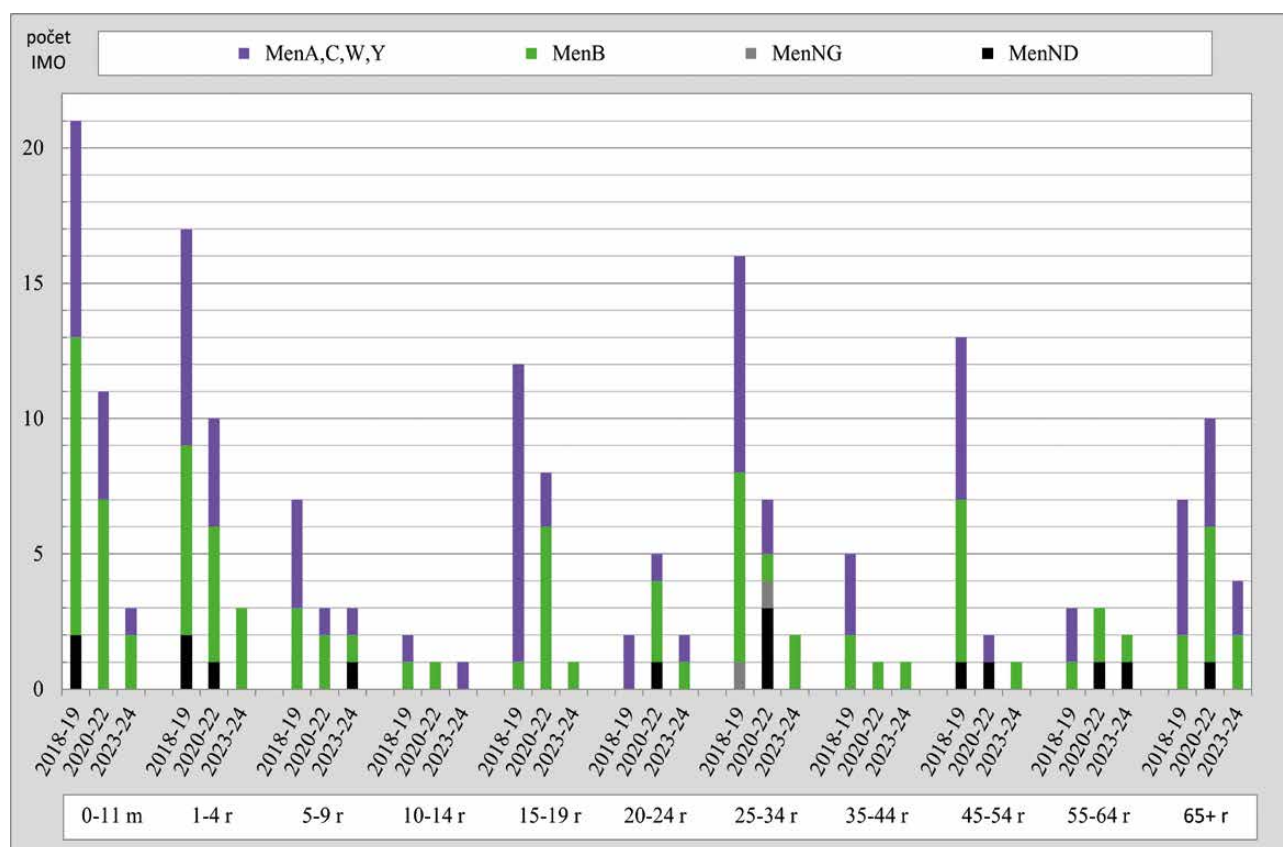
Z celkového počtu 189 IMO za období 2018–2024 (k 27. květnu 2024) bylo zjištěno v pre-covidovém období 105 onemocnění, v covidovém období 61 a v post-covidovém období 23 onemocnění. V pre-covidovém

období bylo 105 IMO způsobeno prakticky stejnou měrou séroskupinou B (MenB) (39,0 %) a séroskupinou C (MenC) (42,8 %), séroskupiny W (MenW) a Y (MenY) způsobily malé procento IMO (6,7 % a 4,8 %). V covidovém období bylo z 61 IMO nejvíce způsobeno MenB (54,1 %) a podíl MenC prudce klesl (18,0 %). Stouplu však procento IMO, u kterého nebyla séroskupina určena (MenND) (13,1 %). MenW a MenY způsobily malé procento IMO (v obou případech 6,6 %). V post-covidovém období nebyl zaznamenán vzestup IMO, ale naopak další pokles na 23 onemocnění (k 27. květnu 2024) a další vzestup podílu MenB na 65,2 %, MenC způsobila 17,4 % a MenY pouze 4,3 %. V roce 2024 (k 27. květnu) bylo IMO způsobeno pouze MenB.

V pre-covidovém období bylo nejvíce onemocnění zjištěno ve věkových skupinách 0–11 měsíců, 1–4 roky a 25–34 roků (obr. 1). V nejmladší věkové skupině mírně převládala séroskupina B oproti séroskupinám preventabilním tetrařádkou A, C, W, Y. V druhých dvou věkových skupinách byly séroskupiny preventabilní tetrařádkou A, C, W, Y a séroskupina B zastoupeny prakticky stejnou měrou. V covidovém období bylo

nejvíce onemocnění zjištěno ve věkových skupinách 0–11 měsíců a 1–4 roky. V nejmladší věkové skupině mírně převládala séroskupina B, ve věkové skupině 1–4 roky byly séroskupina B a séroskupiny preventabilní tetrařádkou A, C, W, Y zastoupeny prakticky stejnou měrou. V post-covidovém období byl zaznamenán dramatický pokles IMO ve všech věkových skupinách a onemocnění bylo způsobeno převážně séroskupinou B.

Vzhledem k nastaveným opatřením proti šíření pandemie covidu-19 byl v letech 2020–2022 zaznamenán v České republice snížený výskyt IMO, obdobně jako v dalších zemích a podobně jako u jiných onemocnění přenášených vzdušnou cestou [2–8]. K tomuto poklesu počtu IMO jistě přispělo i zavedení úhrady očkování proti IMO v České republice vakcínou MenB a konjugovanou tetrařádkou A, C, W, Y (v květnu 2020 pro malé děti a v lednu 2022 pro adolescenty). Po ukončení opatření proti šíření covidu-19 byl v roce 2023 očekáván vzestup IMO, podobně jako u jiných onemocnění přenášených vzdušnou cestou. V České republice však k tomuto vzestupu IMO od roku 2023 nedošlo.



IMO invazivní meningokokové onemocnění
MenNG séroskupinu nebylo možné určit
MenND séroskupina nebyla určena

Obr. 1. Invazivní meningokokové onemocnění podle věku a séroskupin, surveillance data NRL pro meningokokové nákazy (n = 189), Česká republika, 2018–2024

Figure 1. Invasive meningococcal disease by age and serogroup, NRL surveillance data for meningococcal disease (n = 189), Czech Republic, 2018–2024

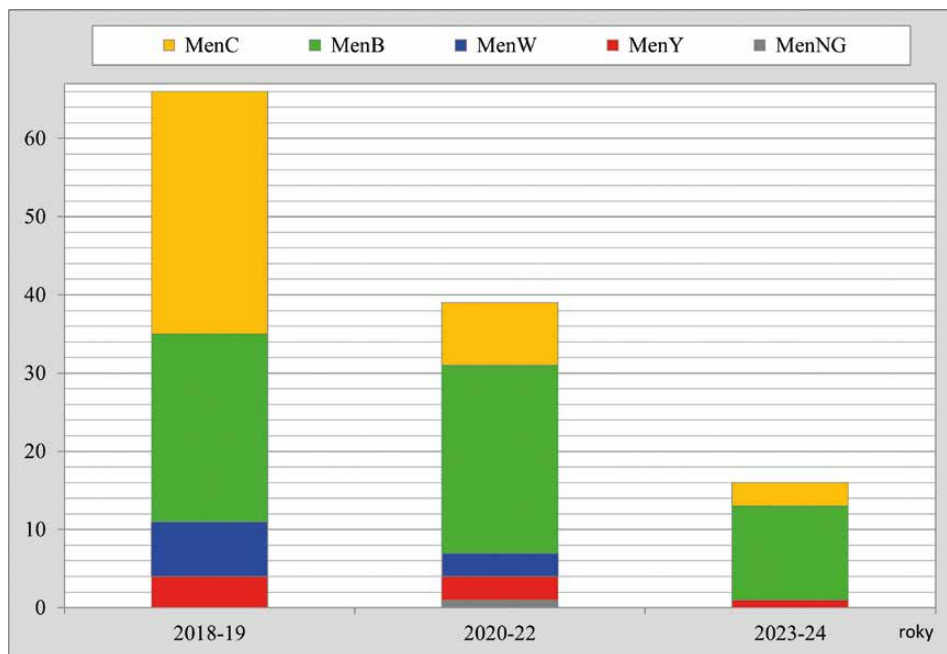
Roli v této skutečnosti hraje i strategie očkování proti IMO, kdy v České republice v post-covidovém období pokračuje implementace úhrady očkování proti IMO vakcínou MenB a konjugovanou tetravakcínou A, C, W, Y pro malé děti i pro adolescenty. Data Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHVS) zveřejněná na webových stránkách Národního zdravotnického informačního portálu (NZIP) ukazují největší vzestup proočkovanosti u malých dětí MenB vakcínou na 70,8 % (ročník narození 2021), oproti 65,9 % (ročník narození 2020) a 7,6 % (ročník narození 2019) a mírný vzestup i u konjugované tetravakcíny A, C, W, Y na 54 % (ročník narození 2020), oproti 53,1 % (ročník narození 2019) a 23,9 % (ročník narození 2018). U adolescentů je dle zveřejněných dat proočkovanost nižší, u MenB vakcíny: 26,7 % (ročník narození 2008) a 38,3 % (ročník narození 2007) i u konjugované tetravakcíny A, C, W, Y: 22,7 % (ročník narození 2008) a 33,9 % (ročník narození 2007) [37].

Charakterizace *N. meningitidis* metodou WGS

Celkové zastoupení séro skupin ve studovaném souboru bylo následující: MenB (n = 60), MenC (n = 42), MenW (n = 10), MenY (n = 8) a u jednoho izolátu nebyla séro skupina určena (MenNG). WGS data umožnila analýzu kapsulárních lokusů a tím i stanovení genoskupiny u jednotlivých izolátů. U 118 izolátů byla zjištěná genoskupina ve shodě se séro skupinou, u 2 MenW izolátů

byla stanovena genoskupina E a izolát MenNG byl přiřazen ke genoskupině B. Sekvenační typy studovaných izolátů příslušely k 20 různým klonálním komplexům: cc11 (n = 37), cc213 (n = 11), cc41/44 (n = 10), cc35 (n = 6), cc23, cc103, cc1157, cc9316 (n = 5), cc18, cc269 (n = 4), cc32, cc174, cc865 (n = 3), cc162, cc461 (n = 2), cc22, cc92, cc106, cc167, cc4821 (n = 1) a u zbylých 11 izolátů nebyl jejich sekvenační typ přiřazen k žádnému z klonálních komplexů (ccUA).

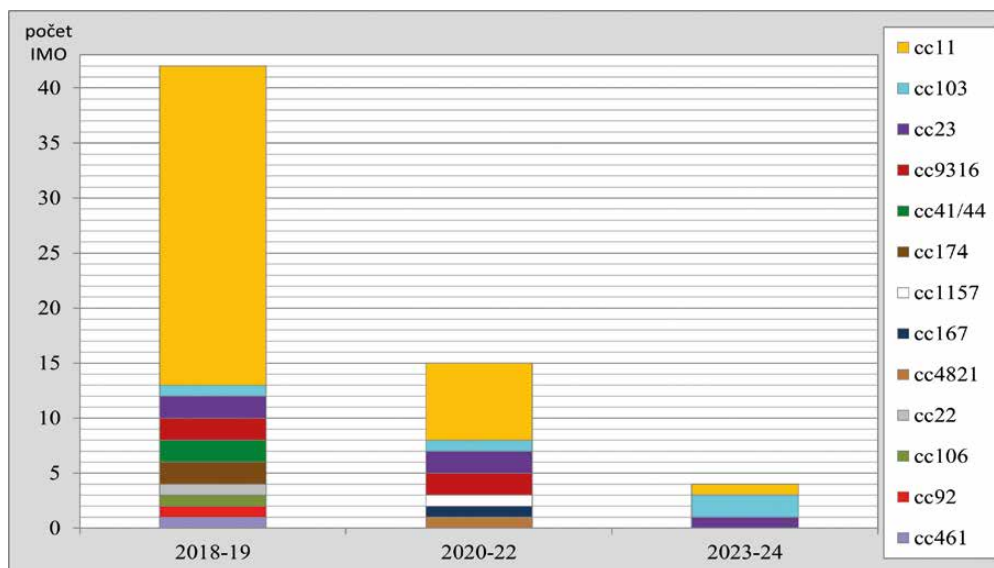
První skupinu z pre-covidových let 2018–2019 tvoří 66 izolátů, které v naší studii reprezentují předpandemickou strukturu populace meningokoků: MenC (n = 31), MenB (n = 24), MenW (n = 7) a MenY (n = 4). Období pandemie covidu-19 (2020–2022) je zastoupeno 39 izoláty: MenB (n = 24), MenC (n = 8), MenW (n = 3), MenY (n = 3) a MenNG (n = 1). Třetí období, post-covidové (2023–2024) je zastoupeno 16 izoláty: MenB (n = 12), MenC (n = 3) a MenY (n = 1) (obr. 2). Výrazný pokles počtu IMO v České republice během pandemie onemocnění covid-19 lze pozorovat napříč séro skupinami, nicméně nejvýraznější byl u izolátů MenC, naopak nejméně ovlivněny byly izoláty MenB. Překvapivě po roce 2023, po ukončení všech epidemiologických opatření proti pandemii covidu-19, dochází v České republice oproti očekávanému opětovnému vzestupu ke stálému poklesu počtu IMO. Trend post-covidového poklesu je shodný s covidovým – nejvýraznější pokles u izolátů MenC, nejnižší pokles u MenB.



IMO invazivní meningokokové onemocnění
MenNG séro skupinu nebylo možné určit

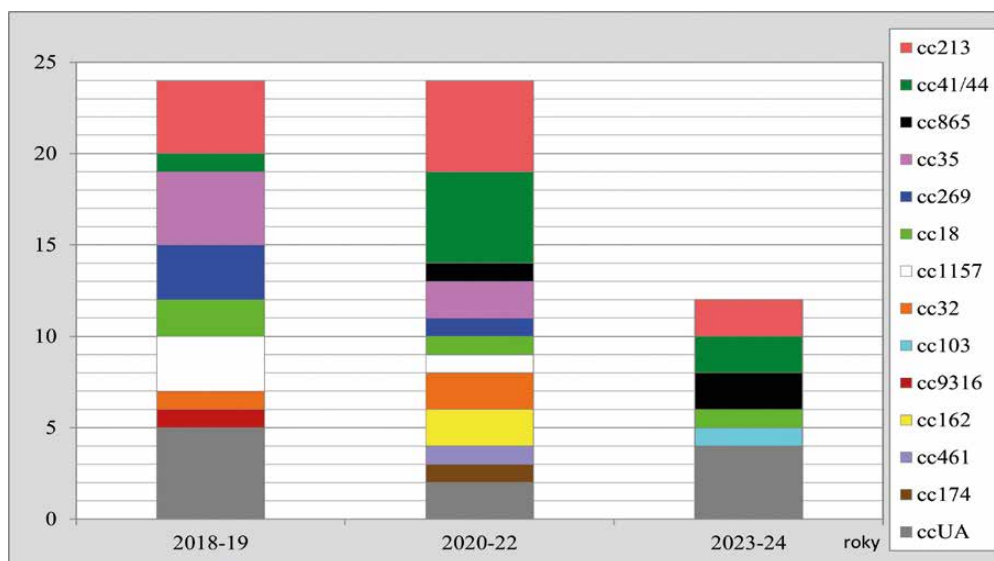
Obr. 2. Studované izoláty *N. meningitidis* z invazivního meningokokového onemocnění podle séro skupin (n = 121), Česká republika, období pre-covidové (2018–2019), covidu-19 (2020–2022) a post-covidové (2023–2024)

Figure 2. *N. meningitidis* isolates from invasive meningococcal disease by serogroup (n = 121), Czech Republic, pre-COVID (2018–2019), COVID-19 (2020–2022), and post-COVID (2023–2024) periods



IMO invazivní meningokokové onemocnění

Obr. 3. Studované izoláty *N. meningitidis* séro skupin C, W a Y (n = 61), zastoupení klonálních komplexů, Česká republika, období pre-covidové (2018–2019), covidu-19 (2020–2022) a post-covidové (2023–2024)
Figure 3. *N. meningitidis* isolates of serogroups C, W, and Y (n = 61), representation of clonal complexes, Czech Republic, pre-COVID (2018–2019), COVID-19 (2020–2022), and post-COVID (2023–2024) periods



IMO invazivní meningokokové onemocnění

ccUA sekvenční typ izolátu nebyl přiřazen k žádnému z klonálních komplexů

Obr. 4. Studované izoláty *N. meningitidis* séro skupiny B (n = 60), zastoupení klonálních komplexů, Česká republika, období pre-covidové (2018–2019), covidu-19 (2020–2022) a post-covidové (2023–2024)
Figure 4. *N. meningitidis* serogroup B isolates (n = 60), representation of clonal complexes, Czech Republic, pre-COVID (2018–2019), COVID-19 (2020–2022), and post-COVID (2023–2024) periods

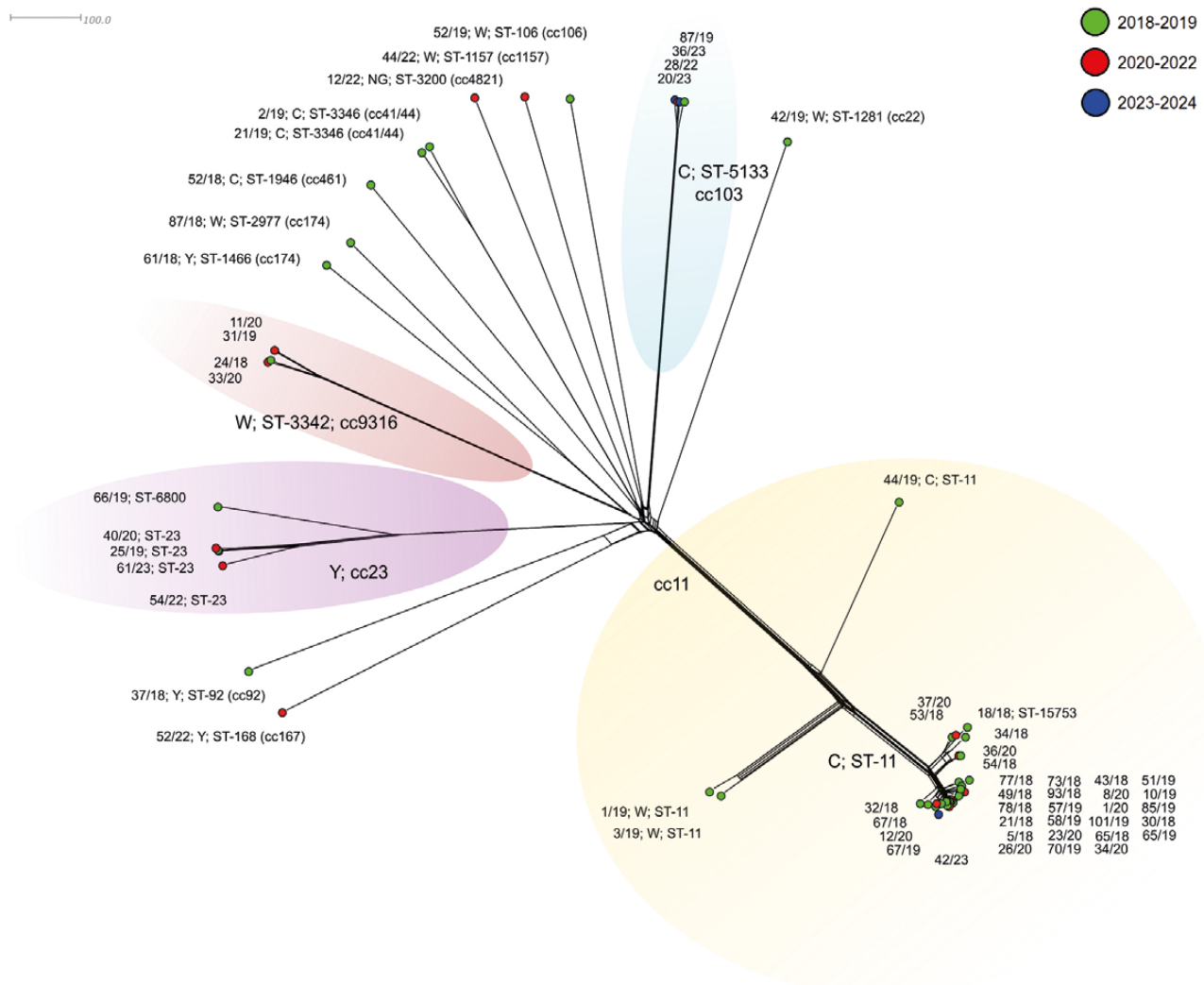
Rozdílný vliv epidemiologických opatření proti pandemii covidu-19 na složení populace meningokoků působících IMO v České republice je patrný ze zastoupení klonálních komplexů u izolátů MenB a MenCWY v průběhu tří studovaných období. U izolátů MenCWY (obr. 3) lze sledovat postupný a výrazný pokles celkové heterogenity – z 10 různých klonálních komplexů

zachycených mezi lety 2018–2019 na pouhé 3 v post-covidových letech 2023–2024 (cc11, cc23 a cc103). Graf zároveň dokumentuje vysoce významnou redukci izolátů C; cc11, které v České republice v pre-covidových letech výrazně a dlouhodobě dominovaly [1, 36]. U izolátů MenB (obr. 4) lze naopak pozorovat nárůst celkové heterogenity během období pandemie

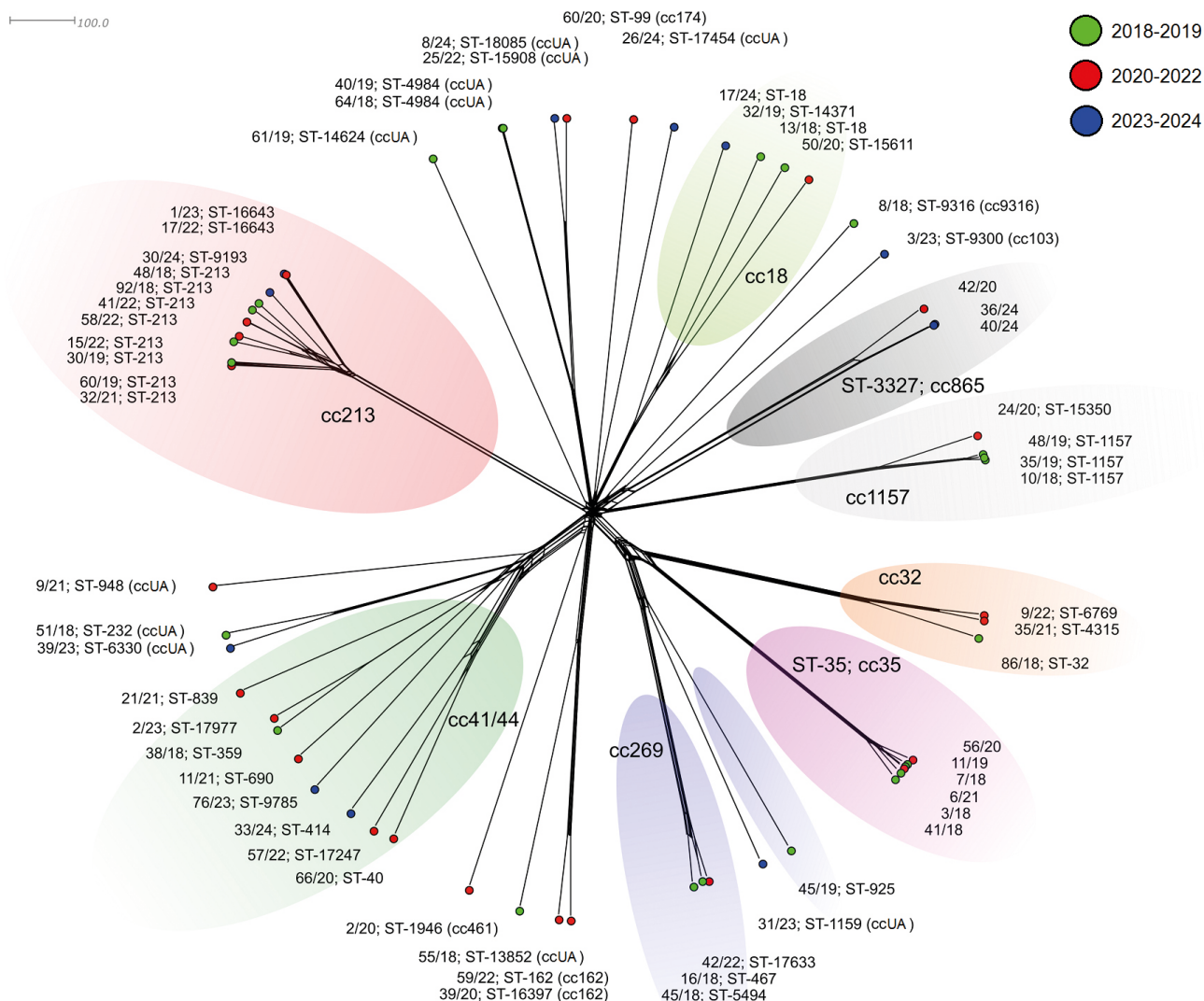
covidu-19 (2020–2022) a její opětovnou redukcí na celkově nejnižší hodnoty v post-covidovém období (2023–2024). Toto snížení heterogenity výrazně změnilo strukturu populace izolátů MenB působících IMO v České republice. Zatímco část klonálních komplexů překonala období pandemie covidu-19 pouze s redukcí své četnosti (cc18, cc41/44 a cc213), jiné klonální komplexy, které patřily dříve mezi četné, vymizely úplně (cc32, cc35, cc269 a cc1157). V post-covidovém období byl zachycen jeden izolát MenB; cc103 a dva izoláty klonálního komplexu cc865, který byl zjištěn již během pandemického navýšení heterogenity MenB. Naopak izoláty klonálních komplexů cc162, cc174 a cc461, které se během tohoto navýšení rovněž objevily, v post-covidových letech detekovány nebyly. U izolátů MenB; ccUA došlo během pandemie ke snížení počtu, po kterém došlo k opětovnému navýšení v post-covidovém období.

Na fylogenetické síti reprezentující genetické vztahy izolátů MenCWY zaujímají dominantní pozici izoláty cc11, které pochází především z pre-covidového a co-

vidového období (obr. 5). S výjimkou samostatné linie dvou izolátů MenW patří všechny izoláty cc11 k séro skupině C, stejně tak i jediný izolát cc11 z post-covidového období (42/23), který, s ohledem na svou pozici na fylogenetické síti, představuje rudiment původní české populace izolátů C; cc11. Zajímavostí je izolát 44/19, který jako jediný není součástí homogenní populace českých izolátů C; cc11, ale tvoří samostatnou a geneticky značně odlišnou linii. Čtyři vysoce příbuzné izoláty MenC; ST-5133 tvoří na fylogenetické síti kompaktní linii klonálního komplexu cc103, ke kterému patří i dva izoláty séro skupiny C z post-covidového období (20/23 a 36/23). Jediný izolát séro skupiny Y z post-covidového období (61/23) byl přiřazen ke komplexu cc23, který je na fylogenetické síti zastoupen pěti izoláty s vyšší mírou vzájemné heterogenity. Izoláty MenW; cc9316 (dříve cc865), které byly specifické pro Českou republiku a které představovaly značnou část zachycených MenW izolátů především v pre-covidovém období [38], nebyly od roku 2021 detekovány.



Obr. 5. Studované izoláty *N. meningitidis* séro skupiny C, W a Y (n = 61), zobrazení genetické diverzity (cgMLST), Česká republika, 2018–2024
Figure 5. *N. meningitidis* serogroup C, W, and Y isolates (n = 61), genetic diversity display (cgMLST), Czech Republic, 2018–2024



Obr. 6. Studované izoláty *N. meningitidis* séroskupiny B (n = 60), zobrazení genetické diverzity (cgMLST), Česká republika, 2018–2024
Figure 6. *N. meningitidis* serogroup B isolates (n = 60), genetic diversity display (cgMLST), Czech Republic, 2018–2024

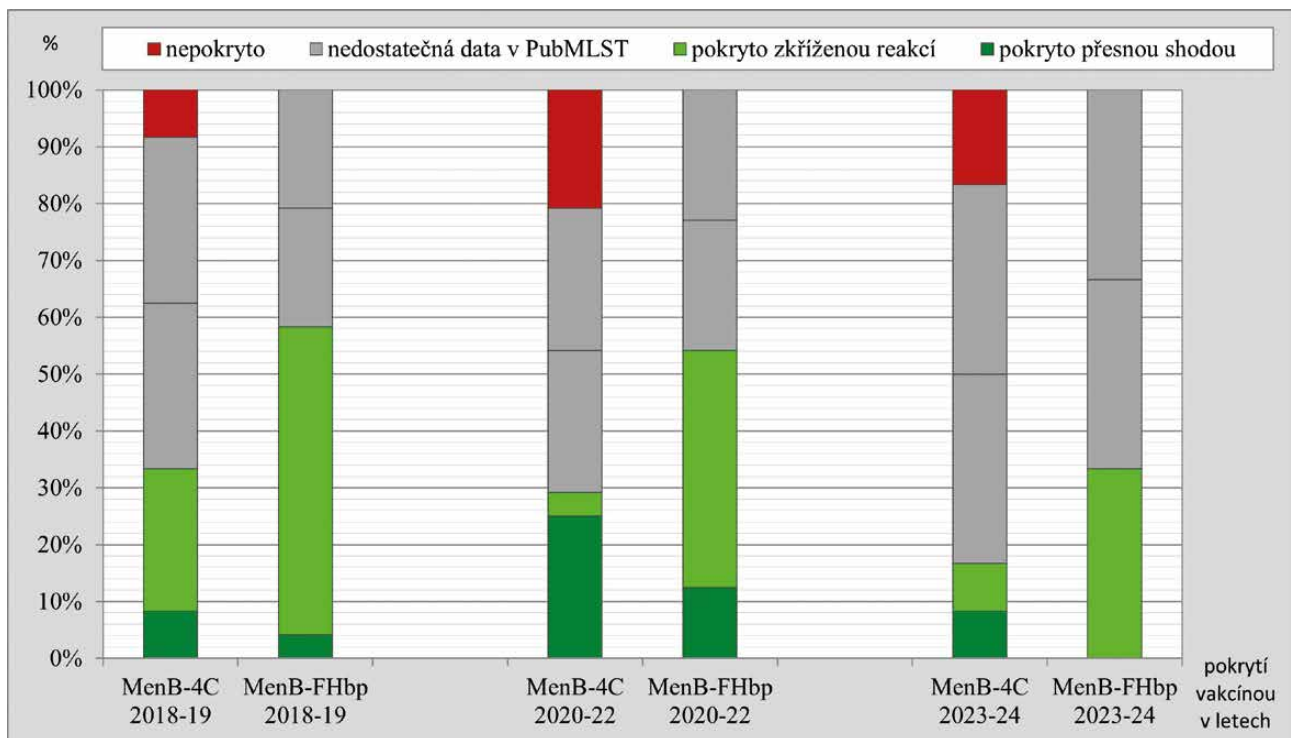
Genetické vztahy českých izolátů séroskupiny B jsou znázorněny na samostatné fylogenetické síti (obr. 6). Barevně zvýrazněné linie početnějších klonálních komplexů lze rozdělit do dvou hlavních skupin. První skupinu tvoří linie komplexů s kontinuálním zastoupením ve všech sledovaných obdobích (cc18, cc41/44 a cc213). Druhá skupina obsahuje linie, které v post-covidovém období zachyceny nebyly (cc32, cc35, cc269 a cc1157). Nejpočetnější (n = 11) je kompaktní linie geneticky blízkých izolátů cc213, která obsahuje dva post-covidové izoláty (1/23 a 30/24). Vysoce heterogenní klonální komplex cc41/44 je na fylogenetické síti zastoupen osmi izoláty, z nichž dva pochází z post-covidového období (76/23 a 33/24). Podobnou míru vzájemné heterogenity jako u cc41/44 vykazují i čtyři izoláty cc18, mezi

kterými je i jeden izolát z roku 2024 (17/24). Izoláty tří vzdáleně příbuzných klonálních komplexů cc32, cc35 a cc269, které byly v pre-covidovém a covidovém období pravidelně detekovány, nejsou v post-covidovém období zastoupeny ani jediným izolátem. Izolát 31/23 (ccUA) nicméně vykazuje příbuznost k izolátům cc269. Žádný post-covidový izolát nepatřil ani k linii klonálního komplexu cc1157. Dva izoláty MenB sekvenčního typu ST-3327 (36/24 a 40/24) z roku 2024 tvoří na fylogenetické síti spolu s izolátem 42/20 stejného ST linii komplexu cc865. Jeden MenB izolát z post-covidového období (3/23) patřil ke klonálnímu komplexu cc103 a čtyři post-covidové izoláty různých ST (31/23, 39/23, 8/24 a 26/24) nebyly přiřazeny k žádnému z klonálních komplexů (ccUA).

Z 24 MenB izolátů z pre-covidového období (2018 až 2019) bylo indexem MenDeVAR stanoveno pokrytí vakcínou MenB-4C u 8 izolátů (u 2 přesná shoda, u 6 zkřížená reaktivita), 2 izoláty byly označeny jako vakcínou nepokryté a pro zbylých 14 nebyla zatím v PubMLST databázi dostupná dostatečná data (obr. 7). Pokrytí vakcínou MenB-FHbp bylo stanoveno u 14 izolátů (u 1 přesná shoda, u 13 zkřížená reaktivita) a pro ostatních 10 izolátů nebyla dostupná data. V covidovém období (2020–2022), které je zastoupeno rovněž 24 MenB izoláty, bylo pokrytí vakcínou MenB-4C zjištěno u 7 izolátů (u 6 přesná shoda, u 1 zkřížená reaktivita), jako vakcínou nepokrytých bylo definováno 5 izolátů a pro zbylých 12 chyběla data. Pokrytí izolátů vakcínou MenB-FHbp v covidovém období bylo zjištěno u 13 (u 3 přesná shoda, u 10 zkřížená reaktivita) a pro zbylých 11 izolátů nebyla dostupná data. Ze souboru 12 MenB izolátů z post-covidového období (2023–2024) byly indexem MenDeVAR označeny jako pokryté vakcínou MenB-4C dva (u 1 přesná shoda, u 1 zkřížená reaktivita), 2 izoláty byly označeny jako vakcínou nepokryté a pro 8 chyběla data. Pokrytí vakcínou MenB-FHbp bylo stanoveno u 4 izolátů (u všech zkřížená reaktivita) a pro zbylých 8 nebyla dostupná data. Za předpokladu, že by polovina izolátů, pro které chybí v databázi PubMLST data MenDeVAR indexu, byla vakcínami pokryta, dosahovalo by teoretické procentuální pokrytí vakcínou MenB-4C 62,5 % (2018 až 2019), 54,2 % (2020–2022) a 50 % (2023–2024). U vak-

cíny MenB-FHbp by za stejných podmínek bylo teoretické pokrytí 79,2 % (2018–2019), 77,1 % (2020–2022) a 66,7 % (2023–2024). U obou MenB vakcín tedy můžeme pozorovat rostoucí počet MenB izolátů, které jsou teoreticky těmito vakcínami nepokryté. Pokrytí MenB izolátů MenB vakcínami prezentují i další mezinárodní studie a výsledky z Itálie, Portugalska, Řecka a Španělska jsou srovnatelné s výsledky z České republiky [15].

MedDeVAR index je mezinárodně uznáván a doporučen jako indikátor teoretického pokrytí meningokoků oběma MenB vakcínami [15] a je dostupný v databázi PubMLST pro každý izolát, který obsahuje data příslušných vakcinačních antigenů. Nové studie, včetně této z České republiky, dokumentují stoupající podíl izolátů s novými alelovými variantami genů pro MenB antigeny. Na tento přirozený evoluční proces, který modifikuje sekvence vakcinačních antigenů, má vliv celá řada vnějších faktorů. V případě silných evolučních tlaků, jakými jsou bezpochyby očkování nebo epidemiologická opatření spojená s pandemií covidu-19, může dojít i k výrazné změně bakteriální populace, což bylo pozorováno i v případě studovaných izolátů *N. meningitidis* z České republiky. Jelikož pro stanovení indexu MenDeVAR databázi PubMLST jsou pro stále nové vakcinační antigeny nezbytná stále nová data z experimentálních studií, dochází k nárůstu podílu izolátů, pro které nejsou k dispozici dostatečná data v databázi PubMLST a v důsledku toho klesá teoretické pokrytí izolátů MenB



Obr. 7. Teoretické pokrytí studovaných MenB izolátů (n = 60) MenB vakcínami podle indexu MenDeVAR, Česká republika, období pre-covidové (2018–2019), covidu-19 (2020–2022) a post-covidové (2023–2024)

Figure 7. Theoretical coverage of MenB isolates (n = 60) by MenB vaccines according to the MenDeVAR index, Czech Republic, pre-COVID (2018–2019), COVID-19 (2020–2022), and post-COVID (2023–2024) periods

vakcínami [14, 39]. MenDeVAR index tedy může výrazně podhodnocovat skutečnou efektivitu MenB vakcín a v současné době jsou diskutovány návrhy na možnosti jeho zlepšení [40]. Přesto je pokrytí MenB vakcínami stále vyhovující a očkování oběma MenB vakcínami je doporučeno v zahraničí i v České republice [41, 42].

Vzhledem ke genetické variabilitě *N. meningitidis* je mezinárodně doporučováno implementovat genomickou surveillance IMO a nyní probíhá projekt ECDC „Genomic based EU/EEA surveillance of invasive meningococcal disease“, kterého se Česká republika účastní. V České republice nedošlo v post-covidovém období k vzestupu IMO způsobeného séroskupinami W a Y, které bylo zaznamenáno například ve Francii, kde je aplikována pouze konjugovaná monovakcína MenC [10]. Tato skutečnost je jistě ovlivněna tím, že v České republice probíhá očkování konjugovanou tetra-*travakcínou* A, C, W, Y. Podobně jako v České republice, byl v Anglii po uvolnění opatření proti pandemii covidu-19, zaznamenán vzestup IMO způsobený zejména MenB. Přetrvávající nízké počty IMO způsobené meningokoky ostatních séroskupin, jsou i v Anglii dávány do souvislosti s očkováním adolescentů konjugovanou tetra-*travakcínou* A, C, W, Y [9].

ZÁVĚRY

Epidemiologická situace IMO se v České republice v posledních letech změnila. V důsledku zavedení epidemiologických opatření proti pandemii covidu-19, došlo v České republice v letech 2020–2022, podobně jako v jiných zemích, k poklesu počtu infekčních onemocnění přenášených vzdušnou cestou, včetně IMO. Charakterizace izolátů z IMO metodou WGS prokázala, že v covidovém období (2020–2022) došlo ke změně populace meningokoků, které v České republice působí IMO a tato změna se promítá i do post-covidového období. U izolátů MenCWY lze sledovat postupný a výrazný pokles celkové heterogenity – z 10 různých klonálních komplexů zachycených mezi lety 2018–2019 na pouhé 3 v post-covidových letech 2023–2024 (cc11, cc23 a cc103). Zároveň byla zjištěna vysoce významná redukce izolátů C; cc11, které v České republice v pre-covidových letech výrazně a dlouhodobě dominovaly. U izolátů MenB lze naopak pozorovat nárůst celkové heterogenity během období pandemie covidu-19 (2020–2022) a její opětovnou redukci na celkově nejnižší hodnoty v post-covidovém období (2023–2024). Toto snížení heterogenity výrazně změnilo strukturu populace izolátů MenB působících IMO v České republice. Zatímco část klonálních komplexů překonala období pandemie covidu-19 pouze s redukcí své četnosti (cc18, cc41/44 a cc213), jiné klonální komplexy, které patřily dříve mezi četné, vymizely úplně (cc32, cc35, cc269 a cc1157). Naopak izoláty klonálních komplexů cc162, cc174 a cc461, které se během tohoto navýše-

ní rovněž objevily, v post-covidových letech detekovány nebyly. Po uvolnění epidemiologických opatření proti pandemii covidu-19 v České republice nedošlo k vzestupu počtu IMO, na rozdíl od některých ostatních zemí. Význam v pokračujícím poklesu počtu IMO v České republice má zavedení úhrady očkování MenB vakcínou a konjugovanou vakcínou A, C, W, Y pro malé děti (v květnu 2020) a pro adolescenty (v lednu 2022). Pokrytí MenB vakcínami je stále vyhovující a očkování oběma MenB vakcínami je doporučeno v zahraničí i v České republice. K udržení nízkých počtů IMO v České republice je žádoucí pokračovat v očkování MenB vakcínou a konjugovanou vakcínou A, C, W, Y dle doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP. Pro udržení kvalitní surveillance IMO v České republice je žádoucí i nadále pokračovat s implementací molekulárních metod.

LITERATURA

1. Křížová P, Honskus M, Okonji Z, et al. Analýza epidemiologických a molekulárních dat surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice za období 1993–2020. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.*, 2022;71(3):148–160. PMID: 36257794.
2. Subbarao S, Campbell H, Ribeiro S, et al. Invasive Meningococcal Disease, 2011–2020, and Impact of the COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis.*, 2021;27(9):2495–2497. doi: 10.3201/eid2709.204866. PMID: 34193335.
3. Alderson MR, Arkwright PD, Bai X, et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: A Global Meningococcal Initiative review. *J Infect.*, 2022; 84(3):289–296. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.016. PMID: 34838594.
4. Deghmane AE, Taha MK. Changes in Invasive *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* Infections in France during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2022; 10(5):907. doi: 10.3390/microorganisms10050907. PMID: 35630352.
5. Steens A, Knol MJ, Freudenburg-de Graaf W, et al. Pathogen- and Type-Specific Changes in Invasive Bacterial Disease Epidemiology during the First Year of the COVID-19 Pandemic in The Netherlands. *Microorganisms*. 2022;10(5):972. doi: 10.3390/microorganisms10050972. PMID: 35630415.
6. Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, et al. Invasive Disease Due to *Neisseria meningitidis*: Surveillance and Trends in Israel Prior to and during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*, 2023;11(9):2212. doi: 10.3390/microorganisms11092212. PMID: 37764056.
7. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*, 2021;3(6):e360–e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7. PMID: 34045002.
8. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*, 2023;5(9):e582–e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5. PMID: 37516557.
9. Clark SA, Campbell H, Ribeiro S, et al. Epidemiological and strain characteristics of invasive meningococcal disease prior to, during and after COVID-19 pandemic restrictions in England. *J Infect.*, 2023;87(5):385–391. doi: 10.1016/j.jinf.2023.09.002. PMID: 37689395.
10. Taha S, Hong E, Denison M, et al. The rapid rebound of invasive meningococcal disease in France at the end of 2022. *J Infect Public Health.*, 2023;16(12):1954–1960. doi: 10.1016/j.jiph.2023.10.001. PMID: 37875044.

11. Vyhláška č. 389/2023 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybraná infekční onemocnění [online]. 2023. Dostupné na [www: https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2023-389](https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2023-389).
12. Prováděcí rozhodnutí Komise (EU) 2018/945 ze dne 22. června 2018 o přenosných nemocích a souvisejících zvláštních zdravotních problémech, které musí být podchyceny epidemiologickým dozorem, a o příslušných definicích případů [online]. 2018. Dostupné na [www: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1551343581293&uri=CELEX:32018D0945](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1551343581293&uri=CELEX:32018D0945).
13. Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy. Vybrané publikace [online]. Dostupné na [www: https://szu.cz/odborna-centra-a-pracoviste/centrum-epidemiologie-a-mikrobiologie/oddeleni-bakterialnich-vzdušnych-nakaz/narodni-referencni-laborator-pro-meningokokove-nakazy/vybrane-publikace-nrl-pro-meningokokove-infekce](https://szu.cz/odborna-centra-a-pracoviste/centrum-epidemiologie-a-mikrobiologie/oddeleni-bakterialnich-vzdušnych-nakaz/narodni-referencni-laborator-pro-meningokokove-nakazy/vybrane-publikace-nrl-pro-meningokokove-infekce).
14. Rodrigues CMC, MacDonald L, Ure R, et al. Exploiting Real-Time Genomic Surveillance Data To Assess 4CMenB Meningococcal Vaccine Performance in Scotland, 2015 to 2022. *mBio*, 2023;14(2):e0049923. doi: 10.1128/mbio.00499-23. PMID: 37036356.
15. Zografaki I, Detsis M, Del Amo M, et al. Invasive meningococcal disease epidemiology and vaccination strategies in four Southern European countries: a review of the available data. *Expert Rev Vaccines*, 2023;22(1):545–562. doi: 10.1080/14760584.2023.2225596. PMID: 37316234.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Best practice guidelines for diagnosis of *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* disease [online]. CDC manual. 2024. Dostupné na [www: https://www.cdc.gov/meningococcal/php/guidance/index.html](https://www.cdc.gov/meningococcal/php/guidance/index.html).
17. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis.*, 2013;19(4):566–573. doi: 10.3201/eid1904.111799. PMID: 23628376.
18. Honskus M, Křížová P, Okonji Z, et al. Porovnání invazivních a neinvazivních izolátů *Neisseria meningitidis* metodou sekvenace celého genomu, Česká republika, 2005–2021. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.*, 2023;72(2):86–92. PMID: 37344221.
19. Quick-Start Protocol: QIAamp DNA Mini Kit [online]. Dostupné na [www: https://www.qiagen.com/us/resources/resource-detail?id=566f1cb1-4ffe-4225-a6de-6bd3261dc920&lang=en](https://www.qiagen.com/us/resources/resource-detail?id=566f1cb1-4ffe-4225-a6de-6bd3261dc920&lang=en).
20. RBCBioscience. MagCore® Super/HF16 Plus Operation Manual [online]. Dostupné na [www: https://www.rbcbioscience.com/download.htm](https://www.rbcbioscience.com/download.htm).
21. RBCBioscience. MagCore® Genomic DNA Bacterial kit for extraction genomic DNA from Gram-positive and Gram-negative bacteria [online]. Dostupné na [www: https://www.rbcbioscience.com/product-detail63.htm](https://www.rbcbioscience.com/product-detail63.htm).
22. Zerbino DR. Using the Velvet *de novo* assembler for short-read sequencing technologies. *Curr Protoc Bioinformatics.*, 2010; Chapter 11, Unit 11.5. doi: 10.1002/0471250953.bi1105s31. PMID: 20836074.
23. Jolley KA, Maiden MC. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC Bioinformatics.*, 2010;11:595. doi: 10.1186/1471-2105-11-595. PMID: 21143983.
24. Jolley KA, Bray JE, Maiden MC. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.*, 2018;3:124. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1. PMID: 30345391.
25. Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS Microbiol Rev.*, 2007;31(1):89–96. doi: 10.1111/j.1574-6976.2006.00057.x. PMID: 17168996.
26. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998;95(6):3140–3145. doi: 10.1073/pnas.95.6.3140. PMID: 9501229.
27. Vernikos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health*. 2014; 108(7):305–316. DOI: 10.1179/2047773214Y.0000000162. PMID: 25417906.
28. Brehony C, Rodrigues CMC, Borrow R, et al. Distribution of Bexsero® Antigen Sequence Types (BASTs) in invasive meningococcal disease isolates: Implications for immunisation. *Vaccine*, 2016;34(39):4690–4697. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.015. PMID: 27521232.
29. Bratcher HB, Corton C, Jolley KA, et al. A gene-by-gene population genomics platform: *de novo* assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC Genomics*, 2014;15(1):1138. doi: 10.1186/1471-2164-15-1138. PMID: 25523208.
30. Huson DH. SplitsTree: analyzing and visualizing evolutionary data. *Bioinformatics*, 1998; 14(1):68–73. doi: 10.1093/bioinformatics/14.1.68. PMID: 9520503.
31. Inkscape – Open Source Software [online]. Dostupné na [www: https://inkscape.org/](https://inkscape.org/).
32. Rodrigues CMC, Jolley KA, Smith A, et al. Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity (MenDeVAR) Index: a Rapid and Accessible Tool That Exploits Genomic Data in Public Health and Clinical Microbiology Applications. *J Clin Microbiol.*, 2020; 59(1):e02161-20. doi: 10.1128/JCM.02161-20. PMID: 33055180.
33. Muzzi A, Brozzi A, Serino L, et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine*, 2019;37(7):991–1000. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.061. PMID: 30661831.
34. Freudenburg-de Graaf W, Knol MJ, van der Ende A. Predicted coverage by 4CMenB vaccine against invasive meningococcal disease cases in the Netherlands. *Vaccine*, 2020; 38(49):7850–7857. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.008. PMID: 33097311.
35. Lodi L, Moriondo M, Nieddu F, et al. Molecular typing of group B *Neisseria meningitidis* subcapsular antigens directly on biological samples demonstrates epidemiological congruence between culture-positive and -negative cases: A surveillance study of invasive disease over a 13-year period. *J Infect.*, 2021;82(4):28–36. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.034. PMID: 33610687.
36. Honskus M, Křížová P, Okonji Z, et al. Whole genome analysis of *Neisseria meningitidis* isolates from invasive meningococcal disease collected in the Czech Republic over 28 years (1993–2020). *PLoS One*, 2023;18(3):e0282971. doi: 10.1371/journal.pone.0282971. PMID: 36913385.
37. Národní zdravotnický informační portál (NZIP). Přehled proočkovatelnosti vybraných vakcín v rámci krajů a okresů ČR – datový souhrn aktualizován k 27. 02. 2024 [online]. 2024. Dostupné na [www: https://www.nzip.cz/clanek/1703-datove-souhrny-prehled-proockovanosti-vybranych-vakcin-kraje-okresy-cr](https://www.nzip.cz/clanek/1703-datove-souhrny-prehled-proockovanosti-vybranych-vakcin-kraje-okresy-cr).
38. Honskus M, Okonji Z, Musilek M, et al. Whole genome sequencing of *Neisseria meningitidis* W isolates from the Czech Republic recovered in 1984–2017. *PLoS One*, 2018; 13(9):e0199652. doi: 10.1371/journal.pone.0199652. PMID: 30212468.
39. Hong E, Terrade A, Muzzi A, et al. Evolution of strain coverage by the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in France. *Hum Vaccin Immunother*, 2021; 17(12):5614–5622. doi: 10.1080/21645515.2021.2004055. PMID: 34856875.
40. Pollard AJ, MacDonald NE, Dubé E, et al. Presentations at the UK National Immunisation Conference. *Hum Vaccin Immunother.*, 2022;18(7):2087411. doi: 10.1080/21645515.2022.2087411. PMID: 36441135.
41. Sulis G, Horn M, Borrow R, et al. A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*, 2022;40(26):3647–3654. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.101. PMID: 35581099.
42. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním [online]. 2024. Dostupné na [www: https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska/doporuceni-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-clsjep-pro-ockovani-proti-invazivnim-meningokokovym-1](https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska/doporuceni-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-clsjep-pro-ockovani-proti-invazivnim-meningokokovym-1).

Podpora projektu

Projekt MZ ČR – RVO („Státní zdravotní ústav – SZU, 75010330“). Projekt „Genomická surveillance vybraných infekčních nemocí v České republice“ (Grantová smlouva č. 101113387 – HERA2CZ), který je spolufinancován Evropskou unií.

Do redakce došlo dne 2. 8. 2024.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
 SZÚ Praha
 Šrobárova 49/48
 100 00 Praha 10
 e-mail: pavla.krizova@szu.cz

Shigelóza: přehled aktuálních informací o onemocnění a analýza humánních případů v České republice, 2018–2023

Špačková M.^{1, 2}, Košťálová J.¹, Pierzynová A.^{3, 4}, Chlíbaek R.²

¹Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

²Katedra epidemiologie, Vojenská lékařská fakulta Univerzity obrany, Hradec Králové

³Odbor ochrany zdraví a pohody zvířat, Ústřední veterinární správa Státní veterinární správy, Praha

⁴Ústav histologie a embryologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Úvod: Shigelóza je vysoce nakažlivé průjemové onemocnění s potenciálně velmi závažným průběhem. I s ohledem na třetinový nárůst případů v roce 2023 ve srovnání s rokem předchozím jsme si stanovili za cíl podat přehled aktuálních informací o onemocnění a analyzovat data nahlášených případů shigelózy v České republice (ČR).

Metody: Zpracovali jsme narativní rešerši odborné literatury v českém a anglickém jazyce, zejména cílenou na evropské studie od roku 2018. Dále jsme provedli analýzu dat hlášených pod kódem diagnózy A03 v národním systému pro hlášení infekčních nemocí (ISIN) v letech 2018–2023. Soustředili jsme se na hlavní epidemiologické ukazatele, zejména pohlaví, věk, geografickou distribuci, sezonnost a hospitalizace. Použity byly programy Excel (verze 2016), STATA (verze 17) a Datawrapper GmbH.

Výsledky: Celkem bylo nahlášeno 681 případů onemocnění shigelózou s průměrnou roční incidencí 1/100 000 obyvatel: do roku 2021 byla incidence mírně vyšší u žen, od roku 2022 evidujeme trend opačný. V pandemických letech byl zaznamenán významný pokles případů. V letech 2022 a 2023 byl počet případů mírně vyšší než v období před pandemií. Nejvíce případů evidujeme v ČR každoročně v měsících srpen až prosinec. Ze všech sérotypů shigel byla nejčastěji detekována *S. sonnei* (80 %), následovaná *S. flexneri* (15 %). Incidence na 100 000 obyvatel byla nejvyšší u osob ve věku 5–9 let: 2,6 (chlapci 2,4 a dívky 2,8), dále 1–4 roky: 2,4 (chlapci 2,2, dívky 2,6) a osob ve věku 25–34 let: 1,8 (muži 1,8 a ženy 1,7). Podle krajů byla průměrná roční specifická incidence nejvyšší v krajích Moravskoslezském, Olomouckém a v hlavním městě Praze. Hospitalizováno bylo 27 % případů, nejvíce ve věkových skupinách 25–34 a 5–9 let (shodně 17,9 %). Proporce hospitalizovaných případů v rámci jednotlivých věkových skupin byla nejvyšší ve věkové skupině 75+ let (69 %), dále věkových skupinách 1–4 roky, 5–9 let a 65–74let (32–37 %). V souvislosti s onemocněním bylo vykázáno jedno úmrtí muže ve věku 52 let. V rámci epidemického výskytu bylo nahlášeno 11 % případů. Importováno bylo 39 % nahlášených případů.

Závěr: V ČR je shigelóza spíše málo zastoupeným gastrointestinálním onemocněním, přičemž téměř 40 % případů tvoří importované nákazy. V současnosti je hrozbou pro veřejné zdraví především globální šíření multirezistentních kmenů podpořené narůstajícím cestovním ruchem a volnými sexuálními praktikami. Rizikovými skupinami zůstávají děti, imunokompromitované osoby (včetně seniorů) a muži mající sex s muži. Očkování není v Evropě dostupné. Stejně je nadále dodržování základních hygienických pravidel, zejména v kolektivech a při práci s potravinami. Důraz by měl být dále kladen na zdravotní edukaci osob, včetně poučení před vycestováním do zahraničí. Důkladná anamnéza, včasné trasování, dohled a racionální volba eventuální antibiotické terapie jsou zásadní. V ČR musí být všechny suspektní kmeny zaslány do NRL ke confirmaci. Celogenomovou sekvenací a testy citlivosti na antibiotika je vhodné provádět u všech izolátů.

KLÍČOVÁ SLOVA

shigelóza – bacilární úplavice – dysenterie – surveillance – deskriptivní epidemiologie

ABSTRACT

Špačková M., Košťálová J., Pierzynová A., Chlíbaek R.: Shigellosis: an update on the disease and analysis of human cases in the Czech Republic, 2018–2023

Introduction: Shigellosis is a highly contagious diarrheal disease, which could potentially be very serious. Considering the one-third increase in cases in 2023 compared to the previous year, we aimed to provide an update on the disease and to analyse data on reported cases of shigellosis in the Czech Republic (CZ).

Methods: We conducted a narrative search of the literature in Czech and English, particularly targeting European studies from 2018 onwards. We also analysed data reported under the diagnosis code A03 to the National Infectious Disease Reporting System (ISIN) in 2018–2023. We focused on the main epidemiological indicators, i.e. gender, age, geographical distribution, seasonality, and hospitalizations. Excel (version 2016), STATA (version 17), and Datawrapper GmbH were used.

Results: A total of 681 shigellosis cases were reported with an average annual incidence of 1/100,000 population: until 2021, the incidence was slightly higher in women, while from 2022 onwards, the trend was reversed. A significant decrease in cases was recorded in the pandemic years. In 2022 and 2023, the number of cases was slightly higher than in the pre-pandemic period.

Most cases were detected in CZ in August and December each year. Of all shigella serotypes, *S. sonnei* was the most frequently detected (80%), followed by *S. flexneri* (15%). The incidence per 100.000 population was highest among children aged 5–9 years: 2.6 (boys 2.4 and girls 2.8), followed by 1–4-year-olds: 2.4 (2.2 and 2.6, respectively) and persons aged 25–34 years: 1.8 (males 1.8 and females 1.7). Within individual age group, the average annual specific incidence rates were highest in the Moravian-Silesian and Olomouc regions and the capital city Prague. Hospitalizations accounted for 27% of cases, with the highest numbers in the 25–34 and 5–9 age groups (both 17.9%). The proportion of hospitalized cases was highest in the age groups 75+ (69%), 1–4, 5–9, and 65–74 (32–37%). A 52-year-old man was reported to have die in relation to the disease. Eleven percent of cases were reported in outbreak settings. Thirty-nine percent of reported cases were imported.

Conclusions: In CZ, shigellosis is a relatively rare gastrointestinal disease, with nearly 40% of cases being imported. At present, the threat to public health is posed mainly by the global spread of multi-resistant strains linked to increasing tourism and free sexual practices. Children, immunocompromised persons (including the elderly), and men who have sex with men remain risk groups. Vaccination is not available in Europe. Compliance with basic hygiene rules, especially in collectives and when working with food, is still a key concern. Emphasis should also be placed on the health education, including instructions before traveling abroad. A thorough medical history, early tracing, surveillance, and rational choice of antibiotic therapy if appropriate are essential. In CZ, all suspected strains shall be sent to the NRL for confirmation. Whole genome sequencing and antibiotic susceptibility testing should be performed on all isolates.

KEYWORDS

shigellosis – bacillary dysentery – dysentery – surveillance – descriptive epidemiology

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1):31–43
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139685>

ÚVOD

Shigelóza (bacilární úplavice nebo dysenterie) je akutní, vysoce nakažlivá gastrointestinální infekce, která se projevuje zejména intenzivním průjmem s potenciálně velmi závažným průběhem. Je odhadováno, že shigely ročně celosvětově způsobí 80–165 milionů případů onemocnění a navzdory výraznému snížení úmrtnosti na shigelózu v posledních třech desetiletích je na světě evidováno ročně zhruba 164 000 úmrtí [1]. Palčivým problémem je aktuálně zejména rostoucí rezistence shigel vůči antimikrobiálním látkám první a druhé linie.

Původce

Onemocnění je způsobeno jedním ze čtyř druhů bakterií z rodu *Shigella*, patřícím ke séroskupinám A–D. Každá séroskupina obsahuje 1 nebo více sérotypů a má jedinečné biochemické a virulentní charakteristiky: séroskupina A – *S. dysenteriae* (12 sérotypů), séroskupina B – *S. flexneri* (6 sérotypů), séroskupina C – *S. boydii* (23 sérotypů), a séroskupina D – *S. sonnei* (1 sérotyp) [2]. Jedná se o gramnegativní, nesporulující, fakultativně anaerobní a nepohyblivé tyčinkovité bakterie čeledi *Enterobacteriaceae*, které po ingesci, byť malé infekční dávky, napadají epitel vystýlající terminální ileum, tlusté střevo a konečník. Zásadní roli hraje složení hlenové vrstvy, která se lokálně i mezidruhově liší. Shigely jsou vysoce afinní k hlenové vrstvě se specifickým složením glykanů, která tvoří nejsilnější krycí vrstvu právě v tlustém střevě díky četným pohárkovým buňkám nacházejících se v Lieberkühnových kryptách. Druhově specifické je také množství a typy antimikrobiálních peptidů (AMP) ve vnitřní vrstvě hlenu, které se podílí na udržo-

vání sterility epitelové výstelky. To nám pomáhá vysvětlit, proč se shigelám nedaří proniknout například přes hlenovou bariéru střeva potkanů, a naopak proč například makak rhesus je náchylný k orální infekci. Jakmile se podaří shigelám proniknout k apikálnímu buněčnému povrchu, PRR receptory epitelálních buněk rozpoznají specifické PAMP bakterií a spustí se transkripce IL-8, který zodpovídá za nábor polymorfonukleárních neutrofilů. Tato infiltrace neutrofilů je specifická pro infekce shigelami u lidí [3]. Ulcerózní poškození střevního epitelu vede k intenzivní zánětlivé reakci, ale systémové šíření shigel je vzácné. Rod *Shigella* byl pojmenován po japonském bakteriologovi Kiyoshi Shigovi, který ho izoloval ze stolice pacienta (a následně 36 dalších osob) v průběhu epidemie úplavice v Japonsku v roce 1897 [4, 5]. Bakterie byla nejdříve nazývána *Shiga bacillus* a dnes je tento konkrétní typ označován jako sérotyp 1 séroskupiny *S. dysenteriae*: produkuje Shiga toxin s vlastnostmi cytotoxinu, neurotoxinu a enterotoxinu, a proto způsobuje těžší formu onemocnění [6]. Nicméně již o deset let dříve André Chantemesse, francouzský lékař pečující později o Louise Pasteura i Gustava Mahlera, a Fernand Widal izolovali tuto bakterii post mortem z těl vojáků navracených z Francouzské Indočíny (dnešní Vietnam) a popsali ji [7]. Některé současné molekulárně-genetické studie naznačují, že rod *Shigella* by neměl být považován za samostatný, protože z genetického hlediska patří do rodu *Escherichia* a představuje pouze zvláštní klad *E. coli*. Jiní odborníci tento fakt popírají a považují shigely za rod sesterský k escherichiím [8]. Je to však důvodem, proč některé laboratorní metody, jako je např. MALDI-TOF, nedokážou shigely spolehlivě od *E. coli* odlišit.

Zdroj

Za jediný relevantní zdroj infekce a přirozeného hostitele je považován pouze infikovaný člověk [9]. Za přirozené hostitele shigel jsou však uznáváni také primáti. Asymptomatické chronické nosičství bylo popsáno například u subhumánních primátů druhu kosman obecný (*Callithrix jacchus*) [10], u horských goril [11, 12], gibbonů, makaků [13] a orangutanů [14, 15]. U orangutanů a goril byl rovněž zdokumentován ojedinělý přenos na člověka [10, 15]. Shigely byly zjištěny i u dalších druhů zvířat, například telat a dalších přežvýkavců [16], selat [17], králíků, hlodavců [18], ryb [19] a ptáků [20]. Zoonotický potenciál je uvažován u séro skupin *S. flexneri* a *S. sonnei* [15, 21].

Výskyt

Shigelóza se vyskytuje celosvětově, přičemž v zemích s nízkým hrubým domácím produktem a teplým klimatem onemocnění může být endemické. Infekce se vyskytuje u lidí všech věkových skupin, nejvíce u dětí ve věku 1–4 roky. V zemích Evropy a Severní Ameriky jsou za hlavní rizikové skupiny považováni cestovatelé, promiskuitní osoby a muži, kteří mají sex s muži (MSM). Onemocnění se také často vyskytuje v kolektivech, ve kterých nejsou dostatečně zajištěna základní hygienická pravidla.

Historie

Epidemie úplavice lidstvo zřejmě postihují již od paměti. Zmínky lze nalézt například v první knize Starého zákona, která popisuje „mor“ postihující Pelištejce v roce 1141 př. n. l. poté, co porazili Hebrejce a přinesli zpět do jejich chrámu Archu úmluvy: mladí i staří byli zasaženi „emerody“, což vědci alternativně interpretují jako rektální prolapsy nebo hemoroidy způsobené epidemickou úplavicí nebo jako bubóny dýmějového moru [22]. O úplavici se zmiňuje také Hippokrates, který termín použil pro popis nemoci charakterizované „*průchodem krvavé stolice obsahující hlen doprovázenou namáháním a tenesmem*“ [23, 24]. Dnešní klinická definice úplavice se příliš neliší, ačkoliv termín úplavice mohl a je používán i pro některá jiná průjmová onemocnění. Epidemie úplavice jsou zmiňovány v zápisech z mnoha válek: od starověkého Řecka, přes napoleonské války a americkou občanskou válku až po obě světové války 20. století, někdy způsobovaly větší ztráty na životech než samotná válka. Lékař Sir William Osler v roce 1892 popisuje bacilární úplavici jako „*jednu ze čtyř velkých epidemických nemocí světa*“ a uvádí, že „*v tropech ničí více životů než cholera a pro armády je smrtelnější než prach a střely*“ [25]. V Evropě byly epidemie úplavice v devatenáctém století hojné, zejména v pracovních táborech, věznicích a azylových domech, ve městech pak zejména ve čtvrtích, kde nebyla vybudována dostatečná kanalizace a dodržena dostatečná hygiena. Zlepšení hygienických podmínek a zavedení antibiotické léčby počátkem 20. století vedlo k výraz-

nému snížení výskytu úplavice u civilního obyvatelstva. Avšak pro americkou armádu ve druhé světové válce byla shigelóza v tropických oblastech stále nejvýznamnější hrozbou hned po malárii. Armády se postupně naučily využívat hygienickou službu a uplatňování moderních principů veřejného zdraví v rotách, což vedlo k lepšímu fyzickému i duševnímu zdraví vojáků a menším ztrátám na životech, následně tedy i k lepším strategickým výsledkům [26]. V roce 1969 při epidemii úplavice v Guatemale již byla popsána rezistence shigel vůči antibiotikům a onemocnění vedlo k více než 10 000 úmrtím [25]. Další epidemie byly popsány ve Střední Americe. Na území dnešní České republiky (ČR) se vyskytovaly významné epidemie úplavice ještě v polovině 50. let minulého století, především v letním období, jednalo se zejména o onemocnění způsobená *S. sonnei* a *S. flexneri* [27]. Základním ochranným opatřením byla v té době izolace [28].

Přenos

K přenosu infekce dochází fekálně-orální cestou, přímým kontaktem z člověka na člověka a pozřením kontaminované stravy nebo nápojů. V teplých měsících se nákaza může přenášet i prostřednictvím kontaminovaných končetin much, jež sedají na výkaly a poté na jiné povrchy či pokrmy. Shigely jsou relativně odolné vůči kyselému prostředí žaludečních šťáv, a proto obvykle stačí pouze velmi malá infekční dávka, pouhých 10–100 mikroorganismů, k vyvolání onemocnění [29]. Pro srovnání model makaka rhesus potřebuje k vyvolání infekce dávku kolem 10^8 – 10^9 bakterií [3]. Vylučování shigel stolicí je přitom v akutním stadiu nemoci masivní, v rekonvalescenci pak trvá i několik týdnů. Člověk je po dobu vylučování shigel pro své okolí stále infekční. Z epidemiologického hlediska jsou významné abortivní formy onemocnění (mírný průběh), protože nebývají včas rozpoznány a nemocní mohou být zdrojem nákazy pro své okolí [27]. Vnímavost vůči onemocnění je všeobecná a po prodělaném onemocnění vzniká typově specifická a pouze krátkodobá imunita.

Klinický obraz

Inkubační doba shigelózy obvykle trvá 3 dny, v rozmezí 1–7 dní. Mezi příznaky shigelózy patří fulminantní, vodnatý a často hlenovitý průjem s vločkami krve, který obvykle trvá déle než tři dny. Tenesmy a stolice jsou velmi početné. Dále je onemocnění provázeno bolestmi břicha a zvracením, horečkou, nechutenstvím, malátností, celkovou slabostí. Shigelóza obvykle odezní sama během 5–7 dnů. V některých případech se však mohou objevit neobvyklé, ale často závažné, intestinální a extraintestinální komplikace v podobě pneumonie, otitidy, zánětů kloubů či pohlavních orgánů, a to zejména u malých dětí a imunitně oslabených osob. V některých případech pak může akutní forma přejít do chronického stadia (*chronická dyzenterie*), které se projevuje občasnými průjmy a poruchami trávení.

Při infekci sérotypem produkujícím Shiga toxin, zejména u kojenců a batolat, hrozí vznik tzv. hemolyticko-urémického syndromu, kdy dochází k akutnímu selhání ledvin a poškození dalších orgánů. U kojenců a malých dětí jsou někdy rozlišovány následující klinické formy: *toxická* (s vysokou horečkou, zvracením a poruchami vědomí), *dyspeptická* (vysoká horečka, zvracení, četné průjmy, schvácenost a dehydratace organismu), *gastroenterická* (průběh obdobný jako u salmonelózy) a *meningeální* (se zánětem mozku) [27]. U těhotných žen může shigelóza vyvolat kontrakce dělohy a změny na děložním čípku, což může mít za následek potrat nebo předčasný porod [30].

Terapie

Terapeuticky je nutná rehydratace a včasná realimentace. Antibiotika mohou být vyžadována ke zkrácení doby trvání nemoci nebo prevenci komplikací, zvláště u jedinců se zvýšeným rizikem závažných onemocnění. Vzhledem ke stoupající rezistenci shigel vůči antimikrobiotikům je testování citlivosti před podáním specifické léčby zásadní. Doplnění léčby probiotiky je vhodné.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnóza shigelózy zahrnuje infekce patogeny, které způsobují podobný klinický obraz horečky, nevolnosti, zvracení a bolesti břicha, jako např. salmonely, střevně patogenní kmeny *E. coli*, kampylobaktery, yersinie, *Clostridioides difficile* a *Aeromonas* spp. [31]. Zejména je nutné shigelózu odlišit od amébové úplavice (agens *Entamoeba histolytica*), přičemž až v roce 1893 bylo prokázáno, že jde o dvě samostatné nemoci [32]. Mezi neinfekční příčiny, které jsou součástí diferenciální diagnostiky shigelózy projevující se chronickým průjmem, patří např. zánětlivé onemocnění střev, hypertyreóza, nesnášenlivost laktózy, celiakie, či syndrom dráždivého tračníku [2].

Laboratorní diagnostika

Pro úspěšnou izolaci shigel z klinických vzorků je nutné rychlé zahájení kultivace, jelikož jsou shigely citlivé na vysychání. Provádí se kultivace vzorku stolice nebo rektálního výtěru na selektivně diagnostických půdách s přidavkem laktózy: Mac Conkey agar, deoxycholát-citrátový (DC) agar, SS agar (*Salmonella* – *Shigella* agar) nebo XLD (xylose-lysine-deoxycholát) agar. Na těchto půdách vytváří shigely při běžných kultivačních podmínkách (35–37 °C, 24 hodin, aeróbně) laktózo-negativní kolonie bez produkce sirovodíku. Tyto kolonie jsou morfologicky stejné jako laktózo-negativní kolonie biochemicky inaktivních kmenů *E. coli* (včetně EIEC – enteroinvazivních *E. coli*), často zkříženě aglutinují (*E. coli* se shigelovými antiséry a shigely s antiséry pro *E. coli*) a nelze je od *E. coli* odlišit ani použitím metody MALDI-TOF nebo VITEK. **Suspektní kmeny shigel je nutné zaslat do NRL pro *E. coli* a shigely (SZÚ Praha) ke confirmaci. Povinnost zasílat tyto kmeny do**

NRL je zakotvená ve vyhlášce č. 389/2023 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybraná infekční onemocnění: z důvodu komplikované diagnostiky, potřeby uložení všech izolátů do kryosbírký a s ohledem na nutnost provedení molekulárních analýz, např. při šetření epidemie. V NRL probíhá confirmace shigel ve 3 krocích: potvrzení genu *ipaH* metodou PCR, aglutinace v shigelových antisérech a provedení podrobné biochemické analýzy suspektního kmene (komerční testy API20E/bioMérieux ani Enterotest24/Erba Lachema obvykle nejsou k odlišení shigel od *E. coli* dostačující). Konečná confirmace je dána až kombinací výsledků ze všech 3 kroků. V některých laboratořích jsou místo kultivace využívány rychlé diagnostické testy tzv. GIT panely, ve kterých je možná současná detekce vícerých genů GIT patogenů metodou multiplexní PCR. Nevýhodou této metody je nejasná interpretace výsledku v případě detekce genu *ipaH*, jelikož je tento gen kromě shigel přítomný také u kmenů EIEC. V těchto případech je nutné *ipaH*-pozitivní kmen izolovat ze vzorku stolice a zaslat jej do NRL ke confirmaci. V případě suspektní *S. dysenteriae* sérotyp 1 je v NRL také prováděno potvrzení genu pro Shiga toxin 1 metodou PCR (obdobně jako u kmenů STEC).

Prevence

Prevence onemocnění je nespecifická. S ohledem na přenos převážně fekálně-orální cestou je nutné dodržovat základní principy hygieny rukou, především umývání rukou mýdlem a teplou vodou vždy před jídlem a po použití toalety, vyhnout se přímému kontaktu s nemocnou osobou, nemocné osoby do uzdravení vyřadit z kolektivu a stravovat se v ověřených, čistých provozovnách. Při manipulaci s potravinami je kromě dodržování správných hygienických návyků nutné zabránit zkřížené kontaminaci potravin například oddělením pracovních ploch a místa pro skladování potravin, používání čistých nástrojů a správné skladování potravin, včetně ochrany před mouchami. Při cestování je důležité zjistit si předem podmínky pobytu, vyhnout se pochybným prodejcům potravin a potravinám se změněnými smyslovými vlastnostmi, kostkám ledu, ovoce a zeleninu před požitím umýt a ostatní pokrmy před požitím důkladně tepelně opracovat. Rizikové jsou kromě jídla veškeré předměty, které někdo držel v ruce a následně jsou vkládány do úst, například i cigareta. V případě sexuálních aktivit je zásadní zdraví partnera a používání ochranných pomůcek. Po prodělaném průjmovém onemocnění je pro snížení pravděpodobnosti nákazy vhodné dodržet alespoň dva týdny sexuální abstinenci. Při sanaci epidemií shigelózy je nejúčinnější kombinovaná strategie izolace případů, včasného vyhledání a léčba pozitivních kontaktů, podávání antibiotik a dezinfekce vody. Shigely nejsou odolné vůči vlivům zevního prostředí a jsou citlivé k běžně používaným dezinfekčním prostředkům, proto je důležité dezinfekci pravidelně používat také na veškeré použí-

vané a dotýkané povrchy a v závislosti na situaci také na ruce. Bylo prokázáno, že přenos shigel z indexových případů na členy domácnosti se mytím rukou snížil o 70 % [33]. Specifická prevence očkováním proti shigelóze v současné chvíli není dostupná.

Cíle práce

Vzhledem k nárůstu počtu případů onemocnění shigelózou v ČR v roce 2023 jsme si stanovili za cíl podat přehled aktuálních informací o onemocnění a analyzovat nahlášená data výskytu shigelózy v ČR.

METODY

Byla provedena narativní rešerše odborné literatury o onemocnění shigelózou v českém a anglickém jazyce, zejména cílená na evropské studie od roku 2018, a deskriptivní analýza všech případů shigelózy zaznamenaných pod kódem diagnózy A03 (klasifikované jako případ potvrzený nebo případ pravděpodobný) v rámci národního systému pro hlášení infekčních nemocí (Informační systém infekční nemoci, ISIN) v období od 1. ledna 2018 do 31. prosince 2023. Analyzovanými proměnnými byly zejména základní epidemiologické charakteristiky: pohlaví, věk, geografická distribuce

a sezonnost případů, hospitalizace, komplikace a úmrtí. Byly využity programy Excel (verze 2016), STATA (verze 17) a Datawrapper GmbH. Incidence onemocnění byla přepočítána na 100 000 obyvatel středního stavu populace ČR podle údajů Českého statistického úřadu vždy k 1. červenci daného roku. Data byla exportována a hodnocena podle data vykazání k 23. červnu 2024.

VÝSLEDKY

Ve sledovaném období bylo v ČR hlášeno celkem 681 případů onemocnění shigelózou (41–168), což odpovídá průměrné roční incidenci 1,06 (rozmezí 0,39–1,55) na 100 000 obyvatel. Jako případ potvrzený bylo nahlášeno celkem 654 případů a jako pravděpodobný 27 případů. Průměrná roční incidence podle pohlaví byla srovnatelná (u mužů 1,04 a u žen 1,08 /100 000): do roku 2021 byla incidence velmi mírně vyšší u žen než u mužů, od roku 2022 evidujeme trend opačný (obr. 1). Podle zařazení agens do séro skupin se jednalo v 542 (79,6 %) případech o *S. sonnei*, 103 případech o *S. flexneri* (15,1 %), sedmkrát byla zaznamenána *S. boydii* (2,5 %) a třináctkrát *S. dysenteriae* (1,9 %). Jiný typ byl uveden v jednom případě a nespecifikován v pěti případech.

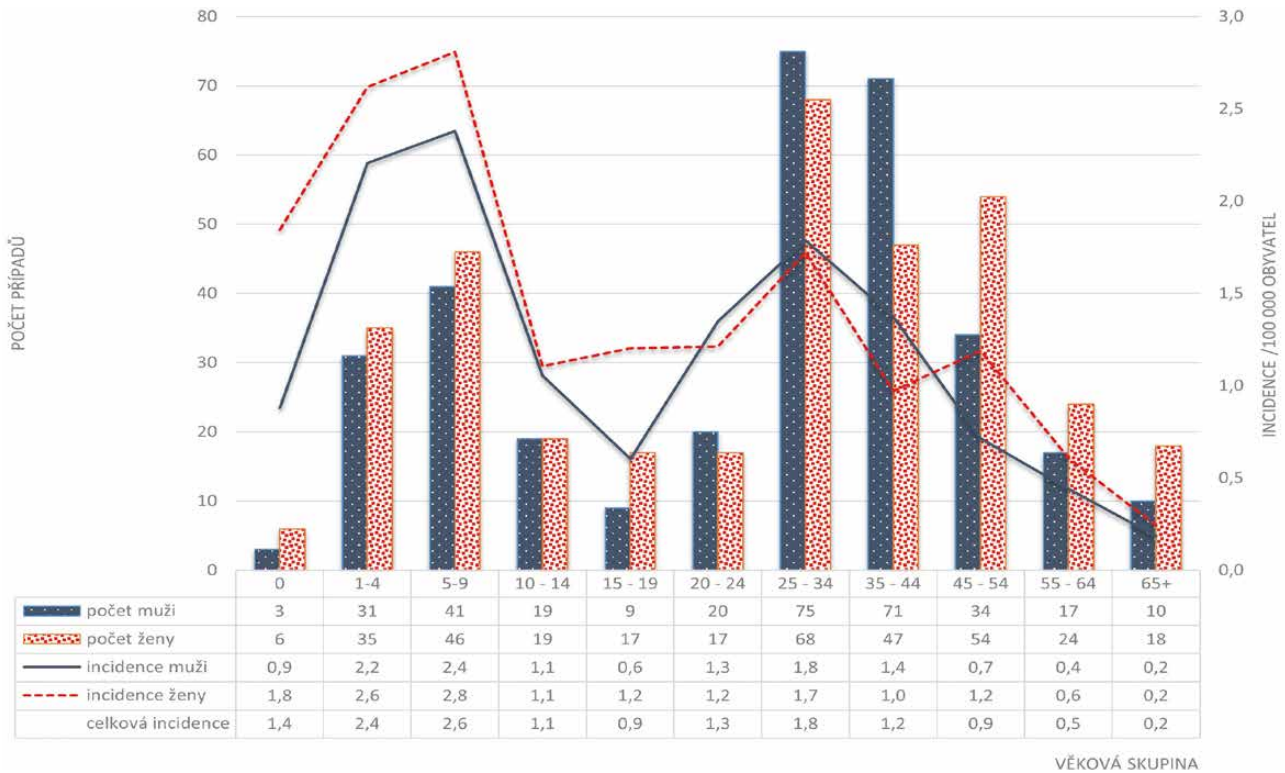


Obr. 1. Incidence onemocnění shigelózou podle pohlaví v České republice v letech 2018–2023

Figure 1. Incidence of shigellosis by gender in the Czech Republic in 2018–2023

Podle věku bylo nejvíce případů nahlášeno u dětí ve věkových skupinách 1–4 roky a 5–9 let (v těchto skupinách mírně převažovaly dívky) a dále u dospělých ve věku od 25 do 54 let, přičemž ve věkových skupinách 25–34 a 35–44 let převažovali muži. Markantní rozdíl vznikl zejména ve věkové skupině 35–44 let – obr. 2. Tento trend se v průběhu námi analyzovaných let změnil v letech, kdy probíhala pandemie covidu-19:

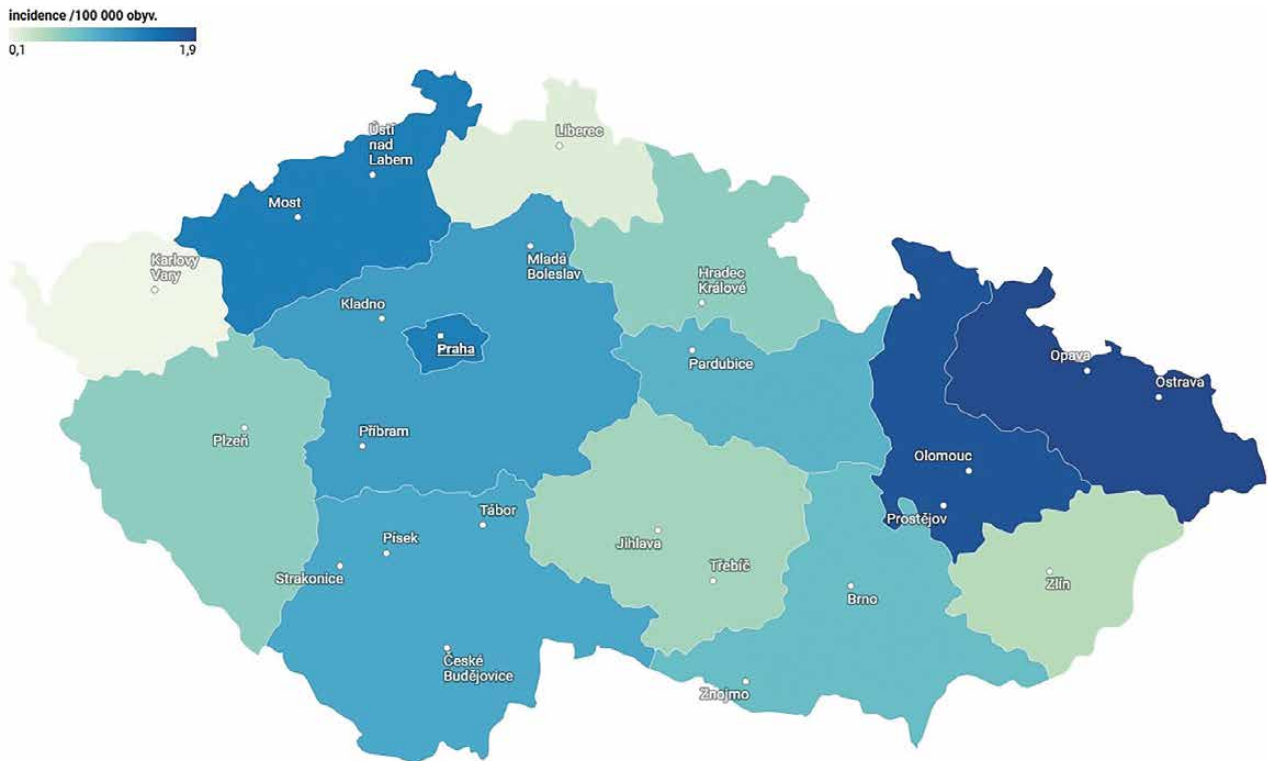
ve věkových skupinách 25–34 a 35–44 let byly počty onemocnění v roce 2020 srovnatelné a v roce 2021 naopak v těchto věkových skupinách početně převažovaly s *onemocněním* shigelózou ženy (tab. 1). Incidence na 100 000 obyv. byla nejvyšší u osob ve věku 5–9 let: 2,6 (chlapci 2,4 a dívky 2,8), dále 1–4 roky: 2,4 (chlapci 2,2, dívky 2,6) a u osob ve věku 25–34 let: 1,8 (muži 1,8 a ženy 1,7) – viz obr. 2.



Obr. 2. Počet případů a incidence onemocnění shigelózou podle pohlaví a věkových skupin v České republice v letech 2018–2023
Figure 2. Cases and incidence of shigellosis by gender and age group in the Czech Republic in 2018–2023

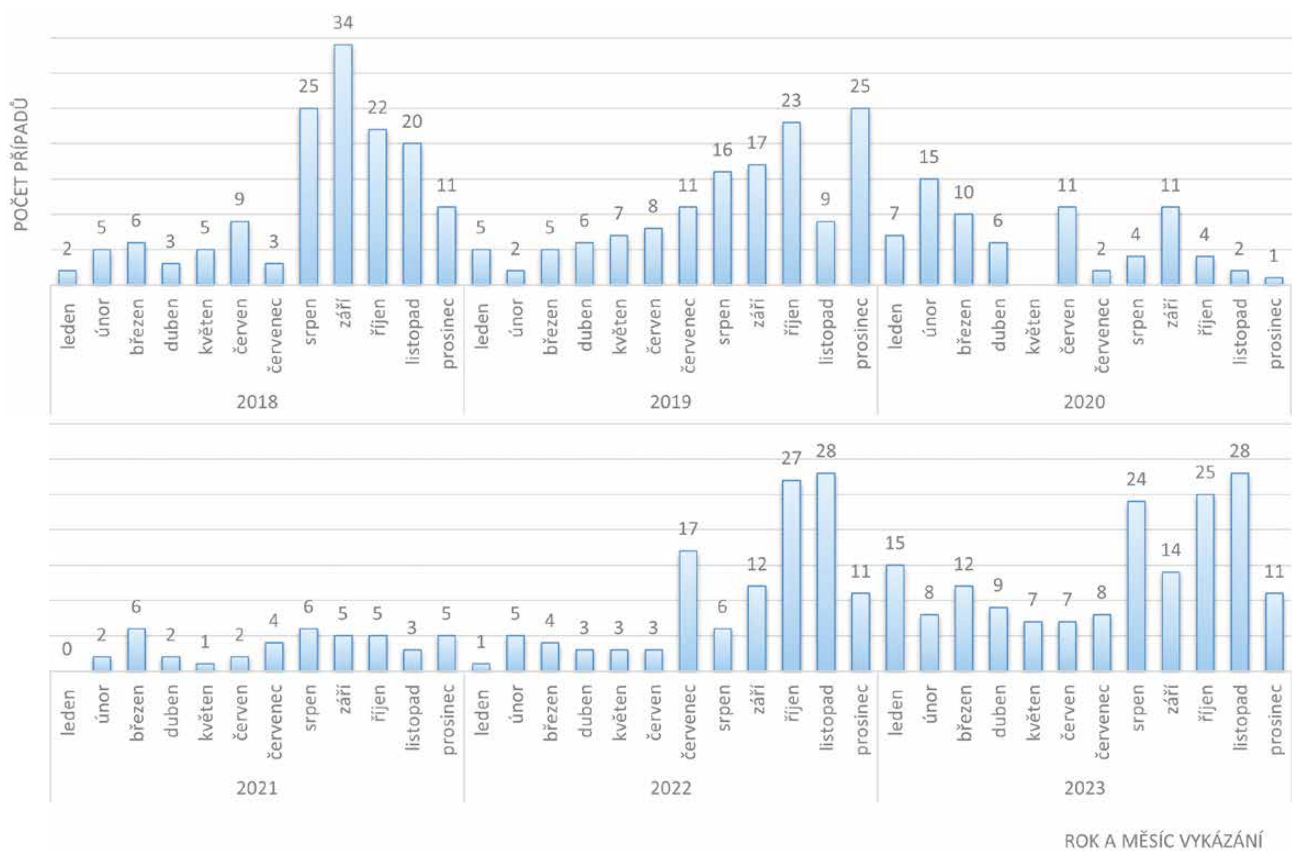
Tabulka 1. Počet případů onemocnění shigelózou v České republice v letech 2018–2023: podle pohlaví, věkových skupin a roku vykazání
Table 1. Cases of shigellosis in the Czech Republic in 2018–2023 by gender, age group, and reporting year

Rok	2018		celkem	2019		celkem	2020		celkem	2021		celkem	2022		celkem	2023		celkem	2018-2023		celkem
	♂	♀		♂	♀		♂	♀		♂	♀		♂	♀		♂	♀		♂	♀	
0	0	1	1	1	4	5	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	3	6	9	
1–4	8	9	17	7	9	16	7	5	12	1	3	4	3	3	6	5	6	11	31	35	66
5–9	9	9	18	9	8	17	6	13	19	3	2	5	4	3	7	10	11	21	41	46	87
10–14	5	6	11	1	3	4	4	1	5	1	0	1	3	3	6	5	6	11	19	19	38
15–19	2	3	5	0	3	3	1	3	4	2	1	3	2	1	3	2	6	8	9	17	26
20–24	3	6	9	5	6	11	2	1	3	0	1	1	6	1	7	4	2	6	20	17	37
25–34	14	15	29	16	11	27	4	3	7	5	7	12	19	15	34	17	17	34	75	68	143
35–44	17	8	25	11	11	22	3	4	7	2	5	7	16	8	24	22	11	33	71	47	118
45–54	6	7	13	7	10	17	2	6	8	4	2	6	6	11	17	9	18	27	34	54	88
55–64	4	6	10	2	5	7	2	2	4	0	0	0	5	5	10	4	6	10	17	24	41
65+	2	5	7	4	1	5	0	3	3	0	1	1	3	2	5	1	6	7	10	18	28
Celkem	70	75	145	63	71	134	32	41	73	18	23	41	68	52	120	79	89	168	330	351	681



Vytvořeno nástrojem Datawrapper

Obr. 3. Geografická distribuce případů onemocnění shigelózou v České republice v letech 2018–2023
Figure 3. Geographical distribution of cases of shigellosis in the Czech Republic in 2018–2023



Obr. 4. Počet případů onemocnění shigelózou podle měsíce a roku vykázaní v České republice v letech 2018–2023
Figure 4. Cases of shigellosis by reporting month and year in the Czech Republic in 2018–2023

Nejvyšší počty případů byly podle územních pracovišť Krajských hygienických stanic zaznamenány v Praze (n = 111), Ostravě (n = 68), Frýdku-Místku (37), Litoměřicích (32), Olomouci a Ústí nad Labem (po 27), v Brně (23) a Přerově (21). Průměrná roční specifická incidence na 100 000 obyvatel podle krajů byla nejvyšší v krajích Moravskoslezském (1,9), Olomouckém (1,8) a hlavním městě Praze (1,4), nejnižší v krajích Libereckém (0,2) a Karlovarském (0,1) – obrázek 3.

Importováno bylo 263 případů (38,6 %), nejvíce z Egypta (n = 98), Tunisu (19), Indie (12), Kapverd a Maroka (po 10 případech). Z importovaných případů bylo podle věkového zastoupení 64,3 % případů zjištěno u osob ve věku 25–54 let.

Podle měsíce vykazání bylo nejvíce případů zaznamenáno v měsících srpen až prosinec, obr. 4.

Hospitalizováno bylo celkem 179 osob (26,3 %), z toho 87 mužů a 92 žen. Jednalo se o osoby ve věku 0–90 let. Mezi hospitalizovanými případy byla nejvyšší proporce zjištěna ve věkové skupině 25–34letých a 5–9letých osob (shodně 17,9 %), 35–44letých (12,3 %) a 1–4letých (11,7 %) – tabulka 2. Proporce hospitalizovaných v rámci jednotlivých věkových skupin byla nejvyšší ve věkové skupině 75+ let (69,2 %), dále věkové skupině 5–9letých (36,8 %), 65–74letých a kojenců (shodně 33,3 %) a ve věkové skupině 1–4 roky (31,8 %). V souvislosti s onemocněním bylo vykazáno úmrtí nehospitalizovaného muže ve věku 52 let, u něhož jako přímá příčina úmrtí byla stanovena dg. I46.9 (srdeční zástava). Jiná úmrtí v souvislosti s shigelózou nebyla hlášena. Informace o komplikacích onemocnění shigelózou nejsou v ISIN dostupné.

V rámci epidemického výskytu bylo šetřeno celkem 74 osob (10,9 %) a to ve čtyřech samostatných epidemiích. Dvě epidemie byly šetřeny v roce 2019 (9 a 14 případů, jedna v souvislosti s pobytem na farmě, jedna v souvislosti s mateřskou školkou), jedna v roce 2020 (n = 26, v souvislosti s vyloučenou romskou lokalitou) a jedna v roce 2022 (n = 25, v souvislosti s pobytem na psychiatrickém oddělení, jednalo se o nákazy *S. sonnei*, přičemž jako zdroj onemocnění byl vytipován zaměstnanec oddělení). V souvislosti s mezinárodní epidemií

bacilární úplavice u turistů vracejících se z Kapverdských ostrovů v letech 2022 a 2023 byly v ČR detekovány 4 případy.

DISKUSE

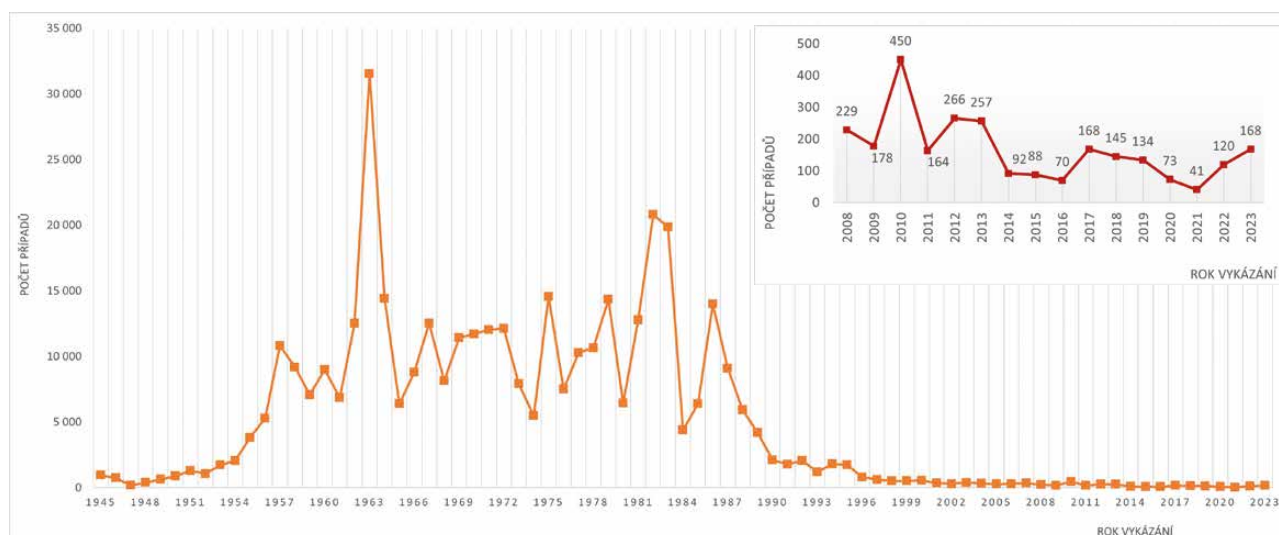
Shigelóza je v zemích Evropské unie (EU) a Evropského hospodářského prostoru (EHP) poměrně vzácným onemocněním [34]. Případy se objevují především u cestujících po návratu z endemických oblastí, dospělých mužů ve věku 25–44 let (často MSM) a v sociálně slabších komunitách [35]. V roce 2022 hlásily země EU/EHP průměrnou incidenci případů shigelózy 1,5 na 100 000 obyvatel: nejvyšší incidenci hlásila Francie (4,3), Luxembursko (4,2) a Slovensko (3,3). V České republice bylo v posledních šesti letech (2018–2023) detekováno celkem 681 případů onemocnění s průměrnou roční incidencí 1,1/100 000 obyvatel, přičemž byl zaznamenán výrazný pokles případů onemocnění v letech 2020 a 2021, kdy probíhala pandemie covidu-19 a byla zavedena přísná restriktivní opatření, včetně omezení cestování. V roce 2023 hodnota incidence naopak stoupla na 1,5/100 000 obyvatel, tedy mírně nad úroveň hodnot z roků 2018 a 2019. EU hlásí po pandemii rovněž návrat průměrné incidence k původním předpandemickým hodnotám [36].

Na přelomu let 2022 a 2023 proběhla v EU/EHP, Spojeném království a Spojených státech amerických mezinárodní epidemie bacilární úplavice způsobená *S. sonnei* u turistů vracejících se z Kapverdských ostrovů. Tato epidemie se podílela na mírném nárůstu případů onemocnění v členských zemích a byla šetřena orgány ochrany veřejného zdraví na mezinárodní úrovni, přičemž informace byly komunikovány cestou platformy EpiPulse¹ a systémem dozoru a včasného varování Evropské komise – EWRS (*Early Warning and Response System*). Celkem bylo v epidemii od září 2022 do 17. února 2023 zachyceno 258 případů: souvislost byla prokázána molekulárně-genetickými metodami. Mezi případy převažovaly ženy (poměr žen k mužům 2,5 : 1). Cesta přenosu nebyla jednoznačně objasněna, jako pravdě-

Tabulka 2. Počet a proporce hospitalizovaných případů onemocnění shigelózou podle pohlaví v České republice v letech 2018–2023
Table 2. Cases of shigellosis and percentage of hospitalizations by gender in the Czech Republic in 2018–2023

Věková skupina	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	Celkem
Muži	1	9	11	9	1	7	20	12	9	5	2	1	87
Ženy	2	12	21	4	7	1	12	10	6	6	3	8	92
Celkem	3	21	32	13	8	8	32	22	15	11	5	9	179
% hospitalizovaných v rámci věkové skupiny	33,3	31,8	36,8	34,2	30,8	21,6	22,4	18,6	17,0	26,8	33,3	69,2	
% hospitalizovaných ze všech hospitalizovaných osob	1,7	11,7	17,9	7,3	4,5	4,5	17,9	12,3	8,4	6,1	2,8	5,0	100

¹ EpiPulse je evropský portál pro dohled nad infekčními nemocemi zavedený pro potřeby evropských orgánů ochrany veřejného zdraví, ECDC a partnerských organizací. Jeho pomocí jsou shromažďovány, analyzovány, sdíleny a diskutovány údaje o infekčních chorobách za účelem zjišťování hrozeb, monitorování a hodnocení rizik a zajištění včasné reakce na epidemii.



Obr. 5. Počet případů onemocnění shigelózou na území České republiky v letech 1945–2023

Figure 5. Cases of shigellosis in the Czech Republic in 1945–2023

podobná se však jeví lokální forma kontaminace potravin nebo vodních zdrojů [37]. Vzhledem k rezistenci zjištěných izolátů shigel na streptomycin, trimethoprim a peroxid vodíku a k mezinárodnímu šíření epidemie z oblasti, která pro shigelózu není endemickou, je třeba zvážit možné podhodnocení rizik při cestování do oblíbených turistických destinací a podhlášenost případů. U osob navracejících se z dovolené vykazujících známky gastrointestinálního onemocnění by měla být pečlivě zjištěna cestovatelská anamnéza a provedeny odběry vzorků stolice na kultivaci. Zároveň by u všech izolátů shigel měla být testována antimikrobiální rezistence a adekvátně by měla být upravena terapie. U nahlášených případů v ČR v souvislosti s touto epidemií nejsou v systému ISIN tyto informace dostupné.

Rozložení shigelóz podle séro skupiny etiologického agens se geograficky v Evropě ani s ohledem na historická data příliš neliší: v námi analyzovaném období byla nejčastěji hlášena *S. sonnei* (79,6 %), což odpovídá posledním publikovaným datům zemí EU/EHP za rok 2022 (82,8 %) i historickým datům sbíraným na území dnešní České republiky, kdy zde bylo ve druhé polovině 20. století hlášeno průměrně 15 000 případů onemocnění shigelózou ročně (obr. 5) a většinou se jednalo o *S. sonnei*.

Například v letech 1963–1964 vyšetřila dr. Aldová v Národní referenční laboratoři pro shigely celkem 13 656 izolátů shigel, z nichž v 80,8 % byla zjištěna *S. sonnei* a v 19,2 % *S. boydii* [27]. Dvanáct procent případů se v těchto letech vyskytlo v epidemiích, ostatní byly sporadické. Procentuální zastoupení případů v epidemiích tedy i historicky na našem území odpovídalo případům identifikovaným v epidemiích v ČR v současnosti (10,9 %). Země EU/EHP v roce 2022 však hlásily 204 případů v epidemiích (4,9 % z celkem nahlášených 4 149 shigelóz). Je tedy zřejmé, že ačkoliv

se na území ČR procentuální podíl případů nahlášených v epidemiích v čase výrazně nemění, průměrně je v zemích EU/EHP v epidemiích zachyceno těchto případů méně. Dvojnásobná proporce případů v epidemiích v ČR může být dokladem kvalitního provádění surveillance, včetně šetření epidemických výskytů a dohledávání a vyšetřování kontaktů. Nicméně tři ze čtyř epidemií zaznamenaných v ČR ve sledovaném období se vyskytly v rizikových kolektivech (sociálně vyloučené romské komunitě, psychiatrickém oddělení a mateřské školce), proto tedy především v kolektivních zařízeních je nutné důsledně dbát na dodržování hygienických pravidel a opakovaně upozorňovat na možná rizika spojená s přenosem alimentárních a jiných nálezů. V databázi EpiPulse byly v letech 2022–2024 hlášeny případy infekcí MDR/XDR kmeny shigel, které v několika členských státech postihují převážně gaye, bisexuální a MSM osoby. Ze systému ISIN v tuto chvíli není rovněž možné zjistit sexuální orientaci ani praktiky, proto nedokážeme shrnout, nakolik naše případy souvisejí s aktivitami MSM. Ojedinelé, ale rozsáhlé epidemie bývají zaznamenávány také v souvislosti s pobytem v zahraničních hotelových resortech a na výletních lodích [1]. V ČR byl v roce 2023 evidován téměř dvojnásobný nárůst případů oproti předchozímu roku. Importované nákazy byly v obou letech hlášeny převážně po návratu z Egypta.

V roce 2022 byla v Evropě nejvyšší incidence shigelózy zaznamenána u dětí do pěti let věku, a to 3,0 případy na 100 000 obyvatel. Druhou nejpostiženější skupinou byli muži ve věku 25–44 let s incidencí 2,7 případů na 100 000 obyvatel [36]. Ve Spojených státech amerických jsou ohniska shigelózy běžně detekována v zařízeních péče o předškolní děti a ve školách, sekundární attack rate v domácnostech pak může dosáhnout i 33 % [33, 38]. V ČR byla ve sledovaném období u dětí do 5 let

věku průměrná roční incidence na 100 000 obyv. 2,2, přičemž vyšší incidence byla u dívek (2,5 vs. 2,0) naopak ve věku 25–44 let byla 1,4, vyšší u mužů (1,6 vs. 1,3). Shodně s evropskými daty se tedy i v ČR jeví jako nejrizikovější pro vznik onemocnění shigelózou dívky předškolního (a také školního věku do 9 let) a muži ve věku 25–44 let. U dětí je pravděpodobnost infekce častější z několika možných důvodů: imunitní systém není dostatečně vyvinutý a jsou tedy obecně náchylnějšími k infekcím, nemají vždy dostatečně zvládnuté správné hygienické návyky a v kolektivech při úzkém kontaktu je také přenos infekce pravděpodobnější. Důvod, pro který jsou dívky postiženy shigelózou častěji než chlapci, není jednoznačný: jednou z možností je užší sociální kontakt dívek při hrách v rámci kolektivů, a snad také způsob používání záchodu. Dívky se častěji dotýkají záchodu a zařízení než chlapci a vzhledem k tomu, že děti mnohdy nemají správně zvládnuté základní hygienické návyky, jako například poctivé mytí rukou po použití toalety a vždy před jídlem, je možnost přenosu infekce fekálně-orální cestou u malých dívek větší. Není zřejmé, zda a jakou roli hrají při infekci shigelami u dětí genetické faktory, obecně se však vrozené i adaptivní mechanismy imunitního systému s ohledem na věk a mezi pohlavími liší [39]. Zhao et al. objasnili různou míru transmisibility shigelózy v rámci jednoho pohlaví i napříč mezi muži a ženami, kdy nejvýznamnějším směrem přenosu se jeví přenos od žen na muže a od starých osob na děti [40]. U mladých mužů je důvod vyšší incidence zřejmý, a tím jsou sexuální aktivity mezi muži, které vytvářejí snadnější podmínky pro přenos onemocnění, zejména rizikovým je nechráněný sex a oro-anální kontakt [33]. Námi analyzovaná data odpovídají snížení rizikových sexuálních aktivit mezi MSM v období pandemie covidu-19, kdy rozdíly v proporcí onemocnění mezi pohlavími u osob v mladším produktivním věku téměř vymizely. Naopak po pandemii se trend navrátil k předpandemickým hodnotám a v některých zemích počet onemocnění shigelózou mezi MSM ještě vzrostl [41]. ČR v tuto chvíli nemá dostupná data o sexuální orientaci a praktikách případů. Výsledky studií dále ukazují, že v produktivním věku jsou kontribučním faktorem pro nižší výskyt shigelózy u žen lepší hygienické návyky žen než mužů [40]. Analogicky je zjišťováno vyšší riziko nákazy při cestování do oblastí s nižšími hygienickými standardy. V EU/EHP bylo v roce 2022 v souvislosti s cestováním zaznamenáno 48 % onemocnění, v ČR mírně méně: importováno bylo téměř 40 % všech zaznamenaných shigelóz. Proporce importovaných případů v jednotlivých zemích je závislá nejen na počtu cestujících, ale zejména na volbě cílových destinací a uskutečněných aktivitách.

Naopak riziko, že se člověk nakazí shigelózou od primátů, je v ČR minimální, protože dovoz primátů z volné přírody je zakázán. Díky legislativním opatřením EU a WOH Codexu [42] lze dovést pouze primáty z veterinárně kontrolovaných chovů do uzavřených zaříze-

ní v ČR, jimiž jsou například zoologické zahrady nebo schválení chovatelé splňující legislativní požadavky na tato zařízení. Dovezení primátů podstupují minimálně třicetidenní karanténu, během které je sledován jejich zdravotní stav a odebrány vzorky na bakteriologické a parazitologické vyšetření. Kontrolovány jsou mj. patogeny rodů *Salmonella*, *Shigella* a *Yersinia*. Požadováno je každodenní testování po dobu 3 dnů po příjezdu. Vzorky testované v ČR jsou dlouhodobě bez pozitivních záchytů, přičemž je však možný přenos shigelózy z majitele na chovaného primáta a opětovaná možná reinfekce chovatele. U zvířete se nemusí nutně projevit klinické příznaky.

Hlavním vehikulem přenosu infekce zůstávají kontaminované potraviny a voda. Kontaminace může nastat při produkci potravin po průsaku vody kontaminované lidskými výkaly na pole, a v některých zemích i při hnojení, nebo při sběru, zpracování, balení a distribuci potravin prostřednictvím kontaminovaných rukou nebo předmětů. Kmeny shigel bývají izolovány například z bramborových salátů, fazolových a zeleninových dipů, syrové zeleniny aj. Z potravin živočišného původu byly shigely izolovány z kontaminovaného masa a mléka hospodářských zvířat (především mletého hovězího masa), ústřic, vajec a z ryb [43]. Kontaminované vodní toky a pláže mohou negativně přispívat k výskytu lidských patogenních kmenů *Shigella spp.* u ryb [19]. Z člověka na člověka dochází k přenosu fekálně-orální cestou nebo přímým kontaktem. Zajímavostí je možnost zoonotického přenosu *S. flexneri* a *S. sonnei* přímým kontaktem od infikovaných primátů na člověka (a opačně) [21]. Velmi zřídka je rovněž popisován přenos od jiných zvířat než primátů (např. psů, koní, netopýrů a chřestýšů) [44–47]. Z veterinárního hlediska patří mezi základní preventivní opatření oddělení jedince s klinickými příznaky (či jinak identifikovaného infikovaného jedince) od ostatních zvířat a člověka a zahájení účinné antibiotické a symptomatické léčby. V indikovaných případech je třeba najít a ošetřit latentní přenašeče, aby mohla být infekce v populaci eliminována a bylo rovněž omezeno šíření mikrobiální rezistence v životním prostředí. Je doporučeno provádět opakované odběry vzorků včetně stanovení citlivosti k antimikrobiálním látkám. Ubikace a pomůcky k péči a ošetření zvířat je třeba čistit a dezinfikovat účinnými dezinfekčními prostředky. Mechanickému přenosu infekce hlodavci, nebo ptáky a jinými volně žijícími druhy zvířat, lze zabránit každodenním odstraňováním odpadu, odbornou dezinfekcí a deratizací [18].

Dynamika přenosu shigelózy vykazuje silné roční a víceleté cykly a také sezonnost [48]. V teplých a vlhkých měsících je pozorován nárůst případů onemocnění [49]. Například v Korejské republice byl na základě modelů stanoven nárůst výskytu shigelózy až o 13,6 % se zvýšením teploty o 1 °C (zpoždění dvou týdnů) a středním nárůstem srážek o 1 mm o 2,9 % (zpoždění pěti týdnů) [50]. V ČR pozorujeme nejvyšší výskyt pří-

padů shigelózy v měsících srpnu až prosinci. Zpoždění oproti letním měsícům může vznikat z důvodu pozdního nahlášení případů do systému, přičemž data jsou hodnocena podle měsíce vykazání. V zemích EU/EHP jsou shigelózy nejčastěji hlášeny v letních a podzimních měsících [36]. Nejčastěji identifikovanou séroskupinou je v Evropě od roku 2007 *S. sonnei*, následovaná *S. flexneri*. Dohromady tyto séroskupiny v roce 2022 představovaly v zemích EU/EHP 95,8 % a v ČR 94,7 % potvrzených případů. *S. sonnei* je rovněž nejčastěji identifikovanou séroskupinou u importovaných případů [36]. Ve Spojených státech představuje *S. sonnei* více než 70 % případů shigelózy [51]. Naopak naprostá většina případů a úmrtí v souvislosti s onemocněním shigelózou se vyskytuje v rozvojových zemích a je způsobena *S. flexneri* a *S. dysenteriae* [52].

Antibiotická léčba v naprosté většině případů u shigelózy není nutná, avšak osoby s prodlouženým průběhem onemocnění nebo komplikacemi mohou specifickou léčbu potřebovat. Celosvětově neuvědomělý přístup k užívání antimikrobiální terapie přispívá ke zvýšení antimikrobiální rezistence u všech bakterií, včetně *Shigella spp.* *S. sonnei* a *S. flexneri* vykazují stále častěji kombinovanou rezistenci vůči fluorochinolonom a makrolidům, což omezuje možnosti perorální léčby závažných infekcí. V roce 2022 hlásilo antimikrobiální rezistenci u izolátů *S. sonnei* a *S. flexneri* šest zemí EU/EHP [36]. Izoláty byly testovány převážně na rezistenci na ampicilin, ceftazidim a ciprofloxacín. U obou druhů bylo více než 80 % izolátů rezistentních vůči ampicilinu. Rezistence na cefalosporiny třetí generace byla obecně nízká u *S. flexneri*, ale u *S. sonnei* byla alespoň polovina izolátů buď rezistentní, nebo citlivá při zvýšené expozici. Rezistence na ciprofloxacín byla pozorována u 31,9 % izolátů *S. sonnei* a 40,2 % izolátů *S. flexneri*. Z izolátů testovaných na citlivost k trimethoprim-sulfamethoxazolu byla většina izolátů *S. sonnei* (97,6 %) a třetina (30 %) izolátů *S. flexneri* rezistentní. Testování citlivosti k azithromycinu nebylo nahlášeno, důvody pro to nejsou známy [36]. Ve skupině MSM je okolo 90 % všech *Shigella spp.* izolátů multirezistentních [41]. Nárůst rezistence izolátů shigel na antimikrobiální látky první a druhé linie pozorovaný v posledních letech je znepokojující. Stále častěji se proto k přesné detekci rezistence (a rovněž identifikaci klastřů) využívá metod celogenomového sekvenování.

Většina osob infikovaných shigelami má jen mírný průběh onemocnění, avšak imunodeficitní a imunosuprimované osoby, malé děti a senioři mohou mít průběh závažnější. Proporce hospitalizací v souvislosti se shigelózou v ČR dosahovala ve sledovaném období 26 %, což je vysoké číslo oproti například Spojeným státům americkým (USA), kde byla zjištěna proporce hospitalizovaných případů 1,2 % [53] a při epidemickém výskytu 20 % [49], v Evropě v epidemickém výskytu 21,2 % [54] a ve Spojeném království 24 % [55], avšak pro země se středními a nízkými příjmy byla od-

hadnuta proporce hospitalizací na < 1 % [55]. Rozdíly v proporcích hospitalizací jsou způsobeny dostupností zdravotní péče, různými systémy detekce a hlášení infekčních onemocnění, ekonomickou úrovní daného státu a v neposlední řadě úrovní bazálního zdravotního stavu a zdravotní gramotností obyvatelstva. V USA je přitom odhadován skutečná zátěž onemocnění shigelózou až 10krát vyšší než počet laboratorně potvrzených případů [48]. V ČR je proporce hospitalizací v porovnání s USA i Evropským průměrem vysoká, lze tedy předpokládat značnou podhlášenost případů u nás. Odhad zátěže onemocnění zůstává vždy do značné míry spekulativním, protože pouze malá část pacientů vyhledává lékařskou péči, a to především ti, jež vykazují závažnější známky onemocnění. Diagnostika je navíc komplikovaná obtížným odlišením shigel od biochemicky inaktivních kmenů *E. coli*, a také skutečností, že shigely jsou velmi náchylné k vysychání a ke změnám pH, k nimž dochází při nedodržení preanalytické fáze laboratorní diagnostiky (teplota, doba transportu, typ odběrového materiálu).

Specifická prevence očkováním proti shigelóze není v současnosti běžně dostupná a v Evropě není k dispozici žádná schválená vakcína. V Rusku uvádějí dostupnost vakcíny Shigellvak (firma Alergen). Heterogenní distribuce sérotypů shigel napříč zeměmi a potřeba multivalence zvyšuje složitost vývoje vakcíny. Nicméně ve vývoji a klinickém hodnocení fáze I-III je již celá řada kandidátních vakcín [56], využívajících buď inaktivované nebo živé atenuované formy *Shigella spp.* Příkladem jsou trivalentní inaktivované celobuněčné a teplem usmrcené multisérotypové shigelové vakcíny [57, 58]. Další výzkum se soustředí na tvorbu subjednotkových vakcín, obsahujících pouze specifické proteiny nebo povrchové polysacharidy bakterie. Ve vývoji jsou také konjugované vakcíny, které spojují polysacharidové antigeny shigel s různými proteiny za účelem zvýšení imunogenicity vakcíny, což je zvláště důležité u malých dětí. Za velice slibný je považován přístup využívající vektorové vakcíny a RNA vakcíny. Součástí klinických hodnocení kandidátních vakcín proti shigelóze jsou i různé cesty aplikace, jako je klasická intramuskulární, ale také orální nebo intranazální. Již mnoho klinických studií prokázalo humorální odpověď na kandidátní vakcíny. Nejčastější nežádoucí reakcí po očkování byla horečka a přechodný průjem. Nejdále ve vývoji je v současnosti čínská bivalentní konjugovaná vakcína ZF0901 firmy Beijing Zhifei Lvzhu Biopharmaceuticals, která obsahuje O-specifické polysacharidy purifikované a detoxikované z lipopolysacharidu *S. flexneri* 2a a *S. sonnei*, kovalentně vázané na tetanový toxoid [59]. V klinickém hodnocení fáze II a III tato vakcína prokázala bezpečnost a imunogenitu u kojenců od 3 měsíců věku a malých dětí do 5 let věku, po intramuskulární aplikaci dvou nebo tří dávek vakcíny ve schématu 0-30-60 dní [60]. O-antigen (OAg) bakteriálního lipopolysacharidu je klíčovým cílem pro vakcíny proti shigelóze, protože po přirozené infekci

indukuje sérotypově specifické ochranné protilátky. Podobně slibné výsledky prokázala čtyřvalentní vakcína altSonflex1-2-3 (firma GSK), obsahující OAg, která v jedné dávce vyvolala silnou imunitní odpověď vůči všem 4 sérotypům shigel u dospělých Evropanů ve věku 18–50 let, s nejsilnější odpovědí proti *S. sonnei* a *S. flexneri* 2a, které jsou celosvětově nejrozšířenějšími sérotypy [61]. Ukazuje se, že vývoj vakcín je pro prevenci shigelózy nezbytný [62]. Světová zdravotnická organizace (WHO) zařadila shigelu jako prioritní patogen pro vývoj nových vakcín. Cílem je vyvinout bezpečnou, účinnou a cenově dostupnou vakcínu ke snížení úmrtnosti a nemocnosti shigelózou zejména u dětí mladších 5 let věku, preferenčně v zemích s nízkými a středními příjmy.

ZÁVĚR

Shigelóza je globálně rozšířeným infekčním onemocněním. Plasticita genomu, včetně schopnosti integrovat geny antimikrobiální rezistence, spolu s výjimečně nízkou infekční dávkou činí z kmenů *Shigella spp.* úspěšné patogeny. Zejména v rozvojových zemích, u imunokompromitovaných jedinců a v rámci rizikových populačních skupin, jako jsou malé děti a muži mající sex s muži, je onemocnění trvalou hrozbou pro veřejné zdraví. Nadnárodní a mezikontinentální šíření multirezistentních kmenů shigel je podpořeno trvale narůstajícím cestovním ruchem a také volnými sexuálními aktivitami. Specifická prevence očkováním dostupná v současné chvíli není, nicméně vývoj vakcín je již ve fázi klinického výzkumu. K celkovému snížení prevalence shigelózy je nutná pečlivá anamnéza včetně cestovní, racionální volba eventuální antibiotické terapie na základě údajů o citlivosti daného izolátu, včasné trasování a případná izolace nebo léčba pozitivních kontaktů. Lidé jsou jediným významným zdrojem shigelózy, přestože ojedinělé případy přenosu onemocnění od primátů při úzkém kontaktu s lidmi byly již hlášeny. V oblasti prevence je stěžejní dodržování základních pravidel hygieny, a to především v kolektivech: důsledné mytí rukou, dezinfekce a vyloučení nemocných osob z kolektivu.

V České republice je shigelóza spíše méně zastoupeným gastrointestinálním onemocněním, přičemž 40 % případů tvoří importované nákazy. Důraz by proto měl být kladen především na zdravotní edukaci osob, poučení o rizicích před vycestováním do zahraničí a zvládnutí správných hygienických návyků včetně návyků při práci s potravinami. Ze systému ISIN v tuto chvíli není možné zjistit sexuální orientaci ani praktiky, proto nedokážeme shrnout, nakolik naše případy souvisejí s aktivitami MSM. Je vhodné zvážit, zda a jakou formou by měla být tato data sbírána. Pro úspěšnou izolaci shigel z klinických vzorků je nutné rychlé zahájení kultivace. **Izolované suspektní kmeny je povinné zaslat do NRL pro E. coli a shigely (SZÚ Praha) ke confirmaci.**

Celogenomovou sekvenací a zjištění spektra antimikrobiální rezistence je vhodné provádět u všech zajištěných izolátů.

LITERATURA

- Centers for disease control and prevention. ed. Garcia-Williams A, Vanden Esschert K, Logan N. Shigellosis. In: CDC Yellow Book 2024. [cit. 2024-03-12]. Dostupné na wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/shigellosis.
- Aslam A, Hashmi MF, Okafor CN. Shigellosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cit. 2024-04-16] Dostupné na [www: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482337/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482337/).
- Brunner K, Samassa F, Sansonetti PJ, et al. Shigella-mediated immunosuppression in the human gut: subversion extends from innate to adaptive immune responses. *Hum Vaccin Immunother.*, 2019;15(6):1317–1325.
- Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, et al. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology*, 2nd Edition, Vol. 2 (The Proteobacteria), part C (The Alpha-, Beta-, Delta-, and Epsilonproteobacteria), 2005: Springer, New York.
- Shiga K. Ueberden dysenteriebacillus (bacillus dysenteriae). *Zentralblatt fur Bacteriologie*, 1898;24:913–915.
- Tesh VL. Induction of apoptosis by Shiga toxins. *Future Microbiol.*, 2010;5(3):431–453.
- Chantemesse A, Widal F. Sur les microbes de la dysenteriae épidémique. *Bull Acad Med Paris*, 1888;19:522–529.
- Zuo G, Xu Z, Hao B. Shigella strains are not clones of *Escherichia coli* but sister species in the genus *Escherichia*. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2013;11(1):61–65.
- Polanecký V, Göpfertová D. *Manuál praktické epidemiologie*. 2015, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví.
- Kennedy FM, Astbury J, Needham JR, et al. Shigellosis due to occupational contact with non-human primates. *Epidemiol Infect.*, 1993;110(2):247–251.
- Nizeyi JB, Innocent RB, Erume J, et al. Campylobacteriosis, salmonellosis, and shigellosis in free-ranging human-habituated mountain gorillas of Uganda. *J Wildl Dis.*, 2001;37(2):239–244.
- Lemen R, Lemen S, Morrish R, et al. Marasmus and shigellosis in two infant gorillas. *J Med Primatol.*, 1974;3(6):365–369.
- Banish LD, Sims R, Sack D, et al. Prevalence of shigellosis and other enteric pathogens in a zoologic collection of primates. *J Am Vet Med Assoc.*, 1993;203(1):126–132.
- Bradford C, Blossom J, Reiten K, et al. Multispecies *Shigella Flexneri* outbreak in a zoological collection coinciding with a cluster in the local human population. *J Zoo Wildl Med.*, 2024;54(4):837–844.
- Lederer I, Much P, Allerberger F, et al. Outbreak of shigellosis in the Vienna Zoo affecting human and non-human primates. *Int J Infect Dis.*, 2005;9(5):290–291.
- Zhu Z, Shi Y, Zhou X, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone and/or cephalosporin resistance in *Shigella sonnei* isolates from yaks. *BMC Vet Res.*, 2018;14(1):177.
- Maurelli AT, Routh PR, Dillman RC, et al. *Shigella* infection as observed in the experimentally inoculated domestic pig, *Sus scrofa domestica*. *Microb Pathog.*, 1998;25(4):189–196.
- Ramatla TA, Mphuthi N, Ramaili T, et al. Molecular detection of zoonotic pathogens causing gastroenteritis in humans: *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* and *Escherichia coli* isolated from *Rattus* species inhabiting chicken farms in North West Province, South Africa. *J S Afr Vet Assoc.*, 2022;93(2):63–69.
- Onyango DM, Wandili S, Kakai R, et al. Isolation of *Salmonella* and *Shigella* from fish harvested from the Winam Gulf of Lake Victoria, Kenya. *J Infect Dev Ctries.*, 2009;3(2):99–104.
- Veterinaria Digital S. A. *Avian shigelosis*. 2021 [cit. 2024-05-02] Dostupné na [www: https://www.veterinariadigital.com/en/post_blog/avian-shigelosis/](https://www.veterinariadigital.com/en/post_blog/avian-shigelosis/).
- Gonzalez JP, Prugnolle F, Leroy E. Men, primates, and germs: an ongoing affair. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 2013;365:337–353.
- Bonnet E, Sicard J. De la dysenterie epidemique dans la Bible. *Bull Acad Med.*, 1920;74:166–169.

23. Davison WC. A bacteriological and clinical consideration of bacillary dysentery in adults and children. *Medicine*, 1922;1:389.
24. Driver GR. The Plague of the Philistines (1 Samuel v, 6–vi, 16). *Journal of the Royal Asiatic Society*, 1950;82(1–2):50–52.
25. Lampel KA, Formal SB, Maurelli AT. A Brief History of Shigella. *EcoSal Plus*, 2018;8(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2017.
26. Gear HS. Hygiene Aspects of the El Alamein Victory. *Br Med J*, 1944;1(4341):383–387.
27. Šerý V, Kazmar A, Radkovský J. *Epidemiologie*. 1967: Státní zdravotnické nakladatelství.
28. Jarošová L, Tišliar P. *Doba (před)covidová: Epidemie v minulosti a současnosti*. Materiály a statě. Bratislava: Muzeológia a kultúrne dedičstvo, 2021, 273 s.
29. DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, et al. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis*. 1989;159(6):1126–1128.
30. Parisot M, Jolivet A, Boukhari R, et al. Shigellosis and Pregnancy in French Guiana: Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Trop Med Hyg.*, 2016;95(1):26–30.
31. Ileninová Z, Klimešová P, Schlosserová S, et al. Laboratorní diagnostika Shiga toxin-produkujících *E. coli* v Národní referenční laboratoři pro *E. coli* a shigely a metodická doporučení pro klinické laboratoře. *Zprávy CEM*, 2022;31(1):15–22.
32. Bensted H. Dysentery bacilli – Shigella; a brief historical review. *Can J Microbiol.*, 1956;2(3):163–174.
33. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al. Shigellosis. *Lancet*, 2018;391(10122):801–812.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. *Shigellosis*. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: ECDC; 2022.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. *Outbreak of Shigella sonnei in the EU/EEA, the United Kingdom, and the United States among travellers returning from Cape Verde – 17 February 2023*. ECDC: Stockholm; 2023.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. *Shigellosis*. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
37. Chandani Y, Ghosh V, Suresh V, et al. An outbreak of shigellosis in European travellers returning from Cape Verde. *New Microbes*. 2023;52:101091.
38. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerg Infect Dis.*, 2011;17(1):7–15.
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–638.
40. Zhao ZY, Chen Q, Zhao B, et al. Relative transmissibility of shigellosis among male and female individuals: a modeling study in Hubei Province, China. *Infect Dis Poverty*, 2020;9(1):39.
41. Charles H, McCall H, Mason A, et al. Spotlight on drug-resistant Shigella: raising awareness within general practice. *Br J Gen Pract.*, 2023;73(729):187–188.
42. World Organisation for Animal Health. *Terrestrial Animal Health Code* [online], 2024. [cit. 2024-08-13]. Dostupné na [www: https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/](https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/)
43. Warren BR, Parish ME, Schneider KR. Shigella as a foodborne pathogen and current methods for detection in food. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 2006;46(7):551–567.
44. Zheng Y, Hao X, Lin X, et al. Bacterial diversity in the feces of dogs with CPV infection. *Microb Pathog.*, 2018;121:70–76.
45. Pimenta J, Pinto AR, Saavedra MJ, et al. Equine Gram-Negative Oral Microbiota: An Antimicrobial Resistances Watcher? *Antibiotics* (Basel), 2023;12(4):792.
46. Arata AA, Vaughn JB, Newell KW, et al. Salmonella and Shigella infections in bats in selected areas of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.*, 1968;17(1):92–95.
47. Ferreira Junior RS, Siqueira AK, Campagner MV, et al. Comparison of wildlife and captivity rattlesnakes (*Crotalus durissus terrificus*) microbiota. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2009;29:999–1003.
48. Joh RI, Hoekstra RM, Barzilay EJ, et al. Dynamics of shigellosis epidemics: estimating individual-level transmission and reporting rates from national epidemiologic data sets. *Am J Epidemiol.*, 2013;178(8):1319–1326.
49. Hines JZ, Jagger MA, Jeanne TL, et al. Heavy precipitation as a risk factor for shigellosis among homeless persons during an outbreak – Oregon, 2015–2016. *J Infect.*, 2018;76(3):280–285.
50. Song YJ, Cheong HK, Ki M, et al. The Epidemiological Influence of Climatic Factors on Shigellosis Incidence Rates in Korea. *Int J Environ Res Public Health*, 2018;15(10):2209.
51. Colvin RB, Chang A, Farris AB, et al. *Diagnostic Pathology: Kidney Diseases: A volume in Diagnostic Pathology*. In: Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. 2015; Elsevier. 1083 s.
52. Shane AL, Tucker NA, Crump JA, et al. Sharing Shigella: risk factors for a multicommunity outbreak of shigellosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(6):601–603.
53. McCrickard LS, Crim SM, Kim S, et al. Disparities in severe shigellosis among adults – Foodborne diseases active surveillance network, 2002–2014. *BMC Public Health.*, 2018;18(1):221.
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Shigellosis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2014. Stockholm: ECDC; 2015
55. World Health Organisation. Extensively drug-resistant Shigella sonnei infections – Europe. *Disease outbreak news*, 2022. [cit. 2024-04-12] Dostupné na [www: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/extensively-drug-resistant-shigella-sonnei-infections---europe](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/extensively-drug-resistant-shigella-sonnei-infections---europe).
56. Ranjbar R, Farahani A. Shigella: Antibiotic-Resistance Mechanisms And New Horizons For Treatment. *Infect Drug Resist*, 2019;12:3137–3167.
57. Kaminski RW, Wu M, Turbyfill KR, et al. Development and pre-clinical evaluation of a trivalent, formalin-inactivated Shigella whole-cell vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(3):366–382.
58. Nag D, Sinha R, Mitra S, et al. Heat killed multi-serotype Shigella immunogens induced humoral immunity and protection against heterologous challenge in rabbit model. *Immunobiology*, 2015;220(11):1275–1283.
59. World Health Organisation. Immunization, Vaccines and Biologicals. Shigella. 2022; [cit. 2024-05-02] Dostupné na [www: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/shigella](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/shigella).
60. Mo Y, Fang W, Li H, et al. Safety and Immunogenicity of a Shigella Bivalent Conjugate Vaccine (ZF0901) in 3-Month- to 5-Year-Old Children in China. *Vaccines* (Basel), 2021;10(1):33.
61. Leroux-Roels I, Maes C, Mancini F, et al. Safety and immunogenicity of a 4-component GMMA-based Shigella vaccine in healthy European adults: Stage 1 of a randomized, controlled phase I/II clinical trial. *J Infect Dis.*, 2024;:jiae273.
62. Camacho AI, Irache JM, de Souza J, et al. Nanoparticle-based vaccine for mucosal protection against Shigella flexneri in mice. *Vaccine*, 2013;31(32):3288–3294.

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali lékařům primární péče za nahlášení dat o případech infekčních nemocí orgánům ochrany veřejného zdraví, všem kolegům z krajských hygienických stanic, kteří zadávají data do systému a MVDr. Zuzaně Ileninové, Ph.D., za odborné konzultace.

Do redakce došlo dne 14. 8. 2024.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Michaela Špačková, Ph.D.
 Oddělení epidemiologie infekčních nemocí CEM
 Státní zdravotní ústav
 Šrobárova 49/48
 100 00 Praha 10
 e-mail: michaela.spackova@szu.cz

Sledování dynamiky tvorby protilátek proti viru SARS-CoV-2 po aplikaci mRNA vakcíny BNT162b2

Malý M.¹, Fialová A.^{1,2}, Zákoucká H.¹, Němeček V.¹, Orlíková H.^{1,2}, Kynčl J.^{1,2}, Limberková R.¹

¹Státní zdravotní ústav, Praha

^{2,3} Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Cíl: Observační studie sledující dynamiku tvorby protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 u osob očkovanych dvěma dávkami mRNA vakcíny Pfizer-BioNTech BNT162b2 (Comirnaty) byla provedena v období let 2021–2022 u skupiny dobrovolníků bez známek předcházející nákazy SARS-CoV-2 a u skupiny s anamnézou přirozené infekce covidem-19. Hlavním cílem bylo monitorovat hladiny protilátek až do 12 měsíců po druhé dávce a zjistit podíl očkovanych, u kterých došlo k sérokonverzi. Studie také hodnotila případy selhání vakcíny v rámci třinácti měsíců po očkování.

Metodika: Před zahájením očkování byly u účastníků studie provedeny laboratorní testy na protilátky IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 a shromážděna anamnestická data týkající se onemocnění covidem-19. Na základě negativních výsledků byla vytvořena kohorta imunologicky naivních osob, které byly následně očkovány dvěma dávkami vakcíny BNT162b2 (Comirnaty). Vzorky venózní krve byly odebírány v šesti časových bodech: před první dávkou, dva až tři týdny po první dávce, měsíc po druhé dávce, tři až čtyři měsíce po druhé dávce, půl roku a jeden rok po druhé dávce. Doplňkovou kohortu tvořili dobrovolníci s pozitivním nálezem protilátek nebo potvrzeným onemocněním covidem-19. U části z nich byla rovněž sledována dynamika vývoje protilátek po očkování. Účastníci měsíčně vyplňovali dotazníky o symptomech respiračních infekcí, zaměřené na detekci selhání vakcíny.

Výsledky: Studie zahrnuje 166 účastníků, kteří před očkováním neměli protilátky proti S proteinu SARS-CoV-2. Medián věku byl 52 let, převažovaly ženy (71,1 %). Po první a druhé dávce vakcíny hladiny protilátek vykázaly významný vzestup, poté následoval postupný pokles. U všech účastníků, kromě jednoho imunosuprimovaného, proběhla sérokonverze. Podíl selhání vakcíny proti onemocnění covidem-19 do 12 měsíců byl 13,3 %.

Druhá kohorta zahrnuje 60 účastníků s předchozí infekcí SARS-CoV-2. Po očkování došlo u této skupiny k výraznému nárůstu hladin protilátek, který byl vyšší než u osob bez předchozí infekce. Druhá dávka u těchto osob již nezvýšila hladiny protilátek statisticky významně.

Závěry: Studie potvrdila, že očkování mRNA vakcínou BNT162b2 vyvolává silnou protilátkovou odpověď, s většinou sérokonverzí již po první dávce. Starší osoby vykazovaly nižší protilátkovou odpověď, což zdůrazňuje význam posilujících dávek.

U osob s prožitou infekcí SARS-CoV-2 byly po první dávce vakcíny protilátky výrazně vyšší než u naivních jedinců. Výsledky přispívají k porozumění dynamiky protilátkové odpovědi a naznačují potřebu dalšího výzkumu zaměřeného na optimalizaci očkovacích schémat.

KLÍČOVÁ SLOVA

protilátky IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 – mRNA vakcína BNT162b2 – covid-19 – sérokonverze

ABSTRACT

Malý M., Fialová A., Zákoucká H., Němeček V., Orlíková H., Kynčl J., Limberková R.: Tracking the dynamics of antibody production against the SARS-CoV-2 virus after two doses of the mRNA vaccine BNT162b2

Objective: An observational study was conducted from 2021 to 2022 to track the dynamics of the production of IgG antibody against the SARS-CoV-2 S protein in individuals vaccinated with two doses of the Pfizer-BioNTech mRNA vaccine BNT162b2 (Comirnaty). The study included a group of volunteers without any previous signs of SARS-CoV-2 infection as well as a group with a history of natural COVID-19 infection. The primary objective was to monitor antibody levels up to 12 months after the second dose and determine the proportion of vaccinated individuals who underwent seroconversion. The study also evaluated cases of vaccine failure within 13 months post-vaccination.

Methods: Before the vaccination began, participants had laboratory tests for IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein, and their medical history related to COVID-19 was taken. Based on negative test results, a cohort of immunologically naïve individuals was formed and subsequently vaccinated with two doses of BNT162b2 (Comirnaty). Venous blood samples were collected at six time points: before the first dose, 2–3 weeks after the first dose, one month after the second dose, 3–4 months after the second dose, 6 months after the second dose, and 12 months after the second dose. A supplementary cohort included volunteers with positive antibody findings or confirmed COVID-19 infection. In some of these individuals, the dynamics of post-vaccination antibody response was also monitored. Participants filled out monthly questionnaires about respiratory infection symptoms to detect vaccine failure.

Results: The study included 166 participants who did not have SARS-CoV-2 S protein antibodies prior to vaccination. The median age was 52 years, with a higher proportion of women (71.1%). After the first and second doses of the vaccine, antibody levels showed a significant increase, followed by a gradual decline over 12 months. Seroconversion occurred in all participants except for one immunosuppressed individual. The vaccine failure rate against COVID-19 within 12 months was 13.3%.

The second cohort included 60 participants with prior SARS-CoV-2 infection. In this group, post-vaccination antibody levels increased significantly, more than in individuals without prior infection. The second dose did not result in further statistically significant increase in antibody levels for this cohort.

Conclusions: The study confirmed that the BNT162b2 mRNA vaccine induces a strong antibody response, with the majority of participants experiencing seroconversion after the first dose. Older individuals exhibited a lower antibody response, highlighting the importance of booster doses.

In individuals with prior SARS-CoV-2 infection, antibody levels were significantly higher after the first vaccine dose than in naïve individuals. These findings add to understanding antibody response dynamics and suggest the need for further research focused on optimizing vaccination schedules.

KEYWORDS

IgG antibodies against SARS-CoV-2 S protein – mRNA vaccine BNT162b2 – COVID-19 – seroconversion

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 44–52
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139686>

ÚVOD

Onemocnění covidem-19 (Coronavirus Disease 2019) způsobené virem SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) je nadále považováno za globální i individuální zdravotní hrozbu. Podle současného vědeckého poznání nastala introdukce viru z přirozeného zvířecího hostitele do lidské populace v roce 2019 a první humánní případy byly hlášeny v prosinci 2019 v čínském městě Wuhan.

Velmi rychle došlo k rozšíření původce do dalších zemí a na všechny trvale obydlené světadíly. Vyústěním byla pandemie infekce, vyhlášená WHO 11. 3. 2020, která trvala do začátku roku 2023. Do konce roku 2021 bylo v ČR zaznamenáno více než 2,5 milionů případů a 36 000 úmrtí [1, 2], celosvětově se pak odhaduje více než 287 milionů případů a 14 830 000 nadměrných úmrtí v souvislosti s onemocněním covidem-19 [3]. Rychlé šíření v populaci umožňuje kapénkový přenos a masivní přítomnost hlavního receptoru nutného pro vstup viru do buňky (ACE2, angiotenzin konvertující enzym 2) na povrchu buněk sliznice dýchacích cest.

Zásadním problémem je vysoká přenosnost infekce (5 % u blízkých kontaktů, 0,9 % ve zdravotnických zařízeních) [4], výrazná nemocnost v dosud naivní populaci, významné riziko pro ošetřující personál [5] a potvrzený výskyt závažných postinfekčních následků jak u dospělých pacientů se základními komorbiditami (např. diabetes, imunoprese, kardiovaskulární onemocnění), tak i u malých dětí, u kterých se může rozvinout multisystémový zánětlivý syndrom (MIS-C) [6].

Od počátku pandemie byla jak diagnostice, tak i prevenci a léčbě, věnována intenzivní pozornost zdravotnické i vědecké komunity. Velmi rychle byla vypracována doporučení preventivních opatření, která účinně brání mezilidskému přenosu. Bohužel se v celém světě

i v České republice ukázalo, že v této oblasti je kritickým limitem zejména v dlouhodobé funkčnosti nutný podíl lidské spolupráce. Prakticky ihned byly zavedeny protokoly přímého průkazu viru metodou PCR (polymerázové řetězové reakce) a vzápětí se jejich komerční verze staly poměrně dobře dostupné. Následovaly další metody přímého průkazu a již během 1. čtvrtletí roku 2020 se detekce imunitní odpovědi na probíhající a proběhlou infekci přesunula z experimentální roviny do formátu komerčních, dobře validovaných a standardizovaných testů. Imunitní odpověď lze zkoumat prostřednictvím protilátek nebo buněčné imunity. Vzhledem k dosud neexistujícímu kauzálnímu léku (v době začátku pandemie) a kritické morbiditě a mortalitě byl ihned zahájen výzkum možnosti očkování jako primární prevence. Výzkum využívající předchozí zkušenosti s konstrukcí vakcín i zkušenosti z infekcí jinými druhy koronavirů (SARS, MERS, zvířecí onemocnění) vedl k urychlenému vytvoření a emergentnímu schválení očkovacích látek včetně mRNA vakcín. Je odhadováno, že očkování v období od prosince 2020 do března 2023 zabránilo v Evropském regionu WHO celkem 1,6 milionu úmrtí [7].

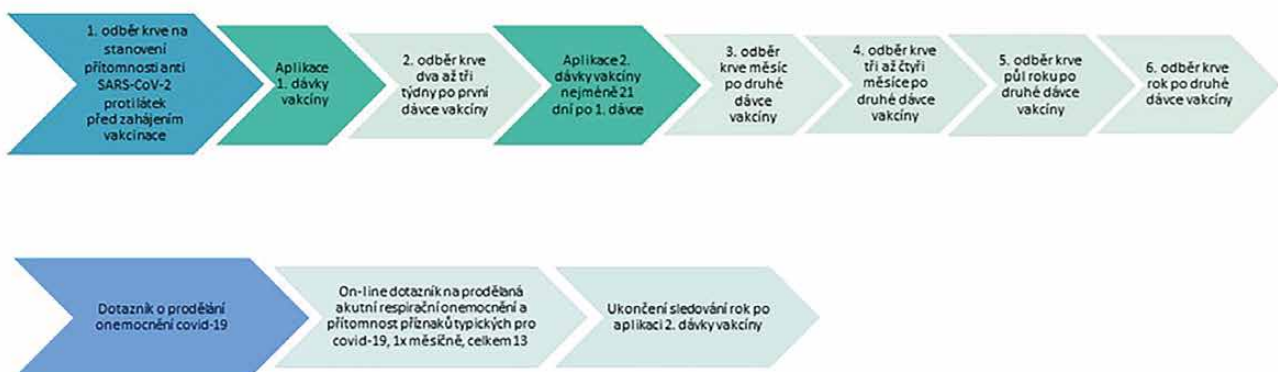
V návaznosti na tyto snahy jsme zorganizovali neintervenční peregistrační kohortovou observační studii zaměřenou na sledování dynamiky tvorby protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 u probandů vakcinovaných dvěma dávkami mRNA vakcíny Pfizer-BioNTech BNT162b2 (Comirnaty), kteří neměli či měli přirozenou infekci v anamnéze. Podle prvotní klinické studie účinnost vakcíny proti onemocnění covidem-19 byla 91,3 % po dobu 6 měsíců sledování u účastníků bez známek předchozího onemocnění. Účinnost vakcíny byla v rozmezí 86 až 100 % u populací vymezených různým věkem, pohlavím, rasou, etnickou skupinou a rizikovými faktory pro vznik onemocnění [8].

Primárním cílem studie bylo sledování dynamiky hladin protilátek po aplikaci dávek vakcíny až do 12 měsíců po aplikaci 2. dávky a stanovení podílu očkovanych, u kterých proběhla sérokonverze do měsíce po aplikaci 2. dávky vakcíny dle schváleného aplikačního schématu. Dále byl zjišťován podíl očkovanych, kteří onemocněli covidem-19 do třinácti měsíců od aplikace 2. dávky vakcíny a došlo u nich tedy k selhání vakcíny.

METODIKA

Vstup do studie předpokládal laboratorní vyšetření protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 před zahájením očkování. Současně s odběrem byla zjišťována anamnestická data o prožití covidu-19, PCR vyšetření, a o výskytu příznaků, které by mohly být indikátorem proběhlé infekce SARS-CoV-2. Na podkladě negativního výsledku vyšetření protilátek a negativní anamnézy byl vytvořen soubor pro sledování dynamiky tvorby protilátek po očkování u imunologicky naivních osob. Tuto kohortu tvořili dobrovolníci, převážně zaměstnanci Státního zdravotního ústavu (SZÚ). V průběhu studie proběhla v očkovacím centru SZÚ vakcinace dvěma dávkami registrované vakcíny mRNA BNT162b2 (Comirnaty). Většina účastníků byla, na základě celosvětově nepříznivého epidemického vývoje, v průběhu studie očkována i třetí dávkou vakcíny. Vakcinace třetí dávkou nebyla v plánu studie a byla provedena individuálně na vlastní žádost účastníků.

Podle protokolu studie byly v průběhu let 2021–2022 odebírány vzorky venózní krve před první dávkou vakcíny (1. odběr), dva až tři týdny po první dávce (2. odběr, nebyl podmínkou účasti ve studii), měsíc po druhé dávce (3. odběr) a tři až čtyři měsíce po druhé dávce (4. odběr), dále půl roku a jeden rok po druhé dávce vakcíny (5. a 6. odběr). Schéma průběhu je znázorněno na obrázku 1.



Obr. 1. Schéma aplikace vakcín, odběrů krve na stanovení protilátek proti S proteinu SARS-CoV-2 a dotazníků o prodělaném respiračním onemocnění

Figure 1. Schematic of the application of vaccines, blood sampling for the determination of antibodies against the S protein of SARS-CoV-2 and questionnaires about the respiratory disease experienced

Doplňkovou kohortu osob po infekci tvořili dobrovolníci s pozitivním nálezem protilátek proti S proteinu SARS-CoV-2 v 1. odběru či s laboratorně, klinicky nebo epidemiologicky potvrzeným onemocněním covidem-19 v průběhu roku 2020. Část tohoto souboru byla posléze očkována a u ní byla rovněž sledována dynamika vývoje protilátek.

Účastníci studie vyplňovali měsíčně elektronicky dotazníky s hlášením symptomů respiračních infekcí se zaměřením na průkaz covidu-19 signalizující selhání vakcíny (viz obr. 1). Laboratorně potvrzené onemocnění covidem-19 bylo verifikováno z údajů nahlášených do ISIN (Informační systém infekčních nemocí).

Studie byla schválena Etickou komisí Státního zdravotního ústavu. Všichni účastníci vyjádřili souhlas s účastí ve studii.

Metody stanovení protilátek

Kvantitativní stanovení protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v séru bylo prováděno testem SARS-CoV-2 IgG II Quant, Architect, Abbott v přístroji Architect i1000 dle návodu výrobce. Výsledek stanovení je vyjadřován v arbitrárních jednotkách AU/ml. Hodnoty nižší než 50 AU/ml jsou podle instrukcí výrobce interpretovány jako negativní, hodnoty 50 AU/ml a vyšší jako pozitivní. Měrný rozsah vyšetření je do 40 000 AU na ml, vzorky s hodnotou větší než 40 000 AU/ml je třeba znovu vyšetřit po naředění dvakrát, případně ojedinele i čtyřikrát pro získání hodnoty v měrném rozsahu. V těchto případech je výsledkem zjištěná hodnota vynásobená faktorem ředění. Každý běh testu obsahoval vyšetření pozitivních a negativních kontrol. Validita výsledků je určena výrobcem testu.

Statistické metody

Spojité veličiny jsou charakterizovány pomocí mediánů a geometrických průměrů. Kategoriální veličiny jsou prezentovány pomocí absolutních četností a procent.

Statistická analýza porovnávací hladiny protilátek v čase a mezi různými podskupinami byla provedena pomocí lineárního modelu s náhodnými efekty. Vzhledem k tomu, že rozdělení hladin protilátek je asymetrické, byl výpočet aplikován na logaritmovaná data a u grafů bylo použito logaritmické měřítko. Vývoj hladin protilátek mezi skupinami je zobrazen ve formě krabicového grafu [9], kde příčka uvnitř boxu znázorňuje medián v jednotlivých skupinách, a body znázorňují odlehlá pozorování. Pro meziskupinové porovnání byl dále použit Mannův-Whitneyův neparametrický test. Pro hodnocení výsledků statistických testů byla zvolena hladina významnosti 0,05. Zpracování dat a statistické hodnocení bylo provedeno prostřednictvím statistického software Stata, verze 14.2 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA) a SPSS, verze 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

VÝSLEDKY

Do studie hodnocení protilátek po očkování bylo přijato 166 dobrovolníků, kteří při vstupu do studie před první dávkou očkování (1. odběr) neměli protilát-

Tabulka 1. Popisné charakteristiky základního souboru imunologicky naivních účastníků studie (n = 166)

Table 1. Descriptive characteristics of immunologically naïve study participants (n = 166)

Demografické charakteristiky	n (%)
Věk (roky)	
Méně než 41	32 (19,3)
41–50	46 (27,7)
51–60	49 (29,5)
Více než 60	39 (23,5)
Pohlaví	
Muži	48 (28,9)
Ženy	118 (71,1)

n – počet osob

n – number of persons

Tabulka 2. Charakteristiky hodnot protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v jednotlivých odběrech (n = 140–166)

Table 2. Characteristics of IgG antibody levels against the SARS-CoV-2 S protein in individual samples (n = 140–166)

IgG (AU/ml)	1. odběr	2. odběr	3. odběr	4. odběr	5. odběr	6. odběr
n	166	150	166	150	156	140
Průměr	1,9	866,6	12 675,2	3 418,7	1311,7	33 216,1
Geometrický průměr	-	512,5	9 862,6	2 623,1	982,3	19 290,4
Medián	0,0	537,0	10 230,5	2 860,7	1063,5	18 943,4
95% percentil	12,5	3 080,4	30 754,6	9 240,5	3414,4	129 699,8
Min–max	0,0–34,3	0,0–4 124,5	11,8–48 050	21,2–14 144,4	6,4–10133,4	467,9–160 000
Pozitivní (%)	0,0	98,7	99,4	99,4	99,4	100,0

n – počet osob se zjištěnými údaji v daném odběru

n – number of persons with ascertained data in the given sample

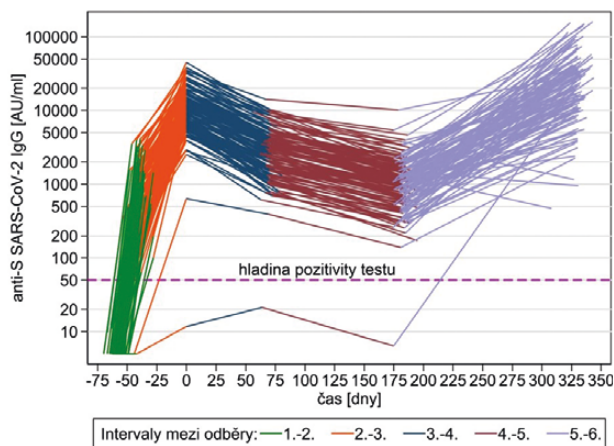
ky proti S proteinu SARS-CoV-2 a neprodělali onemocnění covid-19. Ve studii bylo 48 (28,9 %) mužů a 118 (71,1 %) žen (tabulka 1). Věk účastníků se pohyboval od 22 do 84 let, medián byl celkově 52 let, u mužů 48 a u žen 53 let.

První odběr krve byl proveden před očkováním, druhý odběr byl v rozmezí 11 až 24 dnů po první dávce vakcíny (medián odstavu 15 dní). Druhá dávka vakcíny byla podána v odstavu 20 až 29 dní po první dávce. Většině dobrovolníků (120 osob, 72,3 %) byla druhá dávka podána po 21 dnech po první dávce. Interval mezi druhým odběrem a druhou dávkou očkování byl v rozpětí 0 až 14 dnů (medián 6 dní). Třetí odběr následoval po druhé dávce očkování v rozmezí 28 až 52 dnů (medián 35 dní). Čtvrtý kontrolní odběr byl proveden v rozmezí 92 až 121 dnů po druhé dávce vakcíny (medián 106 dní). Medián odstavu 5. a 6. odběru od podání druhé dávky vakcíny byl 218 a 365 dní. První a třetí odběr krve podstoupili všichni účastníci studie, druhý a čtvrtý odběr 150 účastníků. Pátý odběr byl proveden u 156 účastníků, šestý odběr u 140 účastníků.

V průběhu studie byla na základě celosvětově nepříznivého epidemického vývoje doporučena očkováním osobám aplikace třetí (posilující) dávky vakcíny, při plánování studie tato možnost nebyla známa. Toto očkování individuálně podstoupilo v době mezi 5. a 6. odběrem 127 účastníků studie, u nichž je k dispozici 6. odběr. Jejich protilátková odpověď a celkové vyhodnocení 6. odběru byly touto skutečností ovlivněny.

Charakteristiky rozložení hodnot protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v rámci jednotlivých odběrů jsou uvedeny v tabulce 2. Vývoj protilátek v čase v celém souboru vykazuje statisticky významný vzestup mezi prvním a druhým odběrem ($p < 0,001$) i mezi druhým a třetím odběrem ($p < 0,001$), statisticky významný pokles mezi třetím a čtvrtým odběrem ($p < 0,001$) a mezi čtvrtým a pátým odběrem ($p < 0,001$). Mezi pátým a šestým odběrem došlo v důsledku očkování třetí dávkou ke statisticky významnému vzestupu hladin protilátek ($p < 0,001$).

V intervalu 21 dní po aplikaci 1. dávky vakcíny proběhla sérokonverze u 98,7 % ze 150 účastníků (viz tabulka 2), u nichž je k dispozici 2. odběr, dva účastníci měli ve druhém odběru nulovou hodnotu hladiny protilátek. Do 28 dní po aplikaci 2. dávky vakcíny dle schváleného aplikačního schématu proběhla sérokonverze u 99,4 % účastníků, tj. u všech s výjimkou jednoho účastníka, který je imunosuprimovaný, s transplantací ledviny v anamnéze. V čase 3, 6 a 12 měsíců po aplikaci 2. dávky vakcíny byly na základě výsledků ze 4., 5. a 6. odběru detekovatelné anti SARS-CoV-2 protilátky u všech účastníků, přičemž u zmíněného jednoho

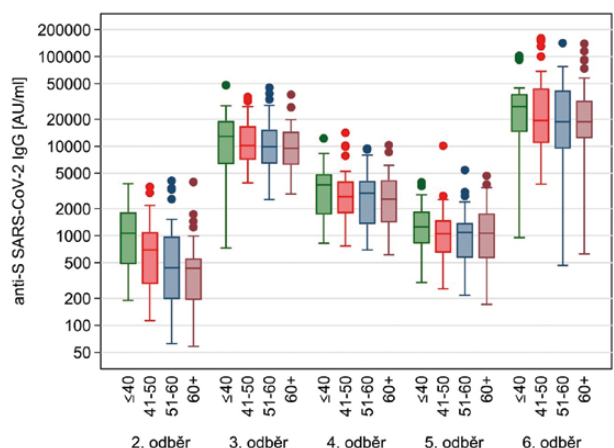


Obr. 2. Dynamika vývoje protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v závislosti na čase

Figure 2. Dynamics of IgG antibodies against the S protein of SARS-CoV-2

Poznámka: Čas 0 je čas třetího odběru krve pro stanovení protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2, který proběhl jeden měsíc po 2. dávce očkování.

Note: Time 0 is the time of the third blood collection for the determination of IgG antibodies against the S protein of SARS-CoV-2, which took place one month after the 2nd dose of vaccination.



Obr. 3. Rozdělení protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v séru v jednotlivých odběrech podle věku u účastníků, u nichž proběhla sérokonverze po první dávce vakcíny

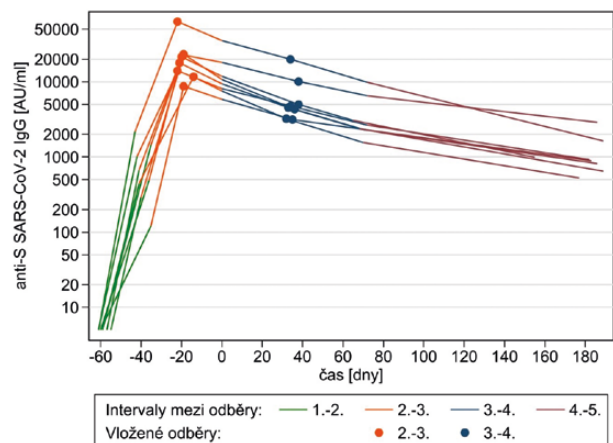
Figure 3. Distribution of serum IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein in samples by age of participants who seroconverted after the first dose of vaccine

účastníka byly při 4. a 5. odběru zjištěny hodnoty nižší než 50 AU/ml, tedy negativní, a sérokonverze u něj byla prokázána až v 6. odběru, po aplikaci 3. dávky.

Graf na obrázku 2 znázorňuje individuální časové průběhy hladin protilátek. Z důvodu přehlednosti je uspořádán tak, že všechny průběhy jsou ukotveny k času 3. odběru (označen jako čas 0), který byl proveden měsíc po druhé dávce a který je klíčový pro posouzení dosažených hladin protilátek po úplném očkování dvěma dávkami, a ostatní odběry jsou časově vztaženy k tomuto času.

Pro potřeby porovnání tvorby protilátek v závislosti na věku vakcinovaných byly stanoveny čtyři věkové skupiny do 40 let, 41 až 50 let, 51 až 60 let a nad 60 let. Vývoj hladin protilátek podle věku je zobrazen v krabicovém grafu na obrázku 3. Při 2. odběru se hladiny protilátek u věkových skupin lišily statisticky významně ($p < 0,001$), ve vyšších věkových kategoriích byly dosaženy nižší hladiny protilátek. Při 3. až 6. odběru byly rozdíly mezi věkovými skupinami malé a statisticky nevýznamné. Z důvodu přehlednosti nejsou v grafu na obrázku 3 zahrnuty údaje výše zmíněných dvou účastníků, u nichž neproběhla sérokonverze po 1. dávce vakcíny. Hladina protilátek ve třetím odběru, zásadním pro posouzení situace po úplném očkování, se lišila mezi muži a ženami ($p = 0,028$), medián hodnot u mužů byl 8 178,0 AU/ml a u žen 11 250,5 AU/ml. Statisticky významné rozdíly přetrvávaly i při 4. a 5. odběru.

U podskupiny 8 osob byly hladiny protilátek stanoveny častěji. Průběh nárůstu a následného poklesu IgG protilátek v závislosti na čase je znázorněn v grafu na obrázku 4, kde v čase 0 je opět znázorněna hodnota



Obr. 4. Vývoj protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v závislosti na čase u podskupiny 8 osob s častějšími odběry krve

Figure 4. Dynamics of IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein in a subgroup of 8 subjects with more frequent blood sampling

Poznámka: Čas 0 je čas třetího odběru krve pro stanovení protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2, který proběhl jeden měsíc po 2. dávce očkování.

Note: Time 0 is the time of the third blood collection for the determination of IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein, which took place one month after the 2nd dose of vaccine.

Tabulka 3. Sledování pacientů po vakcinaci prostřednictvím kontrolních dotazníků v jednotlivých měsících po aplikaci 2. dávky vakcíny
Table 3. Follow-up of vaccinated participants through control questionnaires by month after the second dose of vaccine

Měsíc po aplikaci 2. dávky vakcíny	Počet očkováných, kteří odpověděli na kontrolní dotazník	Počet očkováných udávajících respirační infekci	Podíl očkováných udávajících respirační infekci [%]	Počet očkováných s laboratorně potvrzeným covidem-19	Podíl očkováných s laboratorně potvrzeným covidem-19 [%]
1. měsíc	149	17	11,4	0	0,0
2. měsíc	153	10	6,5	0	0,0
3. měsíc	154	10	6,5	0	0,0
4. měsíc	150	14	9,3	0	0,0
5. měsíc	142	12	8,5	1	0,7
6. měsíc	144	14	9,7	0	0,0
7. měsíc	144	10	6,9	0	0,0
8. měsíc	142	22	15,5	1	0,7
9. měsíc	136	37	27,2	1	0,7
10. měsíc	133	27	20,3	5	3,8
11. měsíc	139	32	23,0	2	1,4
12. měsíc	137	47	34,3	12	8,8
13. měsíc	139	25	18,0	11	7,9

protilátek ve třetím odběru, tj. měsíc po druhé dávce. Vložené odběry jsou označeny body, jedná se o odběry 14 dní po druhé dávce (oranžové body) a 2 měsíce po druhé dávce (modré body). V porovnání s grafem na obrázku 2 je zde jasně patrné, že hladiny protilátek 14 dní po druhé dávce jsou výrazně vyšší než hladiny po 1 měsíci (přechod mezi oranžovou a modrou čarou). Mezi těmito dvěma odběry došlo již ke statisticky významnému poklesu hladin protilátek ($p = 0,014$). Dále je zřejmé, že pokles hladin protilátek v čase se postupně zpomaluje, probíhá v podstatě exponenciálně. V grafu je, stejně jako v jiných grafech, užito logaritmické měřítka a exponenciální pokles hodnot v čase se v tomto měřítku zobrazuje v podobě lineárně klesajících přímk.

V tabulce 3 jsou údaje o výskytu respiračních infekcí u účastníků studie získané z pravidelně měsíčně vyplňovaného on-line dotazníku a údaje o výskytu laboratorně potvrzeného covidu-19. Jeden účastník onemocněl covidem-19 do 6 měsíců od aplikace 2. dávky vakcíny dle schváleného aplikačního schématu, 21 účastníků onemocnělo v 8. až 12. měsíci od aplikace 2. dávky, dalších 11 ve 13. měsíci. Podíl očkováných, u kterých došlo k selhání vakcíny do 12 měsíců, byl 13,3 %. Proběhlá onemocnění covid-19 jsou vedle třetí dávky očkování další skutečností, kterou nebylo možno zohlednit při plánování studie a která přitom výrazně ovlivnila zjištěné hladiny protilátek v 6. odběru.

Druhá kohorta zahrnovala 60 dobrovolníků, 22 (36,7 %) mužů a 38 (63,3 %) žen (tabulka 4), kteří vstoupili do studie s anamnézou předchozí infekce SARS-CoV-2. Věk účastníků v této skupině se pohyboval od 12 do 78 let (medián 49 let). Infekci prodělali v rozmezí 1–10 měsíců

Tabulka 4. Popisné charakteristiky skupiny osob s anamnézou předchozí infekce SARS-CoV-2 ($n = 60$)

Table 4. Descriptive characteristics of participants with a history of previous SARS-CoV-2 infection ($n = 60$)

Demografické charakteristiky	n (%)
Věk (roky)	
Méně než 41	18 (30,0)
41–50	16 (26,7)
51–60	19 (31,7)
Více než 60	7 (11,7)
Pohlaví	
Muži	22 (36,7)
Ženy	38 (63,3)
Celkem	60 (100,0)

n – počet osob

n – number of persons

před 1. odběrem. Přítomnost viru byla u 33 osob laboratorně potvrzená PCR testem a u zbývajících osob bylo prodělané onemocnění covidem-19 prokázáno epidemiologickým šetřením a dále přítomností protilátek proti proteinům N, S1 a RBD viru SARS-CoV-2. Hladina hodnot protilátek proti S proteinu SARS-CoV-2 z prvního odběru krve byla u většiny (55 osob) v rozmezí 50–2000 AU/ml. V jednom případě byl výsledek negativní, maximální zjištěná hodnota byla 12 569,6 AU/ml a medián byl 750,9 AU/ml. Hladiny protilátek v tomto souboru s mediánem 10 230,5 AU/ml byly statisticky významně nižší v porovnání s hladinami v souboru naivních očkováných osob po druhé dávce očkování ($p < 0,001$).

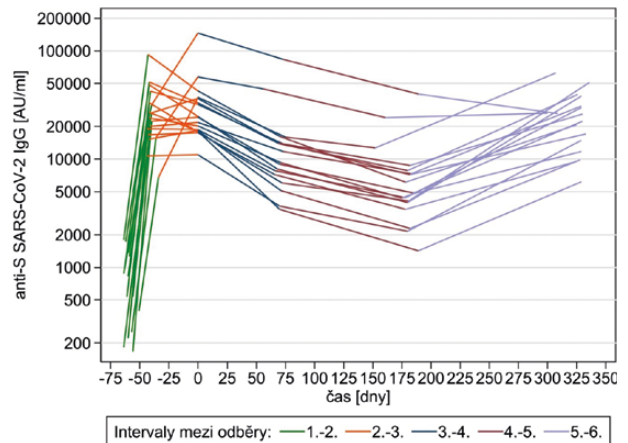
Z 60 osob po předchozí infekci SARS-CoV-2 bylo 17 osob následně očkováno dvěma dávkami a byly u nich provedeny odběry krve pro zjištění dynamiky protilátek. Výsledky jsou zobrazeny v grafu na obrázku 5. Po první dávce očkování byl pozorován prudký nárůst, řádově vyšší než u naivní populace. Po druhé dávce u většiny osob již nedošlo k dalšímu zvýšení hladiny protilátek IgG, pouze u čtyř osob byl zaznamenán výraznější nárůst. Souhrnně lze uvést, že druhá dávka vakcíny u osob po infekci již nezvýšila statisticky významně množství protilátek ($p = 0,555$). Ve druhém odběru, tedy po první dávce vakcíny, byl medián hladin protilátek u těchto 17 osob (23 956,6 AU/ml) zásadně vyšší ($p < 0,001$), než u naivní populace po první dávce (537,0 AU/ml). Velké a statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami přetrvávaly i při třetím až pátém odběru (vždy $p < 0,001$). Mediány protilátek IgG u osob po prodělaném onemocnění byly 24 450,1 AU/ml ve třetím odběru, 9 248,4 AU/ml ve čtvrtém a 4 815,7 AU/ml v pátém odběru, odpovídající údaje osob bez předchozího onemocnění jsou v tabulce 2.

DISKUSE

V této studii analyzujeme vývoj protilátkové odpovědi, která je považována za klíčový aspekt přirozené clearance viru i účinnosti očkování, po kompletním očkování mRNA vakcínou BNT162b2 (Comirnaty). Kromě hlavní skupiny naivních očkovaných osob byly analyzovány hladiny protilátek i ve skupině osob po prodělaném onemocnění následně vakcinovaných.

V době zahájení očkování proti covidu-19 v ČR bylo v SZÚ zřízeno očkovací centrum, kde se očkovalo výhradně uvedenou vakcínou. Naskytla se tím možnost provést dlouhodobou studii povakcinační protilátkové odpovědi u souboru zaměstnanců SZÚ a dalších dobrovolníků. Protilátková odpověď na spike protein ve třídě IgG po očkování v kohortě 166 naivních osob očkovaných dvěma dávkami byla vysoká, po první dávce 98,8 %, po druhé dávce dosáhla 99,4 %, což je podobné hodnotám zjištěným v jiných publikovaných studiích, např. 98,4 % v [10] a 99,8 % v [11]. Vysoká úspěšnost sérokonverze může být ovlivněna věkovým složením souboru (jen necelá čtvrtina osob byla ve věku nad 60 let). Protilátky IgG po vakcinaci dvěma dávkami dosáhly významně vyšší hladiny než u kohorty osob po přirozené infekci před očkováním.

Systematický přehled publikací [12] ukázal, že vrcholu protilátkové odpovědi bylo zpravidla dosaženo 21 až 28 dní po druhé dávce. Ale na základě kompartmentového modelu byla doba do dosažení maximální hladiny odhadnuta na 36 ± 3 dny po první dávce [13], což při intervalu 21 dní mezi dávkami znamená 15 dní po druhé dávce. Tomu spíše odpovídají i naše výsledky na malé podskupině 8 původně imunologicky naivních



Obr. 5. Vývoj protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2 v závislosti na čase u podskupiny 17 osob, které byly po předchozí infekci SARS-CoV-2 následně očkovány

Figure 5. Dynamics of IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein in a subgroup of 17 persons vaccinated after previous infection with SARS-CoV-2

Poznámka: Čas 0 je čas třetího odběru krve pro stanovení protilátek IgG proti S proteinu SARS-CoV-2, který proběhl jeden měsíc po 2. dávce očkování.

Note: Time 0 is the time of the third blood collection for the determination of IgG antibodies against the SARS-CoV-2 S protein, which took place one month after the 2nd dose of vaccine.

osob s častějšími odběry krve naznačující, že již po měsíci od druhé dávky dochází k poklesu hladin protilátek v porovnání s hladinami po dvou týdnech od vakcinace, takže vrcholná protilátková odpověď nastává spíše dříve, než až za 28 dní.

V kohortě naivních osob jsme pozorovali poměrně jasný nepřímý úměrný vztah mezi hladinami protilátek a věkem, statisticky významný při druhém odběru. Dále byly zaznamenány nižší hladiny protilátek u mužů v porovnání se ženami ve třetím až pátém odběru. Obdobné výsledky byly i v jiných studiích, které ukázaly, že ženy mají tendenci vyvíjet silnější protilátkovou odpověď než muži [10, 14]. Vysvětlením mohou být hormonální vlivy nebo rozdíly ve funkci imunitního systému [15]. Vyšší protilátková odpověď u žen přetrvávala i po třech měsících po druhé dávce. V závislosti na vzrůstajícím věku byla zjištěna nižší protilátková odpověď, což odpovídá publikovaným údajům, jak po vakcinaci, tak po prožitém onemocnění [16, 17]. Rozdíly mezi věkovými skupinami byly patrné zejména po první dávce vakcíny, což podtrhuje důležitost podání druhé dávky zejména u starší populace. Pokles protilátek byl nejvýraznější ve vyšších věkových skupinách, což zdůrazňuje potřebu přeočkování nebo posilujících dávek u starší populace, aby byla zachována dostatečná ochrana proti závažnému průběhu infekce. Nicméně i po 6 měsících od druhé dávky přetrvávaly hladiny vyšší než 50 AU/ml, tedy pozitivní, u 99,4 % účastníků studie, což je obdobné

jako např. ve slovenské studii, v níž mělo 36 týdnů po druhé dávce pozitivní hladinu protilátek 99,6 % účastníků [18]. Slabá odezva u jedné imunosuprimované osoby v naší studii je v souladu se zjištěními jiných studií, že nižší hladiny protilátek jsou dosaženy u osob se specifickými komorbiditami a také s imunosupresí [10].

Jedním z cílů studie bylo stanovit podíl očkovacích, u kterých posléze došlo k selhání vakcíny. Onemocnění covidem-19 byla zaznamenána zejména ve 12. a 13. měsíci od aplikace 2. dávky vakcíny, což nejspíše mělo souvislost s příchodem nových variant viru delta a omicron. Studie [19] provedená ve stejném období v USA prokázala, že očkování a předchozí infekce byly méně účinné proti infekci variantou omicron než proti infekci delta, ale i nadále poskytovaly silnou ochranu před hospitalizacemi na jednotce intenzivní péče a úmrtím. Studie [20], která hodnotí americká data z období, kdy se stala dominantní varianta delta, dokládá, že účinnost vakcíny BNT162b2 proti covidu-19 klesla na 66,6 % v 7. měsíci po podání první dávky.

Při předvaccinačním vyšetřování protilátek (1. odběr) byla u 60 osob zjištěna pozitivita a na podkladě anamnestických údajů o prožitém onemocnění covidem-19, pozitivitě PCR testu na SARS-CoV-2 a na podkladě epidemiologických souvislostí bylo možné uzavřít, že u těchto osob pozitivita protilátek byla důsledkem infekce SARS-CoV-2. V tomto souboru osob s prodělanou infekcí v minulosti byl medián množství protilátek proti S proteinu SARS-CoV-2 při 1. odběru při vstupu do studie 750,9 AU/ml. Porovnáním se souborem původně naivních osob očkovacích dvěma dávkami, kde v odběru jeden měsíc po druhé dávce byl medián 10 230,5 AU/ml, je zřejmé, že povaccinační protilátková odpověď je výrazně, násobně vyšší než ve skupině po infekci. Toto zjištění je ve shodě s dosud publikovanými údaji [21]. Je ovšem potřeba vzít v úvahu, že osoby infekci prodělaly v rozmezí 1–10 měsíců před 1. odběrem, tudíž mohlo již dojít k poklesu původně vyšší hladiny protilátek. Z tohoto souboru bylo 17 osob v širokém časovém odstupu od prožité infekce očkováno dvěma dávkami vakcíny BNT162b2 a mělo všechny následné odběry (2.–6. odběr). Hladina protilátek po rychlém nárůstu klesala v čase podobně, jako tomu bylo u naivních očkovacích osob. V 6. odběru jsme pozorovali u většiny osob vzestup v důsledku prodělané infekce nebo po třetí dávce očkování, která proběhla individuálně mimo studii v důsledku nepříznivé epidemiologické situace koncem roku 2021.

U jedinců s prodělanou infekcí byla ve srovnání se souborem naivních osob po kompletním očkování dosažena řádově vyšší hladina protilátek již po první dávce vakcíny. V našem malém souboru se toto jasně projevilo bez ohledu na odstup od prodělaní nákazy. Prudší nárůst protilátek odpovídá publikovaným úda-

jům z jiných studií [22, 23]. Aplikace druhé dávky vedla k významnému nárůstu již jen u 4 osob ze 17, medián kvantity protilátek ve 3. odběru byl však téměř stejný jako v 2. odběru, přesto však byl vyšší oproti souboru naivních osob, podobně jako např. ve studiích Salvaggio et al. a Brisotta et al. [24, 25]. Reakce imunitního systému už je pravděpodobně omezená či vyčerpaná, a proto po druhé dávce u většiny nedojde ke zvýšení hladiny protilátek, často spíše k poklesu. Vzniká otázka [26, 27], zda osoby, které prožily infekci SARS-CoV-2, je nutné očkovat dvěma dávkami v krátkém odstupu podle požadavku pro očkování naivních osob, či zda by stačila jedna dávka. K zodpovězení této otázky a vyvolání potřebné diskuse bude potřebné provést rozsáhlejší cílené studie nebo detailní metaanalýzu již publikovaných dat.

ZÁVĚR

V této studii jsme analyzovali protilátkovou odpověď na očkování proti SARS-CoV-2 u skupiny naivních jedinců a jedinců po prodělané infekci. Naše výsledky potvrdily, že očkování mRNA vakcínou BNT162b2 (Comirnaty) vyvolává silnou protilátkovou odpověď, přičemž u většiny účastníků došlo k sérokonverzi již po první dávce a druhá dávka odpověď dále posílila.

Zaznamenali jsme významný vztah mezi věkem a hladinou protilátek, kdy starší osoby měly nižší protilátkovou odpověď, což zdůrazňuje potřebu posilujících dávek u této populace. Také jsme pozorovali vyšší protilátkovou odpověď u žen ve srovnání s muži, což je v souladu s výsledky jiných studií.

Zajímavým nálezem byla skutečnost, že osoby s prodělanou infekcí SARS-CoV-2 měly po první dávce vakcíny výrazně vyšší hladiny protilátek ve srovnání s naivními očkovacích osobami. Tento nález podtrhuje otázku, zda je nutné očkovat osoby po prodělané infekci dvěma dávkami vakcíny v krátkém odstupu, nebo zda by stačila pouze jedna dávka.

Naše výsledky jsou v souladu s dalšími publikovanými studiemi a přispívají k lepšímu porozumění dynamiky protilátkové odpovědi na vakcinaci proti covidu-19. Budoucí výzkum by se měl zaměřit na dlouhodobé sledování protilátek i v souvislosti s využíváním nových vakcín a na optimalizaci očkovacích schémat, zejména u osob po prodělané infekci.

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali MUDr. Kláře Labské, Ph.D., za návrh designu studie, Bc. Jiřímu Stupkovi, DiS., za spolupráci při přípravě dat a vedení SZÚ za podporu při realizaci projektu. Poděkování si zaslouží též Martina Nová a Lucie Hodanová za zpracování a sérologické vyšetřování vzorků.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Státní zdravotní ústav – SZÚ, IČ 75010330).

LITERATURA

1. ČSÚ, Covid-19 v roce 2021 usmrtil 25,5 tisíce obyvatel Česka [online]. 2021 [cit. 2024-08-07]. Dostupné na [www: https://csu.gov.cz/produkty/covid-19-v-roce-2021-usmrtil-255-tisice-obyvatel-ceska](https://csu.gov.cz/produkty/covid-19-v-roce-2021-usmrtil-255-tisice-obyvatel-ceska)
2. ČSÚ, Covid-19 byl vloni druhou nejčastější příčinou smrti [online]. 2022 [cit. 2024-08-07]. Dostupné na [www: https://csu.gov.cz/produkty/covid-19-byl-vloni-druhou-nejcastejsi-pricinou-smrti](https://csu.gov.cz/produkty/covid-19-byl-vloni-druhou-nejcastejsi-pricinou-smrti)
3. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*, 2023;613:130–137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2.
4. Meyerowitz EA, Richterman A, Bogoch II, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*, 2021;174(1):69–79. doi: 10.7326/M20-5008.
5. Zhan M, Qin Y, Xue X, et al. Death from COVID-19 of 23 health care workers in China. *N Engl J Med*, 2020;382(23):2267–2268. doi: 10.1056/NEJMc2005696.
6. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69(32):1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
7. Meslé MMI, Brown J, Mook P, et al. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programmes in the WHO European Region from December, 2020, to March, 2023: a retrospective surveillance study. *Lancet Respir Med*, 2024;12(9):714–727. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00179-6.
8. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med*, 2021;385(19):1761–1773. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.
9. Krzywinski M, Altman N. Visualizing samples with box plots. *Nat Methods*, 2014;11:119–120. doi: 10.1038/nmeth.2813.
10. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med*, 2021;9(9):999–1009. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00220-4.
11. Amodio E, Capra G, Casuccio A, et al. Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in a Large Cohort of Vaccinated Subjects and Seropositive Patients. *Vaccines (Basel)*, 2021;9(7):714. doi: 10.3390/vaccines9070714.
12. Notarte KI, Guerrero-Arguero I, Velasco JV, et al. Characterization of the significant decline in humoral immune response six months post-SARS-CoV-2 mRNA vaccination: A systematic review. *J Med Virol*, 2022;94(7):2939–2961. doi: 10.1002/jmv.27688.
13. Favresse J, Bayart JL, Mullier F, et al. Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2. *Emerg Microbes Infect*, 2021;10(1):1495–1498. doi: 10.1080/22221751.2021.1953403.
14. Carrat F, Villarroel PMS, Lapidus N, et al. Heterogeneous SARS-CoV-2 humoral response after COVID-19 vaccination and/or infection in the general population. *Sci Rep*, 2022;12(1):8622. doi: 10.1038/s41598-022-11787-4. Erratum in: *Sci Rep*, 2022;12(1):9405. doi: 10.1038/s41598-022-13938-z.
15. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 2020;588(7837):315–320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
16. Müller L, Andree M, Moskorz W, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *Clin Infect Dis*, 2021;73(11):2065–2072. doi: 10.1093/cid/ciab381.
17. Wei J, Stoesser N, Matthews PC, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. *Nat Microbiol*, 2021;6(9):1140–1149. doi: 10.1038/s41564-021-00947-3
18. Miková E., Szabóová K., Bunčák M., et al. Monitoring hladiny protilátek v súvislosti s očkovaním proti SARS-CoV-2 – 11-mesačné sledovanie. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2023;72(3):127–139.
19. Wang X, Zein J, Ji X, et al. Impact of vaccination, prior infection, and therapy on Omicron infection and mortality. *J Infect Dis*, 2023;227(8):970–976. doi: 10.1093/infdis/jiac460.
20. Lin DY, Gu Y, Wheeler B, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines over a 9-month period in North Carolina. *N Engl J Med*, 2022;386(10):933–941. doi: 10.1056/NEJMoa2117128.
21. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol*, 2021;6(58):eabi6950. doi: 10.1126/sciimmunol.abi6950.
22. Stamatas L, Czartoski J, Wan YH, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*, 2021;372(6549):1413–1418. doi: 10.1126/science.abg9175.
23. Perkmann T, Perkmann-Nagele N, Koller T, et al. Serum antibody response to BNT162b2 after natural SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Invest*, 2021;51(11):e13632. doi: 10.1111/eci.13632.
24. Salvaggio M, Fusina F, Albani F, et al. Antibody response after BNT162b2 Vaccination in Healthcare Workers Previously Exposed and Not Exposed to SARS-CoV-2. *J Clin Med*, 2021;10(18):4204. doi: 10.3390/jcm10184204.
25. Brisotto G, Muraro E, Montico M, et al. IgG antibodies against SARS-CoV-2 decay but persist 4 months after vaccination in a cohort of healthcare workers. *Clin Chim Acta*, 2021;523:476–482. doi: 10.1016/j.cca.2021.10.035.
26. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med*, 2021;27(6):981–984. doi: 10.1038/s41591-021-01325-6.
27. Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. *JAMA*, 2021;325(14):1467–1469. doi: 10.1001/jama.2021.3341.

Do redakce došlo dne 6. 9. 2024.

Adresa pro korespondenci:
RNDr. Alena Fialová, Ph.D.
 Oddělení biostatistiky
 Státní zdravotní ústav
 Šrobárova 49/48
 100 00 Praha 10
 e-mail: alena.fialova@szu.cz

Injekční užívání drog a další rizikové chování mezi potenciálními klienty programu mobilní aplikační místnosti v Brně

Mravčík V.^{1,2}, Janíková B.^{1,2}, Thanki D.¹, Nováková D.²

¹Společnost Podané ruce, Brno

²Klinika adiktologie, 1. lékařská fakulta, UK a VFN v Praze

SOUHRN

Úvod: Injekční užívání drog je spojeno se závažnou zdravotní zátěží, a to zejména díky vysokému riziku krví přenosných infekcí, jako jsou virová hepatitida typu C (VHC) nebo infekce virem lidské imunodeficiency (HIV). Mezi doporučené intervence v prevenci a kontrole infekcí spojených s užíváním drog patří služby aplikačních místností (AM). AM je odborná adiktologická služba, kde si mohou lidé užívající drogy (PWUDs) aplikovat přinesenou drogu za bezpečnějších a hygienicky nezávadných podmínek. První AM v ČR byla otevřena v Brně v září 2023 v mobilní formě (MAM) v sociálně vyloučené lokalitě (SVL) s vysokým výskytem injekčního užívání heroínu a jiných opioidů, zejména v místní romské komunitě. Její spuštění provázelo výzkum zaměřený na analýzu potřeb a nastavení služby. Tato práce představuje analýzu části kvantitativních dat zaměřenou na rizikové chování a další charakteristiky u potenciálních klientů programu.

Materiál a metodika: Dvě dotazníkové průřezové studie (n = 131 a n = 135) provedené těsně před spuštěním a po spuštění MAM na souborech PWUDs zařazených do studie namátkovým výběrem prostřednictvím spolupracujících služeb a peer pracovníků v Brně. Analýza byla zaměřena na charakteristiky klientů v SVL, kde MAM působí. Párové souvislosti mezi příslušností k SVL a dalšími proměnnými byly analyzovány pomocí chí-kvadrát testu a t-testu. U statisticky významných prediktorů z párové analýzy byla provedena logistická regresní analýza s adjustací na pohlaví a věk. Výsledky jsou prezentovány jako adjusted odds ratio (AOR).

Výsledky: V obou souborech tvořili 2/3 muži, průměrný věk byl kolem 37 let (36,5 let v prvním a 37,5 let ve druhém souboru), většinu tvořili lidé užívající drogy injekčně s poměrně častým výskytem rizikového chování. Ve druhém souboru bylo více osob, které se považují za Romy (50,7 % vs. 20,3 %), a více osob, jejichž primární drogou jsou opioidy (39,7 % vs. 27,5 %). Mezi respondenty žijícími v SVL bylo v prvním souboru statisticky významně častější užívání heroínu (AOR = 8,2) a opioidů (4,7) v posledním roce, aplikace drog ve vnitřním veřejném prostoru v posledních 30 dnech (3,6), častěji byli svědky předávkování (2,5) a byli odvezeni zdravotnickou záchrannou službou (2,6) v posledních 12 měsících. Respondenti ze SVL byli častěji klienty adiktologických služeb v posledním roce (2,8), především opiátové substituční léčby (4,6), ale vykazovali statisticky významně více bariér pro vstup do léčby. V souboru po spuštění MAM se potvrdila vyšší míra užívání opioidů (2,9) a nižší míra užívání pervitinu (0,3) a ukázal se vyšší výskyt VHC diagnostikované někdy v životě (3,0) mezi klienty ze SVL. V souboru před otevřením MAM měli klienti ze SVL menší povědomí o aplikačních místnostech obecně (0,4), ale v souboru po zahájení MAM uváděli větší ochotu ji využít (2,7).

Závěr: Spuštění MAM v Brně bylo odůvodněné, neboť výskyt injekčního užívání drog včetně aplikace ve veřejném prostoru a výskyt dopadů s ním spojených je značný. Umístění MAM je vhodné, neboť PWUDs v SVL, kde působí, vykazují vyšší míru rizikového chování a zranitelnosti. Současně vykazují vyšší ochotu službu MAM využít. Nastavení a dopady MAM v Brně na zdravotní a sociální situaci mezi klienty a na komunitu je vhodné dále sledovat.

KLÍČOVÁ SLOVA

aplikační místnost – injekční užívání drog – rizikové chování – infekční onemocnění – harm reduction

ABSTRACT

Mravčík V., Janíková B., Thanki D., Nováková D.: Drug injecting and other risk behaviours among potential clients of the mobile drug consumption room in Brno, Czechia

Background: Injecting drug use is associated with a high disease burden, particularly due to the high risk of blood-borne infections such as viral hepatitis C (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) infection. Interventions recommended for the prevention and control of infections associated with drug use include so-called drug consumption rooms (DCRs). A DCR is a professional addiction service where people who use drugs (PWUD) can consume the drug they bring under safer and hygienic conditions. In September 2023, the first DCR in the Czech Republic was opened in Brno as a mobile setting (MDCR) in a socially excluded location (SEL) with a high prevalence of heroin and other opioids injecting, especially in the local Roma community. Its launch involved mixed methods research aimed at needs analysis and service set-up. This paper presents an analysis of quantitative data focusing on risk behaviours and other characteristics of potential clients of the programme.

Material and methods: Two cross-sectional questionnaire surveys (n=131 and n=135) were conducted just before and after the launch of the programme among PWUD recruited through convenience sampling by collaborating services and peer workers in Brno. The analysis addressed the characteristics of clients in the SEL where the MDCR operates. Pairwise associations between the SEL affiliation

and other variables were analysed using the chi-square test and t-test. For statistically significant predictors from the pairwise analysis, logistic regression analysis was performed, with adjustment for gender and age. Results are presented as adjusted odds ratios (AOR).

Results: In both surveys, two thirds were male, mean age around 37 years (36.5 years in survey 1 and 37.5 years in survey 2). Most of them were people who injected drugs with a relatively high rate of risk behaviours. In survey 2, more people self-reported Roma ethnicity (50.7% versus 20.3%) and opioids as their primary drug (39.7% versus 27.5%). Respondents from survey 1 living in the SEL were more likely to have used heroin (AOR=8.2) and opioids (4.7) in the past year, to have injected drugs in an indoor public space in the past 30 days (3.6), to have witnessed an overdose (2.5), and to have been taken by emergency services (2.6) in the past 12 months. SEL respondents were more likely to have been clients of addiction services in the past year (2.8), especially opioid agonist treatment (4.6), but on the other hand, showed significantly more barriers to treatment. The survey after the MDCR launch confirmed higher rates of opioid use (2.9) and lower rates of methamphetamine use (0.3) and showed a higher prevalence of ever-diagnosed HCV (3.0) among SEL respondents. Prior to the opening of the MDCR, SEL respondents were in general less aware of the DCR (0.4) but reported greater willingness to use it after its launch (2.7).

Conclusion: The launch of the mobile DCR in Brno was justified due to the high prevalence of injecting drug use and the presence of associated risks, including injecting in public. The location of the DCR is appropriate as PWUDs in the SEL where it operates exhibit higher levels of risk behaviour and vulnerability. At the same time, they show a higher willingness to use the DCR. The set-up of DCR in Brno and its impacts on the health and social situation of clients and the community should be further monitored.

KEYWORDS

drug consumption room – drug injecting – risk behaviour – infectious disease – harm reduction

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 53–64
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139687>

ÚVOD

Injekční užívání drog představuje významnou determinantu veřejného zdraví, neboť je spojeno s vysokým rizikem krví přenosných infekcí, jako jsou virová hepatitida typu C (VHC) nebo HIV infekce [1, 2]. Celosvětově je odhadováno přibližně 15,6 mil. lidí užívajících drogy injekčně [3], přičemž injekční užívání je odhadem zodpovědné za 39,1 % a 4,0 % globální zdravotní zátěže způsobené VHC, resp. HIV [4].

Lidé, kteří užívají drogy injekčně (PWIDs) jsou vystaveni vysokému riziku přenosu infekce zejména v důsledku sdílení kontaminovaných injekčních jehel, stříkaček a dalšího náčiní pro přípravu a aplikaci drogy [4]. Zvláště VHC představuje pro PWIDs značné riziko, které významně převyšuje riziko HIV infekce [3], neboť virová nálož je u VHC vysoká ve fázi akutní i chronické infekce, a také proto, že virus VHC přežívá ve venkovním prostředí déle než HIV [5]. To vysvětluje, proč je pro snížení incidence VHC potřeba kombinace jednotlivých preventivních a harm reduction intervencí a proč je zapotřebí jejich vyšší populační pokrytí [6].

Mezinárodními veřejnozdravotními institucemi jsou pro prevenci a kontrolu šíření infekčních onemocnění spojených s užíváním drog doporučovány klíčové intervence, ke kterým patří:

- poskytování sterilního injekčního náčiní, a to i ve věznicích;
- poradenství a léčba závislosti včetně opiátové substituční léčby, a to i v kombinaci s distribucí injekčního náčiní;
- vakcinace, pokud je pro danou infekci dostupná a v konkrétním případě indikovaná (v současnosti tedy zejména vakcinace proti virové hepatitidě typu

A a B, tetanu, případně respiračním infekcím jako covid-19 nebo chřipka);

- testování, navázání na péči a léčba infekčních onemocnění, včetně intervencí zvyšujících adherenci a prevenci reinfekce [7, 8].

Tyto intervence jsou zaměřeny na snížení rizik a škod užívání psychoaktivních látek (*harm reduction*), aniž by nutně muselo dojít k redukci nebo ukončení samotného užívání. Patří sem také nízkoprahové poradenské a informační programy kontrolovaného a bezpečnějšího užívání, prevence předávkování, programy testování drog, terénní programy, peer programy a různé další strategie směřující k ochraně zdraví ohrožených jedinců a skupin, které se v posledních cca 20 letech staly v civilizovaném světě součástí hlavního proudu veřejnozdravotních harm reduction intervencí a ke kterým patří také tzv. aplikační místnosti [9–12].

Aplikační místnosti (AM) jsou odborné adiktologické služby, kde si mohou lidé užívající drogy pod dohledem odborného personálu aplikovat přinesenou dávku drogy v bezpečnějších a hygienicky nezávadných podmínkách a kde jsou předmětem intenzivního poradenství. AM se spolu s naloxonovými programy řadí k harm reduction intervencím doporučovaným především pro odvrácení fatálních následků předávkování drogami [12], neboť významně snižují riziko předávkování včetně smrtelných, a to až o 26 % [13].

AM jsou však také doporučovány jako jedna ze základních intervencí pro snížení rizika přenosu krví přenosných onemocnění v kontextu zvýšení dostupnosti dalších harm reduction intervencí [7], neboť podle dostupných důkazů vedou ke snížení míry injekčního užívání drog a dalších rizik spojených s injekční aplikací [14–16].

AM také zvyšují míru zapojení uživatelů do léčby závislosti a jiných pomáhajících služeb [13, 17], snižují kriminalitu [18], zejména drobnou kriminalitu jako vloupání do automobilů a krádeže [19], snižují míru injekční aplikace na veřejnosti a zvyšují bezpečnou likvidaci použitých injekčních jehel a stříkaček [15]. Aplikační místnosti jsou levné a ekonomicky efektivní [20, 21], zejména dochází k úspoře díky snížení nákladů na zdravotní péči v souvislosti s redukcí míry předávkování a další související nemocnosti [15, 22]. Recentní systematický přehled také prokázal, že tyto pozitivní změny v oblasti snížení míry rizikového chování, navázání na další služby včetně léčby závislosti a zvýšení bezpečí v komunitě přetrvávají dlouhodobě [23]. Naopak, dosavadním výzkumem nebyly prokázány žádné škody nebo zvýšená rizika aplikačních místností, v žádném programu nebylo hlášeno úmrtí v důsledku předávkování po supervidované aplikaci [24, 25].

AM jsou v Evropě provozovány již po tři desetiletí. V současné době funguje cca 100 aplikačních místností ve 13 zemích Evropy včetně ČR [26, 27]. Kromě toho jsou aplikační místnosti provozovány v Austrálii, USA nebo Kanadě, kde od roku 2019 fungují aplikační místnosti také v prostředí věznice [28, 29]. Obecně fungují tři modely aplikačních místností:

1. široce vymezené integrované služby, kde dohled nad konzumací drog je jednou z mnoha nabízených harm reduction intervencí;
2. specializované služby nabízející supervidovanou aplikaci;
3. mobilní služby, které poskytují flexibilní nasazení služby v různých lokalitách, ale mají omezenou kapacitu [30].

Pokud jde o ČR, neúspěšné pokusy o zavedení AM v Praze se objevily na konci 90. let 20. století v souvislosti s vysokým počtem smrtelných případů předávkování drogami [31–33], dále v letech 2009 a 2010 v souvislosti s otevřenou drogovou scénou na Václavském náměstí [34, 35] a v letech 2013 a 2014 se záměr zřídit AM v Praze diskutoval v rámci pražské strategie rozvoje sociálních služeb a protidrogové strategie [36–38].

Prvním úspěšně zavedeným programem AM v ČR je program Společnosti Podané ruce v Brně, který funguje od podzimu roku 2023 ve formě mobilní aplikační místnosti (MAM) v bývalém sanitním voze. Působí na stabilním stanovišti na Plynárenské ulici v městské části Brno-sever, kde se nachází otevřená drogová scéna v sociálně vyloučené lokalitě v okolí ulice Cejl (SVL Cejl) a kde MAM působí v rámci dalších služeb Terénního programu Společnosti Podané ruce [39]. Spuštění MAM bylo připravováno ve spolupráci s Magistrátem města Brna a s městskou částí Brno-sever od podzimu 2021. Od června 2023 se přípravu účastnila pracovní skupina složená ze zástupců místní samosprávy a státní správy, včetně Policie ČR a Městské policie Brno, sociálních a adiktologických služeb a zástupců lidí užívajících drogy [40]. Činnost MAM byla zahájena 19. září 2023 [41].

Přípravu a spuštění programu provázal výzkum zaměřený na zmapování faktorů rozhodujících pro nastavení programu MAM v Brně, hodnocení jeho dopadů a nastavení systému pro monitorování jeho výsledků. Celý projekt měl design mixed-method studie s kombinací přehledu dostupných informací (desk-review), kvalitativních a kvantitativních metod. Tento článek představuje analýzu části kvantitativních dat zaměřenou na rizikové chování a další charakteristiky u potenciálních klientů programu MAM ze SVL Cejl.

METODIKA A MATERIÁL

Byly provedeny dvě průřezové dotazníkové studie na souborech namátkově vybraných lidí užívajících drogy (PWUDs) v Brně.

První z nich byla realizována před zavedením MAM v období červenec až září 2023 na souboru 131 PWUDs, kteří byli v kontaktu se spolupracujícími zařízeními (terénní programy, kontaktní centrum pro uživatele drog, kontaktní centrum Drom) nebo s peer spolupracovníky Společnosti Podané ruce. Dotazník obsahoval následující oblasti: sociodemografické údaje, sociální situace klienta (bydlení, práce, finanční situace, rodina), vzorce užívání drog, rizikové chování, zdraví a využívání služeb, sociální situace, fungování a problémy se zákonem, názory a postoje k aplikační místnosti – vnímaná potřebnost, preferované nastavení programu a poskytované služby. Dotazník sestával z přibližně 80 položek (otázek), byl administrován formou rozhovoru tazatele s respondentem. Položky dotazníku vycházely z provedených dotazníkových nebo bio-behaviorálních studií realizovaných v ČR na souborech PWUDs: průzkumu Multiplikátor [42], séroprevalenční studie VHC mezi klienty nízkoprahových programů z roku 2017 [43], studie zaměřené na problémové užívání drog v Brně z roku 2018 [44], studie zaměřené na somatickou komorbiditu lidí užívajících drogy [45] a na bariéry léčby [46]. Dále bylo využito standardních nástrojů EMCDDA pro séroprevalenční studie [47], a formuláře indikátoru žádosti o léčbu [48].

Druhá studie byla provedena v období únor a březen 2024, tedy přibližně 5 měsíců po spuštění MAM, na souboru 135 respondentů – klientů metadonového centra, kontaktního centra a terénního programu pro PWUDs. Dotazník byl stručnější, sestával z 30 položek zaměřených především na uživatelské a rizikové chování, zdravotní incidenty, testování infekcí v posledních 30 dnech, vztah k lokalitě, příslušnost k romské komunitě, a povědomí o programu MAM a názory na něj. Byl rovněž administrován tazatelem.

Při analýze dat byly nejprve využity metody deskriptivní statistiky. Párové souvislosti mezi příslušností k SVL Cejl a dalšími proměnnými byly následně analyzovány za pomoci chí-kvadrát testu pro kategorické a t-testu pro diskrétní nebo kontinuální proměnné.

Nakonec byla u statisticky významných prediktorů z párové analýzy provedena logistická regresní analýza s adjustací na pohlaví a věk. Výsledky regresní analýzy před adjustací a po adjustací na pohlaví a věk jsou prezentovány jako odds ratio (OR), resp. adjustované OR (AOR). Statistická významnost rozdílu výskytu mezi oběma skupinami v adjustovaném modelu je vyjádřena jako p-hodnota.

Souhlas etické komise

Studie byla posouzena a schválena etickou komisí Národního monitorovacího střediska pro drogy a závislosti na Úřadu vlády ČR dne 21. července 2023, souhlas byl vydán dne 27. července 2023 pod číslem jednacím EKNMS-3/2023.

VÝSLEDKY

Sociodemografické charakteristiky

Tabulka 1 shrnuje základní sociodemografické charakteristiky obou souborů. Oba soubory se skládaly z demograficky podobných populací: 2/3 tvořili muži, průměrný věk dosáhl kolem 37 let (36,5 let v prvním souboru, 37,5 let ve druhém souboru). Oba soubory vykazovaly charakteristiky sociálního vyloučení. Z první studie provedené před zavedením programu MAM, která sbírala podrobnější údaje, vyplývá, že pouze přibližně třetina respondentů měla stabilní bytovou situaci, třetina nevlastnila průkaz zdravotního pojištění a pětina občanský průkaz. Za Romy se považovalo 20,3 % respondentů první a 50,7 % druhé studie.

Tabulka 1. Sociodemografické charakteristiky respondentů dotazníkových studií před a po zavedení MAM v Brně
Table 1. Sociodemographic characteristics of questionnaire survey respondents before and after the MDCR was opened in Brno

Proměnné	Dotazníková studie 1 (n = 131)	Dotazníková studie 2 (n = 135)
Pohlaví		
Muž	88 (67,2 %)	90 (66,7 %)
Žena	41 (31,3 %)	45 (33,3 %)
Bez odpovědi	2 (1,5 %)	
Věk		
Průměr (minimum–maximum)	37,5 (19–69)	36,5 (20–70)
Statistická odchylka	9,0	10
Vzdělání		
Nedokončené základní	5 (3,8 %)	
Dokončené základní	49 (37,4 %)	
Středoškolské	76 (58,0 %)	
Vysokoškolské	1 (0,8 %)	
Bydlení		
Bez ubytování (bez střechy a bez domova)	25 (19,5 %)	
Nestabilní ubytování	59 (46,1 %)	
Stabilní ubytování	44 (34,4 %)	
Příjem		
Neoficiální	44 (34,9 %)	
Nestabilní oficiální	45 (35,7 %)	
Stabilní oficiální	37 (29,4 %)	
Romská národnost		
Hlásící se k romské národnosti	29 (20,3 %)	68 (50,7 %)
Nehlásící se k romské národnosti	96 (75,0 %)	66 (49,3 %)
Nechce odpovídat	6 (4,7 %)	–
Ostatní		
Bydlí v SVL Cejl	23 (16,4 %)	57/133 (42,9 %)
Vlastní občanský průkaz	103 (79,2 %)	
Vlastní kartičku zdravotní pojišťovny	84 (67,2 %)	
Dluhy po splatnosti	78 (66,1 %)	
Někdy v životě vězněn/a	65 (49,6 %)	
Problémy s policií v posledních 30 dnech	36 (27,5 %)	
Hrozí podmínka v posledních 30 dnech	25 (19,1 %)	

Uživatelské charakteristiky, rizikové chování, infekční onemocnění a využívání služeb

Tabulky 2 a 3 shrnují údaje o užívání drog, rizikovém chování, testování a léčbě infekčních onemocnění a využívání pomáhajících služeb. Oba soubory zahrnovaly osoby s rizikovými vzorci užívání a s dalším rizikovým chováním. Většina si někdy v životě aplikovala drogy injekčně a přibližně tři čtvrtiny si je injekčně aplikovaly v posledních 30 dnech. Poměrně vysoký podíl respondentů v obou souborech (27,5 %, resp. 39,7 %) uvedl jako svou primární drogu opioidy. V prvním souboru třetina (31,9 %) uvedla, že v posledních 30 dnech sdílela jehly nebo pomůcky pro injekční aplikaci drog (dalších 6,4 % si nepamatovalo, zda je sdílelo, či nikoli). Většina (73,3 %) nepoužila při posledním pohlavním styku

kondom. Až 14 % se předávkovalo a 28,2 % bylo svědkem předávkování v posledním měsíci. Drtivá většina respondentů prvního průzkumu si někdy aplikovala drogu na veřejnosti a 77,8 % tak učinilo v posledních 30 dnech, v průměru 13,4krát. Ve druhém průzkumu, který byl zaměřen na situaci v posledních 30 dnech, 6,0 % sdílelo jehlu a stříkačku nebo další parafernálie, 3,0 % se předávkovalo, 7,5 % bylo svědkem předávkování, 10,4 % volalo Zdravotnickou záchrannou službu (ZZS) a 45,9 % si v posledních 30 dnech injekčně aplikovalo drogy na veřejnosti. Přibližně dvě třetiny respondentů v prvním souboru a ještě více (75–80 %) ve druhém souboru bylo v posledním roce testováno na HIV a/nebo VHC. Někdy v životě byla sdělena diagnóza VHC 34 % osob v prvním souboru a 67 % ve druhém souboru.

Tabulka 2. Uživatelské charakteristiky, injekční užívání drog, rizikové chování, infekční onemocnění a využívání služeb v souboru dotazníkové studie před zavedením MAM (n = 131)

Table 2. Characteristics, injection drug use, risk behaviour, infectious disease and addiction service use in questionnaire survey participants before the MDCR was opened (n = 131)

Proměnná		n	Procento nebo střední hodnota
Užívání drog			
Užívání drog v posledních 12 měsících	pervitin	108	83,7 %
	opioidy	69	53,5 %
	benzodiazepiny	40	31,0 %
	kokain	27	20,9 %
Základní droga	pervitin	103	78,6 %
	opioidy	36	27,5 %
	benzodiazepiny	10	7,6 %
	kokain	9	6,9 %
	alkohol	33	25,2 %
	jiné	12	9,2 %
Injekční užití drogy někdy v životě	ano	116	89,2 %
	ne	14	10,8 %
Věk prvního injekčního užití	střední hodnota (minimum–maximum)	92	20,8 (12–42)
Injekční užití drogy v posledních 30 dnech	ano	96/129	74,4 %
Počet injekčních užití v posledních 30 dnech	střední hodnota (minimum–maximum)	79	44,4 (1–372)
	SD		69
Rizikové chování a předávkování			
Sterilní jehla a stříkačka při poslední injekční aplikaci	ano	79	84 %
	ne	9	9,6 %
	nevzpomíná si	6	6,4 %
Sdílení jehel, stříkaček a parafernálií v posledních 30 dnech	ano	30	31,9 %
	ne	55	58,5 %
	nevzpomíná si	9	9,6 %

Tetování/piercing někdy v životě		85/129	65,9 %
Nepoužití kondomu při posledním sexuálním styku		88/120	73,3 %
Sexuální styk za úplaty někdy v životě		38/125	30,4 %
Injekční užívání ve vězení někdy v životě		21/67	31,3 %
Riziková aplikace (třísla, krk) v posledních 12 měsících		35/106	33 %
Injekční aplikace na veřejném místě někdy v životě		99/115	86,1 %
Injekční aplikace na veřejnosti v posledních 30 dnech		77/99	77,8 %
Počet injekčních aplikací na veřejnosti za posledních 30 dní	střední hodnota (minimum–maximum)	72	13,4 (1–200)
	SD		26,2
Injekční užití na nebezpečném místě v posledních 30 dnech		38/80	47,5 %
Nehygienická injekční aplikace v posledních 30 dnech		30/81	37 %
Injekční užití spojené s pocitem ohrožení zdraví nebo bezpečí v posledních 30 dnech		17/83	20,5 %
Volána Zdravotnická záchranná služba (pro sebe nebo pro jiného) v posledních 30 dnech		44/128	34,4 %
Počet odvozů Zdravotnickou záchrannou službou v posledních 12 měsících	střední hodnota (minimum–maximum)	44	2,6 (1–7)
	SD		1,8
Předávkování, kdy se bál/a o své zdraví nebo život, v posledních 30 dnech		18/129	14,0 %
Svědék předávkování v posledních 30 dnech		37/131	28,2 %
Infekční choroby			
Testován/a na HIV v posledních 12 měsících		79	60,3 %
Pozitivní/reaktivní výsledek testu HIV		7/79	8,9 %
Testován/a na VHC v posledních 12 měsících		86	65,6 %
Pozitivní/reaktivní výsledek testu na VHC		21/86	21,6 %
Sdělena pozitivita VHC (za život)		43	33,9 %
– z nich léčeno pro VHC		28/43	65,1 %
Sdělena pozitivita HIV (za život)		10	8,4 %
Využívání služeb pro uživatele drog (v posledních 12 měsících)			
Nízkoprahové služby		93/130	71,5 %
Specializované služby		28/130	21,5 %
Obecné zdravotnické služby		23/130	17,7 %
Nenavštívil/a žádné služby		21/130	16,2 %
Vyhledání ošetření ve zdravotnickém zařízení v posledních 12 měsících		69/130	53,1 %
V polovině a více případech nebyl/a ošetřen/a		65	35,4 %
Povědomí a zájem o službu AM			
Ví, co je služba AM		85/126	67,5 %
Potenciální využití služeb AM	ano	65	50,4 %
	ne	25	19,4 %
	neví	39	30,2 %

Tabulka 3. Uživatelské charakteristiky, injekční užívání drog, rizikové chování, infekční onemocnění a využívání služeb v souboru dotazníkové studie po zavedení MAM (n = 135)

Table 3. Characteristics, injection drug use, risk behaviour, infectious disease and addiction service use in questionnaire survey participants after the MDCR was opened (n = 135)

Proměnná		n	%
Užívání drog			
Základní droga	pervitin	93	69,9
	opioidy	53	39,8
	kokain	1	0,7
	alkohol	2	1,5
Injekční užití drogy v posledních 30 dnech		95/131	72,5
Rizikové chování a předávkování v posledních 30 dnech			
Sdílení jehel nebo parafernálií		8/133	6,0 %
Injekční aplikace do třísel nebo krku		13/133	9,8 %
Předávkování. Kdy se bál/a o své zdraví/život		4/134	3,0 %
Svědectví předávkování		10/134	7,5 %
Volána Zdravotnická záchranná služba (pro sebe nebo pro jiného)		14/134	10,4 %
Injekční aplikace ve veřejném prostoru		61/133	45,9 %
Odhození injekčních stříkaček jinam než do odpadu		6/133	4,5 %
Infekční onemocnění			
Testován/a na HIV v posledních 12 měsících		99/135	73,3 %
Testován/a na VHC v posledních 12 měsících		110/135	81,5 %
Sdělena pozitivita HIV		0/133	0,0 %
Sdělena pozitivita VHC		76/134	56,7 %
Léčen/a pro HIV		0/133	0,0 %
Léčen/a pro VHC		57/134	42,5 %
Povědomí a zájem o službu AM			
Ví o existenci a fungování služby AM v Brně		83/135	61,5 %
Zájem o využití služeb AM	ano	64	47,4 %
	ne	63	46,7 %
	možná	8	5,9 %

Závislost uživatelských charakteristik a rizikového chování na příslušnosti k SVL Cejl

Tabulky 4 a 5 ukazují výsledky regresní analýzy zaměřené na rozdíly mezi respondenty ze SVL Cejl a mimo ni, resp. faktory, jejichž rozdílný výskyt byl statisticky významný po adjustaci na pohlaví a věk. Osoby, které žijí v SVL Cejl, byly významně častěji příslušníky romské komunity, častěji užívaly heroin a opioidy vůbec, a naopak méně často pervitin. Měly vyšší prav-

děpodobnost aplikace drogy ve veřejném prostoru, odvozu ZZS, byly častěji svědky předávkování a měly vyšší riziko infekce VHC. Osoby z této lokality byly také častěji klienty služeb, především substituční léčby, ale na druhou stranu vykazovaly významně více bariér v přístupu k léčbě. I když před zavedením programu byly osoby ze SVL Cejl méně informovány o tom, co je program AM, po jeho zavedení vykazovaly vyšší zájem o jeho využití.

Tabulka 4. Kategorické proměnné, které zůstaly signifikantní po adjustaci na pohlaví a věk v multinomiálním logistickém regresním modelu (hodnoty OR a AOR jsou uvedeny pro respondenty ze SVL Cejl ve srovnání s respondenty mimo SVL Cejl)

Table 4. Categorical variables that remained significant after adjustment for gender and age in the multinomial logistic regression model (OR and AOR values are shown for respondents from SVL Cejl compared to those outside SVL Cejl)

Dotazníková studie 1 (n = 131)			
Proměnná	OR	AOR (95 % CI)	p-hodnota AOR
Hlavní droga heroin	11,461	9,786 (2,049–46,744)	0,004
Hlavní droga opioid(y)	4,000	3,124 (1,297–7,524)	0,011
Užil/a heroin v posledním roce	7,875	8,193 (2,894–23,192)	0,000
Užil/a opioid(y) v posledním roce	4,308	4,705 (2,025–10,935)	0,000
Využil/a specializované služby (substituce, detox)	2,731	2,785 (1,073–7,230)	0,035
Využil/a víc než jednu službu v posledních 12 měsících	2,902	3,184 (1,361–7,451)	0,008
V substituční léčbě v posledních 12 měsících	4,469	4,585 (1,309–15,365)	0,017
Sdílení s cizincem někdy v životě	3,267	2,935 (1,046–8,234)	0,041
Aplikace v uzavřeném veřejném prostoru v posledních 30 dnech	3,651	3,611 (1,176–11,088)	0,025
Odvoz Zdravotnickou záchrannou službou v posledních 12 měsících	2,715	2,580 (1,113–5,980)	0,027
Byl/a svědkem předávkování v posledních 12 měsících	2,779	2,528 (1,073–5,957)	0,034
Nemůže si léčbu dovolit (bariéra vstupu do léčby)	3,058	2,778 (1,091–7,072)	0,032
Ví, co je AM	0,341	0,363 (0,154–0,855)	0,020
Dotazníková studie 2 (n = 135)			
Proměnná	OR	AOR (95% CI)	p-hodnota AOR
Zájem o využití MAM	2,462	2,660 (1,261–5,609)	0,010
Hlavní droga pervitin	0,278	0,267 (0,120–0,595)	0,001
Hlavní droga opioid(y)	2,626	2,855 (1,349–6,045)	0,006
Sdělena dg. VHC někdy v životě	3,090	3,037 (1,448–6,373)	0,003
Příslušnost k romské komunitě	3,172	3,377 (1,617–7,053)	0,001

Tabulka 5. Diskrétní nebo kontinuální proměnné, které zůstaly signifikantní po adjustaci na pohlaví a věk v multinomiálním logistickém regresním modelu

Table 5. Discrete or continuous variables that remained significant after adjusting for gender and age in the multinomial logistic regression model

Dotazníková studie 1 (n = 131)			
Proměnná		Průměr	p-hodnota
Počet odvozů zdravotnickou záchrannou službou za rok	SVL Cejl	1,26	0,038
	mimo SVL Cejl	0,54	
Hodnocení duševního zdraví na škále 1–10	SVL Cejl	5,47	0,015
	mimo SVL Cejl	6,74	
Počet bariér vstupu do léčby (z celkových 5)	SVL Cejl	2,58	0,029
	mimo SVL Cejl	1,95	

DISKUSE

Výsledky ukázaly, že míra rizikového chování spojeného s injekční aplikací drog je mezi PWUDs v Brně poměrně vysoká, že injekční aplikace ve veřejném prostoru a výskyt předávkování a incidentů spojených s aplikací drog jsou zejména v SVL Cejl poměrně časté a že osoby ze SVL Cejl vykazují v mnoha ohledech rizikovější profil a mohou tedy z účasti v programu významně profitovat. To je v souladu s výzkumy jiných programů, které ukazují, že mobilní aplikační místnosti mohou zvýšit kontakt s tou nejzranitelnější a nejrizikovější částí uživatelské populace a snížit výskyt užívání drog a příznaků užívání drog ve veřejném prostoru [49–51]. Je to také v souladu s kvalitativní složkou našeho výzkumného projektu, který potvrdil vyšší výskyt užívání heroínu a opiodů v SVL Cejl a upozornil na vysokou frekvenci injekční aplikace spojenou s nákupem a bezprostředním užitím malých dávek slabého pouličního heroínu a na spojení s pouliční prostitucí. Poměrně vysoký výskyt komerčního sexu s vyšším výskytem (na hranici statistické významnosti) mezi obyvateli SVL Cejl ve srovnání s respondenty mimo lokalitu (40,8 % vs. 24,6 %) se ukázal také v prezentované první dotazníkové studii.

Pokud jde o riziko akvirence krví přenosných nákaz, ukazuje se, že potenciálními klienty MAM jsou osoby vykazující poměrně vysokou míru rizikového chování a že tedy existuje, vzhledem k důkazům o účinnosti těchto typů programů, potenciál ke snížení míry rizikového chování a potažmo ke snížení rizika přenosu infekce. Je vhodné poznamenat, že důkazy o účinnosti různých intervencí jsou konzistentně silnější pro behaviorální indikátory (jako je např. snížení rizikového injekčního užívání, snížení frekvence užívání) než pro biologické indikátory, tj. snížení rizika HIV nebo VHC infekcí jako takových [16, 52], což je také případ AM [7]. Zejména u VHC by mohlo být jedním z vysvětlení vysoké riziko přenosu infekce dané vyšší prevalencí a nakažlivostí [5]. To znamená, že i poměrně nízká míra rizikového chování (jako je sdílení injekčních pomůcek) znamená poměrně vysoké riziko přenosu infekce a že tedy ke snížení rizika je potřeba významné snížení míry rizikového chování a poměrně vysoké populační pokrytí harm reduction intervencemi.

Data z reálného provozu MAM od září 2023 do června 2024 ukázala, že službu supervidované aplikace využilo celkem 44 klientů pro celkem 120 aplikací. Toto je poměrně malý počet, který je pod průměrem výkonnosti aplikačních místností jinde v Evropě a ve světě [53]. Je však patrný postupný nárůst aplikací a zvyšování poměru aplikací opiodů, což svědčí o nárůstu zájmu zvláště mezi klienty ze SVL Cejl. Nicméně pomalý start programů je pro danou lokalitu a komunitu typický, jak vyplývá ze zkušeností jiných programů v minulosti, jako byl metadonový program nebo terénní program pro romskou klientelu.

Je proto otázkou, nakolik může MAM v rozsahu, v jakém je v současné podobě provozována v praxi, přispět ke zlepšení zdravotní a sociální situace klientů, snížení zdravotní zátěže a zvýšení bezpečí v lokalitě, ve které působí. I když od ledna 2024 došlo k rozšíření provozních hodin MAM ze 2 na 4 hodiny denně (od 14:00 do 18:00) každý pracovní den, provoz MAM stále nepokrývá většinu času, kdy během dne dochází k aplikaci drogy. Ukazuje se, že pokud je kapacita AM nedostatečná, pokud je omezena její otevírací doba, nebo pokud je AM umístěna daleko od drogové scény, vliv na snížení míry užívání na veřejnosti může být omezený [24]. Do budoucna by proto bylo vhodné provozní dobu MAM ještě dále rozšířit.

Služby harm reduction obecně [54–56], ale specificky také služby AM [57–59], se však kvůli přísným prohibičním zákonům v oblasti nakládání s drogami potýkají s administrativními a právními překážkami, které brání jejich vzniku a rozvoji. Tyto překážky se projeví také v ČR během téměř třicetileté diskuse o jejich zavedení. Zavedení MAM v Brně pomohla právní analýza, která na základě dosavadní judikatury a výkladu právního rámce [např. 60, 61] postulovala, že držení jedné dávky drogy určené k aplikaci (tzv. konzumní držba), je ekvivalentem samotného užití drogy, které v ČR není trestné [62]. Zbývá tedy doufat, že provoz MAM v Brně se podaří udržet a pokud možno rozšířit.

Evaluační projekt se zaměřil mimo jiné také na nastavení parametrů fungování programu. Podobně jako v jiných AM ve světě [25, 63], také v MAM v Brně platí poměrně přísná pravidla pro její využívání. Jde o nízkoprahovou službu, tzn. je dodržována anonymita klientů, ale podmínkou vstupu klienta do AM je podpis informovaného souhlasu, kterým klient bere na vědomí základní pravidla AM. Musí být starší 18 let, být stávajícím klientem terénního programu a mít předchozí zkušenost s injekční aplikací. Dále je zakázáno manipulovat s drogou (prodávat, rozdávat) v prostorách služby a jejím bezprostředním okolí a jakkoliv ohrožovat personál, ostatní klienty nebo sebe. Je přísně zakázáno pomáhat si navzájem při vlastní aplikaci, klient aplikuje drogu pouze sám sobě. Rovněž se důrazně doporučuje vstupovat do AM pouze s jednou dávkou drogy určenou k aplikaci [39]. Od začátku roku 2024 mohou být v MAM po předchozím souhlasu současně 3 klienti (do té doby pouze 1 klient). Klientovi jsou k dispozici sterilní injekční jehly a stříkačky a další harm reduction pomůcky. Vše, co se při aplikaci použije, se bezpečně zlikviduje v MAM. Kromě injekčního podání je od února 2024 možná i alternativní aplikace, a to požitím látky v želatinové kapsli nebo šňupáním. Služba rovněž poskytuje základní lékařské ošetření, první pomoc v případech předávkování, distribuci naložonu, poradenství v oblasti závislosti a v případě potřeby propojení s dalšími sociálními a zdravotnickými službami.

Data v obou analyzovaných souborech pochází z anonymních průřezových dotazníkových studií, z nichž první byla provedena před spuštěním a druhá po spuštění MAM. Nejedná se tedy o prospektivní sledování stejných jedinců, i když oba soubory se mohly v omezené míře překrývat co do účasti stejných respondentů. Rozdíly mezi oběma soubory proto nelze jednoznačně interpretovat jako výsledek působení MAM. Ve druhém průzkumu byl např. výrazně nižší podíl rizikového chování a rizikových situací typu sdílení injekčních pomůcek, předávkování s obavami o zdraví nebo život, volání ZZS pro sebe nebo pro jiného, injekční aplikace ve veřejném prostoru. Pravděpodobným důvodem je zde vyšší podíl respondentů, kteří byli ve druhém průzkumu rekrutováni z metadonového programu, tedy respondentů ve stabilnější uživatelské a životní situaci s nižší pravděpodobností rizikového chování. Stejným způsobem lze vysvětlit rovněž zjištění, že ve druhém souboru bylo více osob, jejichž primární drogou byly opioidy (39,7 % oproti 27,5 %), a také více osob považujících se za Romy (50,7 % oproti 20,3 %), neboť klienty metadonových programů v Brně jsou především osoby romské národnosti. Rovněž zvýšenou míru protestovanosti na VHC a HIV nebo vyšší výskyt VHC ve druhé studii lze přičíst rozdílu v rekrutování a složení obou souborů.

Dotazníkové průřezové studie jsou zatíženy informačním bias. Respondenti uváděli, že dotazník je příliš dlouhý a složitý, a někteří respondenti, zejména z romské komunity, považovali některé otázky za velmi citlivé, což mohlo vést k odmítnutí některých částí dotazníku nebo ke zkreslení dané vyhýbavými odpověďmi. I když údaje uváděné ve výzkumech lidmi, kteří užívají drogy, jsou obecně považovány za spolehlivé [64], míra zkreslení závisí na citlivosti otázek, na kontextu dotazování, na designu studie apod. V tomto ohledu vzbuzuje pochybnost např. údaj o poměrně vysoké prevalenci HIV infekce, a to údajně i z recentního testování, který nepotvrzují jiné informační zdroje. Zvláště u klientů služeb se pak mohou více projevit tzv. social desirability bias nebo evasive answer bias.

I navzdory zvýšené snaze se nepodařilo získat větší soubory, které by umožnily testování multinomiálních regresních modelů se současnou kontrolou více proměnných. Ty by byly žádoucí pro lepší porozumění komplexnějším vztahům mezi proměnnými a jejich přesnější interpretaci.

ZÁVĚRY

Program AM byl v Brně zahájen v září 2023 ve formě mobilní jednotky. Výsledky dvou prezentovaných průřezových šerení před a po spuštění programu ukázaly, že jeho spuštění bylo odůvodněné, neboť výskyt injekčního užívání drog, včetně aplikace ve veřejném prostoru, a výskyt dopadů s tím spojených je v Brně, zejména

v SVL Cejl, značný. Umístění MAM specificky v SVL Cejl bylo vhodné, neboť PWUDs v této lokalitě vykazují vyšší míru rizikového chování jak ve vztahu k užívání ve veřejném prostoru a rizikům předávkování, tak ve vztahu k rizikům krví přenosných infekčních onemocnění jako HIV a VHC. Klienti ze SVL Cejl současně vykazují vyšší ochotu službu MAM využít. Nastavení a dopady MAM v Brně na zdravotní a sociální situaci klientů a na komunitu je vhodné dále sledovat a analyzovat.

LITERATURA

1. Mravčík V, Florián Z, Nečas V, Štolfa J. Infekční a další somatická komorbidita problémových uživatelů drog – výsledky průřezové studie s lékařským vyšetřením. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*, 2016;1(65):56–62.
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K. Veřejnozdravotní význam užívání návykových látek. *Hygiena*, 2019;64 (1):21–26.
3. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet Global health*, 2017;5(12):e1192–e207.
4. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.*, 2016;16(12):1385–1398.
5. Paintsil E, Binka M, Patel A, Lindenbach BD, Heimer R. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *The Journal of infectious diseases*, 2014;209(8):1205–1211.
6. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*, 2018;113(3):545–563.
7. ECDC, EMCDDA. *Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs: 2023 update*. Stockholm: ECDC; 2023 2011.
8. WHO. *Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. Geneva: World Health Organization; 2022.
9. Hedrich D, Pirona A, Wiessing L. From margin to mainstream: The evolution of harm reduction responses to problem drug use in Europe. *Drugs: education, prevention and policy*, 2008;15(6):503–517.
10. Rhodes T, Hedrich D. *Harm reduction and the mainstream*. In: Rhodes T, Hedrich D, editors. Harm reduction: evidence, impacts and challenges Scientific Monograph Series No 10. Lisbon: European monitoring centre for drugs and drug addiction; 2010.
11. Hunt N, Ashton M, Lenton S, Mitcheson L, Nelles B, Stimson G. A review of the evidence-base for harm reduction approaches to drug use Forward Thinking On Drugs 2003 [cited 2014 July 7]. Available at [www: https://www.researchgate.net/publication/242557610_A_review_of_the_evidence-base_for_harm_reduction_approaches_to_drug_use](https://www.researchgate.net/publication/242557610_A_review_of_the_evidence-base_for_harm_reduction_approaches_to_drug_use).
12. EMCDDA. *Prevenace smrtelných předávkování. Zaostřeno*, 2019;2019(1):1–8.
13. Levensgood TW, Yoon GH, Davoust MJ, Ogden SN, Marshall BDL, Cahill SR, et al. Supervised Injection Facilities as Harm Reduction: A Systematic Review. *American journal of preventive medicine*, 2021;61(5):738–749.
14. Kennedy MC, Karamouzian M, Kerr T. Public Health and Public Order Outcomes Associated with Supervised Drug Consumption Facilities: a Systematic Review. *Current HIV/AIDS reports*. 2017;14(5):161–183.
15. Folch C, Lorente N, Majó X, Parés-Badell O, Roca X, Brugal T, et al. Drug consumption rooms in Catalonia: A comprehensive evaluation of social, health and harm reduction benefits. *Int J Drug Policy*, 2018;62:24–29.

16. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, Kimber J, Pharris A, Hope V, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy*, 2014;25(1):34–52.
17. Potier C, Laprèvote V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. *Drug Alcohol Depend*, 2014;145:48–68.
18. Myer AJ, Belisle L. Highs and Lows: An Interrupted Time-Series Evaluation of the Impact of North America's Only Supervised Injection Facility on Crime. *Journal of Drug Issues*, 2017;48(1):36–49.
19. Wood E, Tyndall MW, Lai C, Montaner JSG, Kerr T. Impact of a medically supervised safer injecting facility on drug dealing and other drug-related crime. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, 2006;1:13.
20. Wilson DP, Donald B, Shattock AJ, Wilson D, Fraser-Hurt N. The cost-effectiveness of harm reduction. *Int J Drug Policy*, 2015;26 Suppl 1:S5–11.
21. Behrends CN, Paone D, Nolan ML, Tuazon E, Murphy SM, Kapadia SN, et al. Estimated impact of supervised injection facilities on overdose fatalities and healthcare costs in New York City. *J Subst Abuse Treat*, 2019;106:79–88.
22. Enns EA, Zaric GS, Strike CJ, Jairam JA, Kolla G, Bayoumi AM. Potential cost-effectiveness of supervised injection facilities in Toronto and Ottawa, Canada. *Addiction*, 2016;111(3):475–489.
23. Tran V, Reid SE, Roxburgh A, Day CA. Assessing Drug Consumption Rooms and Longer Term (5 Year) Impacts on Community and Clients. *Risk Manag Healthc Policy*, 2021;14:4639–4647.
24. Hedrich D, Kerr T, Dubois-Arber F. *Drug consumption facilities in Europe and beyond*. In: Rhodes T, Hedrich D, editors. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. EMCDDA Scientific Monograph Series. Lisbon: European monitoring centre for drugs and drug addiction; 2010. p. 305–331.
25. EMCDDA, C-EHRN. Joint report by the EMCDDA and C-EHRN: Drug consumption rooms. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Correlation – European Harm Reduction Network, 2023.
26. EMCDDA. Infographic. Location and number of drug consumption facilities throughout Europe Lisbon: European Union Drugs Agency; 2023 [cited 2024 July 4]. Available at www.euda.europa.eu/media-library/infographic-location-and-number-drug-consumption-room-facilities-throughout-europe_en.
27. ENDCR. *Location and number of drug consumption rooms throughout Europe*. Amsterdam: Correlation – European Harm Reduction Network, 2024.
28. Ricciardelli R, Whitten C, Johnston M. "How are we gonna get them off the drugs if they're allowed to stay on it?" correctional officer perspectives on Overdose prevention sites in prisons. *Criminal Justice Studies*, 2024;37(1):39–58.
29. McKendy L, Biro SM, Miron M, Keown LA. Understanding overdose incidents in Canadian federal custody. *International Journal of Drug Policy*, 2021;92:103131.
30. EMCDDA. Spotlight on Drug consumption rooms Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2022 [cited 2024 July 5]. Available at www.euda.europa.eu/spotlights/drug-consumption-rooms_en.
31. Zábranský T. *Aplikační a uživatelské místnosti: přehled dostupných zkušeností a výzkumu [Application and User Rooms: an Overview of Available Experiences and Research]*. Praha: Městská část Praha 1; 1999. p. 20.
32. Mladá K, Pavlovská A, Novák P. Vybrané harm reduction služby v Berlíně. *Adiktologie*, 2010(4):252–258.
33. Zábranský T. Aplikační místnosti, nebo šlehárny? Praha: Listy Prahy 1 a Neviditelný pes; 2001 [cited 2024 July 7]. Available at [www: https://www.minaricik.cz/noviny/aplikacni.htm](https://www.minaricik.cz/noviny/aplikacni.htm).
34. Procházková L, Herzog A. Kauza o Václavák aneb případová studie monitorující aktivity směřující k řešení situace výskytu otevřené drogové scény na Václavském náměstí v Praze. 2010 2010. Report No.
35. Janíková B. Aplikační místnosti – centra pro zdravotnický supervidovanou aplikaci omamných a psychotropních látek. *Zaostře-no na drogy*, 2011;9(1):1–11.
36. Remešová R. *Zřizování a provozování aplikačních místností pro uživatele drog: přehled zahraničních zkušeností*. Praha: Univerzita Karlova; 2017.
37. Janouškovec V. *Aplikační místnosti pro uživatele drog – analýza potřeb*. Praha: Univerzita Karlova; 2013.
38. Moravcová M. *Ne/zavedení aplikačních místností v České republice*. Praha: Univerzita Karlova; 2014.
39. Společnost Podané ruce. *Program aplikační místnosti v Brně a jeho východiska*. Brno: Společnost Podané ruce, 2023.
40. Mravčík V. *Mobilní aplikační místnost v Brně – prezentace*. Seminář o aplikační místnosti v Brně; 29. června 2023; Podaná kavárna, Brno: Společnost Podané ruce; 2023.
41. Společnost Podané ruce. *Společnost Podané ruce spouští v Brně první program bezpečnější aplikace a prevence předávkování v České republice*. Brno: Společnost Podané ruce; 2023 [cited 2024 July 7]. Dostupné na [www https://podaneruce.cz/spolecnost-podane-ruce-spusti-v-brne-prvni-program-bezpecnejsi-aplikace-a-prevence-predavkovani-v-ceske-republice/](https://podaneruce.cz/spolecnost-podane-ruce-spusti-v-brne-prvni-program-bezpecnejsi-aplikace-a-prevence-predavkovani-v-ceske-republice/).
42. Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti. *Multiplikátor 2019: průzkum mezi klienty nízkoprahových programů*. 2019.
43. Janíková B, Mravčík V. *Séroprevalence VHC u injekčních uživatelů drog v roce 2018*. Praha: Úřad vlády ČR, 2019.
44. AdRes Institut. *RDS studie – seroprevalenční studie a odhad problémového užívání drog ve statutárním městě Brně*. Závěrečná zpráva. Brno: Magistrát města Brna., 2019.
45. Mravčík V, Mladá K, Drbohlavová B. Infectious and Other Somatic Comorbidity in People who Inject Drugs – Results of a Cross-sectional Survey. *Adiktologie*. 2018;18 (3–4):141–150.
46. Mravčík V, Kožený J, Nečas V, Tišanská L. Bariéry léčby infekčních a dalších somatických onemocnění u uživatelů drog. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.*, 2020;62(2):73–80.
47. EMCDDA. *DRID Guidance Module: Example questionnaire for bio-behavioural surveys in people who inject drugs*. Lisbon: European monitoring centre for drugs and drug addiction, 2013.
48. EMCDDA. *Treatment demand indicator. Standard protocol 3.0. Guidelines for reporting data on people entering drug treatment in European countries*. Lisbon: European monitoring centre for drug and drug addiction 2012.
49. Taylor H, Curado A, Tavares J, Oliveira M, Gautier D, Maria JS. Prospective client survey and participatory process ahead of opening a mobile drug consumption room in Lisbon. *Harm Reduction Journal.*, 2019;16(1):49.
50. Taylor H, Leite Â, Gautier D, Nunes P, Pires J, Curado A. Community perceptions surrounding Lisbon's first mobile drug consumption room. *Dialogues in Health*, 2022;1:100031.
51. Trayner KMA, Palmateer NE, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Shepherd SJ, Gunson RN, et al. High willingness to use drug consumption rooms among people who inject drugs in Scotland: findings from a national bio-behavioural survey among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*, 2021;90:102731.
52. Palmateer N, Kimber J, Hickman M, Hutchinson S, Rhodes T, Goldberg D. Evidence for the effectiveness of sterile injecting equipment provision in preventing hepatitis C and human immunodeficiency virus transmission among injecting drug users: a review of reviews. *Addiction*, 2010;105(5):844–859.
53. Woods S. Drug Consumption Rooms in Europe – organisational overview. *Researchgate*. doi: 10.13140/RG.2.2.34829.15842; 2014.
54. Mravčík V. Dekriminalizace a chytrá regulace psychoaktivních látek – moderní alternativa prohibice [Decriminalisation and smart regulation of psychoactive substances: a modern alternative to prohibition]. *Čas Lék čes*, 2023;162(6):231–237.
55. Malinowska-Sempruch K, Lohman D. From drug prohibition to regulation: a public health imperative. *Lancet*, 2022;400(10353):645–646.
56. Tyndall M, Dodd Z. How Structural Violence, Prohibition, and Stigma Have Paralyzed North American Responses to Opioid Overdose. *AMA J Ethics.*, 2020;22(1):E723–8.
57. Malliori M, Galinaki S, Papakonstantinou AK. ODYSSEAS: supervised use of drugs versus bureaucracy in Greece. *The lancet Psychiatry*, 2015;2(2):e3.
58. Skretting A. The Nordic countries and public drug-injection facilities. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 2006;13(1):5–16.
59. Holland A, Harris M, Hickman M, Lewer D, Shorter GW, Horsley J, et al. Overdose prevention centres in the UK. *The Lancet Public Health*, 2022;7(3):e196–e7.
60. Jelínek J. *Trestní zákoník a trestní řád s poznámkami a judikaturou*. Praha: Leges; 2014.

61. Ščerba F. *Trestní zákoník: komentář*. Praha: C.H. Beck; 2020.
62. Mravčík V, Janíková B, Černíková T. *Koncept aplikační místnosti v podmínkách ČR*. Praha: Úřad vlády ČR, Sekretariát Rady vlády pro koordinaci politiky v oblasti závislostí, 2022.
63. Hedrich D. European report on drug consumption rooms. Lisbon: European monitoring centre for drugs and drug addiction; 2004.
64. Darke S. Self-report among injecting drug users: a review. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51(3):253–63; discussion 67–68.

Úloha autorů

VM, BJ, DN navrhli a koordinovali výzkumný projekt, DN vkládala data, DN a DT prováděly statistickou analýzu dat. VM vytvořil koncept tohoto článku. Všichni autoři se podíleli na vzniku článku a schválili jeho konečnou verzi.

Poděkování

Tento článek byl podpořen nadací The Western-Eastern European Partnership Initiative on HIV, viral hepatitis and tuberculosis (WEE-PI), projekt ID 201 a programem Cooperatio, vědní oblast HEAS, které podpořily výzkumný projekt. Úřad vlády ČR, Jihomoravský kraj a město Brno podpořily samotnou realizaci MAM. Společnost Gilead Sciences s.r.o. podpořila samotnou realizaci MAM a publikaci výsledků výzkumu prostřednictvím peněžního grantu. Zdroje podpory neměly žádný vliv na design, průběh ani výsledky výzkumu. Autoři dále děkují za spolupráci místním institucím a samosprávě, zejména městské části Brno – sever.

Do redakce došlo dne 2. 8. 2024.

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.
Společnost Podané ruce o.p.s.
Hilleho 1842/5
602 00 Brno
e-mail: mravcik@podaneruce.cz

Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému v dětském věku – diagnostika (MRI CNS), klinický průběh a léčba

Štěpánová E.^{1, 2, 3}, Doležalová I.^{4, 5}, Sagan J.^{6, 7}, Krahulík D.⁸, Hanzlíková P.^{9, 10, 11}

¹Oddělení dětské neurologie FN Ostrava, Ostrava

²Katedra klinických neurověd OU Ostrava, Ostrava

³FN a LF UP Olomouc, Olomouc

⁴1. Neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

⁵Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Bohunice

⁶Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, Ostrava

⁷Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

⁸Neurochirurgická klinika FN a LF UP Olomouc, Olomouc

⁹Ústav radiodiagnostický FN Ostrava, Ostrava

¹⁰Ústav zobrazovacích metod OU Ostrava, Ostrava

¹¹Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc, Olomouc

SOUHRN

Autoimunitní encefalitidy jsou autoimunitně podmíněná onemocnění centrálního nervového systému s převážným postižením mozkové kůry. Jedná se o heterogenní skupinu stavů projevující se nově vzniklým neurologickým a psychiatrickým deficitem u dříve zdravých dětí. Tyto poruchy se odlišují závažností, klinickým průběhem a etiologií. Na rozdíl od dospělé populace u dětí převládají neparaneoplastické encefalitidy. V rámci prognózy a léčby je nejdůležitější identifikovat přítomnost antineuronálních protilátek. Rozlišujeme protilátky proti povrchovým antigenům nebo intracelulárním antigenům. Autoimunitní onemocnění příznivě reagují na imunoterapii, proto je nezbytná rychlá diagnostika a včasná léčba, která může vést k rychlejší úzdavě, snížení frekvence relapsů a kognitivního deficitu. Naše sdělení se zaměřuje na diagnostické a léčebné zkušenosti s nejfrekventovanějšími autoimunitními encefalitidami a protilátkami zprostředkovanými demyelinizačními syndromy v dětském věku ve Fakultní nemocnici Ostrava.

KLÍČOVÁ SLOVA

autoimunitní encefalitidy – antineuronální protilátky – magnetická rezonance

ABSTRACT

Štěpánová E., Doležalová I., Sagan J., Krahulík D., Hanzlíková P.: Autoimmune diseases of the central nervous system in childhood – diagnosis (MRI CNS), clinical course, and treatment

Autoimmune encephalitis is a group of autoimmune-related diseases of the central nervous system with the predominant involvement of the cerebral cortex. It is a heterogeneous group of conditions manifested by newly emerging neurological and psychiatric deficits in previously healthy children. These disorders differ in severity, clinical course, and aetiology. Unlike the adult population, non-paraneoplastic encephalitis is prevalent in children. Antineuronal antibodies are the most critical prognostic and therapeutic indicators. Antibodies are directed either against surface antigens or intracellular antigens. Autoimmune diseases respond favourably to immunotherapy. Therefore, rapid diagnosis and timely treatment are essential and can lead to faster recovery and lower rates of relapses and cognitive deficits. This article focuses on the diagnostic and therapeutic experience with the most common types of autoimmune encephalitis and antibody-mediated demyelinating syndromes in childhood at the University Hospital Ostrava.

KEY WORDS

autoimmune encephalitis – antineuronal antibodies – magnetic resonance imaging

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 65–75
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139688>

ÚVOD

Autoimunitní encefalitidy – charakteristika

Autoimunitní encefalitidy predilekčně postihují mozkovou kůru, ale mohou být kombinovány i se zánětem v oblasti bílé hmoty, mozkového kmene, míchy nebo mozkových obalů. V článku se soustředujeme na projevy onemocnění v dětském věku, v tomto období je incidence 1–2 případy na 100 000 dětí a mladistvých do 18 let za rok. Autoimunitní encefalitidy vznikají působením patogenních protilátek nebo autoagresivních imunitních buněk takzvaných T-lymfocytů [1].

Dělíme je do dvou skupin:

1. Paraneoplastické encefalitidy: Protilátky asociované s paraneoplastickými encefalitidami jsou spojeny s nádorovým onemocněním. Imunitní systém reaguje na epitop nádorové tkáně, což vede k tvorbě autoproti-látek, které zkříženě reagují s intracelulárními antigeny centrální nervové soustavy (CNS).

2. Neparaneoplastické encefalitidy: V tomto případě je geneze protilátek odlišná. Jedná se o protilátky cílené proti povrchovým antigenům nervové tkáně, konkrétně proti receptorům či komplexům iontových kanálů.

Pro diagnostiku, léčbu a prognózu je nejdůležitější průkaz charakteru a typu antineuronální protilátky. Protilátky proti povrchovým antigenům, které nacházíme u neparaneoplastických encefalitid, jsou považovány za přímo patogenní svou vazbou na cílový antigen. Povrchový antigen je po navázání konkrétního typu protilátky internalizován, tímto mechanismem dochází k úbytku funkčních receptorů na cytoplasmatické membráně nebo ke zničení cílové buňky např. mechanismem komplementem zprostředkované buněčné smrti (např. protilátky proti glutamátovým N-metyl-D-aspartátovým receptorům [anti-NMDAR protilátky]). Protilátky proti intracelulárním antigenům nejsou považovány za přímo patogenní, v těchto případech hraje významnou roli buněčná imunita (např. protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové [anti-GAD protilátky]).

V případě detekce specifického typu protilátky hovoříme o **jisté autoimunitní encefalitidě**.

Velká část pacientů nemá v séru a likvoru protilátky přítomné nebo je nejsme schopni dosavadními laboratorními technikami detekovat. Nesplňují tedy kritéria jisté autoimunitní encefalitidy. Hovoříme o tzv. **protilátkově negativní autoimunitní encefalitidě (ANAE, anti-body-negative autoimmune encephalitis)**. Nicméně, je nutné si uvědomit, že naši schopnost detekovat přítomnost konkrétního typu protilátky ovlivňuje způsob, jakým je detekce prováděna. Ve většině laboratoří jsou protilátky detekovány pouze pomocí komerčně dostupných kitů, které se často omezují jen na ty nejzákladnější [2, 3, 4].

Podezření na protilátkově negativní autoimunitní encefalitidy (ANAE) může podpořit vyšetření mozko-

Tabulka 1. Kritéria pro stanovení pravděpodobné autoimunitní encefalitidy

Table 1. Criteria for likely determining AIE

1. subakutní rozvoj (< 3 měsíce) poruchy krátkodobé paměti, kognitivní dysfunkce, psychiatrické příznaky
2. alespoň jedno z následujících kritérií – nově vzniklé ložiskové neurologické příznaky, epileptické záchvaty nevysvětlitelné předchozím záchvatovým onemocněním, pleocytóza mozkomíšního moku, MR mozku svědčící pro encefalitidu (hypersignální změny na sekvenci FLAIR mediálně temporálně uni či bilaterálně nebo multifokální hypersignální změny na sekvenci FLAIR v šedé či bílé hmotě odpovídající obrazu demyelinizace či zánětu
3. vyloučení jiné diagnózy – např. infekční encefalitidy, tumory, metastatické procesy [5]

Zkratky: FLAIR – kapalinou tlumená inverzní obnova
Abbreviations: FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

míšního moku, ve kterém nacházíme pleocytózu nebo intratekální syntézu IgG protilátek (tabulka 1).

Pro diagnózu pravděpodobné autoimunitní encefalitidy by měla být splněna kritéria – tabulka 1 [2, 3, 4].

V posledních letech také dochází k rozvoji diagnostiky získaných demyelinizačních syndromů CNS. V rámci jejich diagnostiky vyšetřujeme ze séra protilátky asociované s demyelinizací, konkrétně se jedná o protilátky cílené proti aquaporinu 4 (AQP4-IgG) a myelin oligodendrocytární glykoproteinu (MOG-IgG).

Anti-MOG-IgG asociované onemocnění, autoimunitní limbické encefalitidy a anti-NMDAR encefalitidy představují nejčastější jednotky, s kterými se v dětském věku setkáváme.

DIAGNOSTIKA A KLINICKÝ PRŮBĚH AUTOIMUNITNÍCH ENCEFALITID U DĚTÍ

Diagnostika autoimunitních encefalitid může být komplikovaná. Klinické projevy se překrývají v rámci jednotlivých typů, současně i mezi autoimunitními encefalitidami a jinými zánětlivými onemocněními CNS (zejména herpetickými encefalitidami). V rámci diferenciální diagnostiky je rovněž nutné pomýšlet na metabolické či psychiatrické poruchy.

V klinickém průběhu existují určité rozdíly mezi autoimunitními encefalitidami u dětí a dospělých.

U dětí jsou v úvodu onemocnění častěji přítomny **refrakterní epileptické záchvaty (fokální, generalizované, multifokální) a fokální motorické deficity**. U dospělých pacientů naopak dominuje psychiatrická symptomatologie, status epilepticus.

Neuropsychiatrické příznaky v dětském věku mívají akutní až subakutní nástup v důsledku abnormální imunitní odpovědi v rámci CNS. Projevují se **poruchami chování** v podobě vzteku, agrese, agitovanosti, stereotypního chování, **abnormní pohyby** (ataxie, dystonie, myoklonus nebo tremor), **úzkosti, deprese, halucina-**

ce, hypersexualita, poruchy spánku. U adolescentů se častěji rozvíjí psychóza. Určitý stupeň **kognitivního deficitu** je pozorován u naprosté většiny dětských pacientů. Zejména u malých dětí, je posouzení paměťového deficitu velmi náročné. Nápadnějším příznakem může být vývojová regrese, porucha či ztráta řeči.

Klinický průběh autoimunitních encefalitid je nejčastěji akutní až subakutní, příznaky se rozvíjí během dnů až týdnů (< 3 měsíce), často v návaznosti na febrilie (až u 50 % dětí), nespecifický virový infek, eventuálně vakcinaci. Náhlý vznik příznaků během minut, hodin je méně typický a měl by vést k závažnému podezření na jinou etiologii – nejčastěji cévní či infekční.

Diagnostika se opírá o výše uvedený klinický obraz, vyšetření protilátek ze séra a likvoru, komplexní likvorologické vyšetření, magnetickou rezonanci (MRI) mozku, elektroencefalografii (EEG), pozitronovou emisní tomografií (PET) a oncoscreening v případě podezření na paraneoplastickou etiologii.

V mozkomíšním moku nacházíme zánětlivý obraz – mírnou lymfomonocytární pleocytózu, intratekální produkci protilátek charakterizovanou pozitivním IgG indexem nebo přítomností oligoklonálních IgG pásů. Normální nálezy v likvoru však diagnózu nevyklučuje, nacházíme je až u 50 % pacientů.

Hlavní roli v zobrazení hraje MRI mozku, která prokazuje změny v signálu v T2 vážených obrazech a sekvencích FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) až v 70 % případů [5, 6, 7]. Postkontrastní 3D FLAIR vykazuje největší specifitu k zánětlivému poškození leptomening a juxtakortikálních oblastí [8]. Roli hraje i difúzně vážený obraz (DWI) [9, 10].

Při negativním MR můžeme detekovat změny na FDG-PET (PET s fluorodeoxyglukózou) mozku (hypermetabolismus v poškozených oblastech, zejména temporálních). EEG vykazuje difúzní nespecifické změny, popř. epileptiformní výboje.

Diferenciální diagnostika autoimunitních encefalitid

Diferenciální diagnostika klinických projevů zahrnuje řadu onemocnění. **Na dětský věk** je typicky vázán **Rasmussenova encefalitida** (chronická fokální encefalitida) s typickým klinickým obrazem – farmakorezistentní epilepsií, progredující atrofii jedné mozkové hemisféry, progredujícím neurologickým deficitem. **Dětský neuropsychický syndrom s akutním začátkem (PANS)**, pro který je charakteristická imunitní reakce způsobená různými infekčními patogeny, což vede k autoimunitnímu zánětu CNS. Dále je nutné pomyslet na **dětskou autoimunitní neuropsychickou poruchu spojenou se streptokokovou infekcí (PANDAS)**. V případě **nově vzniklého refrakterního status epilepticus (NORSE, newly-onset refractory status epilepticus)**, tj. v případě status epilepticus, který se rozvinul u pacienta bez anamnézy epilepsie či jiného neurologického onemocnění, je diferenciální diagnos-

tika široká. Nicméně je nutno na rozvoj autoimunitní encefalitidy vždy pomyslet (představuje až 40 % NORSE). Další jednotkou, s kterou se můžeme setkat a je typicky vázána na dětský věk, je **refrakterní status epilepticus po předchozím febrilním infektu (FIRES, febrile infection-related epilepsy syndrome)** nejčastěji dýchacích cest, gastroenteritidě u původně zdravých dětí ve věku 3–15 let bez předchozí anamnézy epilepsie. Záchvaty nereagují na běžnou antiepileptickou medikaci, převažuje nutnost přechodné terapie barbiturátovým kómatem. Po akutní fázi (1–12 týdnů) následuje chronická fáze s typickým rozvojem farmakorezistentní epilepsie s poškozením kognitivních funkcí, včetně paměti [11, 12].

Paraneoplastické encefalitidy jsou v dětské populaci oproti dospělé velmi vzácné, ale v rámci diferenciální diagnostiky je vhodné provést základní onkologické vyšetření, vč. vyšetření paraneoplastických protilátek v séru i likvoru. **Anti-NMDAR encefalitida** bývá ve 20 % u dospívajících dívek a žen spjata s teratomem ovarií. V případě atypických klinických příznaků charakteru opsoklonus-myoklonus musíme vyloučit **neuroblastom**. Jedná se o embryonální maligní nádor raného dětského věku, který pochází z buněk nervové tkáně, vzniká maligním zvratem nezralých buněk sympatiku.

Dále diferenciální diagnostika zahrnuje onemocnění, které se vyskytují v dětském i dospělém věku. Jedná se o etiologii infekční (klíšťová a herpetická encefalitida), neurodegenerativní, metabolické onemocnění, intoxikace, polékové encefalopatie.

LÉČBA AUTOIMUNITNÍCH ENCEFALITID

V případě autoimunitních encefalitid spojených s paraneoplastickými protilátkami, které jsou namířeny proti extracelulárním antigenům, je pravděpodobné očekávat příznivý efekt imunomodulační terapie. Pro úspěšnost léčby je nutné včasné zahájení terapie. Absence průkazu protilátek onemocnění autoimunitní encefalitidou ji v žádném případě nevyklučuje. Pozitivita protilátek může přetrvávat i po zlepšení stavu, neslouží ani k monitorování efektu léčby ani k detekci recidivy.

Doporučené postupy léčby u dětských pacientů nejsou jednoznačně k dispozici, léčba odpovídá standardní terapii u dospělých pacientů a můžeme ji rozdělit do dvou kategorií:

1. symptomatickou terapii
2. imunomodulační terapii

Symptomatická terapie ovlivňuje příznaky onemocnění (epileptické záchvaty, psychiatrické projevy, extrapyramidové příznaky, poruchy spánku, vegetativní obtíže, bolest, spasticitu), nikoliv však prognózu základního onemocnění. V léčbě epileptických záchvatů se osvědčil efekt topiramátu, jehož mechanismus účinku je blokáda Na-kanálů, potencování aktivity GABA a in-

hibice cestou blokace glutamátových receptorů.

Imunomodulační terapii dělíme do tří linií. Léčba I. linie (Methylprednisolon), intravenózní imunoglobuliny (IVIG) a plazmaferéza vedou vymizení klinických projevů u 60–80 % pacientů. Methylprednisolon podáváme v dávce 20–30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den po dobu 3–5 dní, pokračování perorálním podáváním kortikoidů, s následným pozvolným snižováním. U závažných forem autoimunitních encefalitid je indikována okamžitá kombinovaná terapie (kombinace intravenózních kortikoidů a IVIG nebo intravenózních kortikoidů a plazmaferéz). Léčba II. linie následuje po selhání terapie I. linie, zahrnuje monoklonální protilátku rituximab a cyklofosamid, léčba III. linie cytostatikum bortezomib a monoklonální protilátka tocilizumab.

Nedostatečná léčba či oddálení jejího zahájení zhoršuje u řady pacientů prognózu a zvyšuje riziko relapsů. Současně však nesmíme zapomínat na řadu nežádoucích účinků (zejména infekčních) a přistupovat individuálně k jednotlivým případům podle typu autoimunitní encefalitidy, tíže jednotlivých příznaků a typu pacienta. Zejména anti-NMDAR encefalitida vzhledem k častým relapsům a závažnosti průběhu vyžaduje agresivní přístup k léčbě [11, 13–17].

ZKUŠENOSTI S AUTOIMUNITNÍMI ENCEFALITIDAMI DĚTSKÉHO VĚKU VE FNO V OBDOBÍ 2021–2023

V letech 2021–2023 jsme diagnostikovali 14 dětských autoimunitních encefalitid, což představuje 0,5 % ze všech hospitalizovaných pacientů na Oddělení dětské neurologie – tabulky 2 a 3.

U dětských pacientů, narozdíl od dospělých, převažuje akutní nástup a rychlý průběh onemocnění. U většiny pacientů dominovala kvalitativně-quantitativní porucha vědomí a epileptické paroxysmy v úvodu s příznivým efektem léčby I. linie (methylprednisolon, IVIG, plazmaferéza). Pouze anti-NMDAR encefalitidy vyžadovaly podání léčby II. linie (rituximabu).

Tabulka 2. Typ AIE a počet dětských pacientů na pracovišti Oddělení dětské neurologie Fakultní nemocnice Ostrava

Table 2. Type of AIE and number of pediatric patients at the Department of Pediatric Neurology Faculty Ostrava Hospital

anti-NMDAR encefalitida	2 pacienti
anti-LGI1 encefalitida	2 pacienti
anti-GAD encefalitida	1 pacient
ANAE	5 pacientů
anti-MOG IgG asociovaná encefalomyelitida	2 pacienti
ADEM	2 pacienti

Zkratky: ANAE – protilátkově negativní autoimunitní encefalitida; ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida
Abbreviations: ANAE – anti-body-negative autoimmune encephalitis; ADEM – acute disseminated encephalomyelitis

VYBRANÉ SYNDROMY AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ CNS V DĚTSKÉM VĚKU DIAGNOSTIKOVANÉ VE FNO – KLINICKÝ, DIAGNOSTICKÝ A LÉČEBNÝ PRŮBĚH

Anti-NMDAR encefalitida

Encefalitida s protilátkami proti NR1 podjednotce glutamátových NMDA receptorů. Patofyziologickým podkladem je vznik autoprotištěk proti NMDA receptorům mozku, tyto receptory umožňují excitační transmisí a podílejí se na plasticitě mozku, procesech paměti a učení. Patogenní protilátky se vážou na cílový epitop, způsobí jeho internalizaci. Odstranění patogenních protilátek vede ke zpětné externalizaci a obnově funkce receptorů. I u pacientů s velmi těžkým průběhem anti-NMDAR encefalitidy se setkáváme – po dosažení remise – s plnou úzdavou [2]. NMDAR encefalitida může vznikat i na paraneoplastickém podkladě. V tomto případě se vytváří protilátky proti nádorovým buňkám, nejčastěji teratomu ovarií. Tyto protilátky poté zkřížené reagují s neurony CNS. Pro anti-NMDAR encefalitidu je charakteristické postižení jak kortikálních (prefrontální kortex), tak i subkortikálních struktur (hipokampus, bazální ganglia, prefrontální kortex). Vyvolávající moment tvorby autoprotištěk u neparaneoplastických encefalitid není zatím objasněn.

U anti-NMDAR encefalitidy většinou rozvoji neurologických příznaků předchází prodromální stadium s horečkou, bolestí hlavy a známkami virového onemocnění. Následně se postupně rozvíjí neuropsychiatrická symptomatologie (v rozmezí 4–10 týdnů) s projevy agitovanosti, úzkosti, dezorientace, psychotickými příznaky (halucinace, bludy), deficitem paměti, řeči (redukce řečového projevu, mutismus) a epileptickými záchvaty. NMDAR encefalitida se liší svým klinickým průběhem a závažností u dětí a dospělých. U dospělých pacientů se s projevy centrální hypoventilace s nutností umělé plicní ventilace setkáváme až v 65 %, u dětí jen ve 23 %. Analýzy studií prokázaly, že psychóza a vyšší věk jsou spojeny s vyšší pravděpodobností nádoru [2]. Významné srdeční arytmie s nutností implantace kardiostimulátoru se popisují jen u dospělých [2]. Autonomní dysfunkce, inkontinence, hypersomie, hypertenze, hypertermie se u dětí a u dospělých vyskytují stejně často [11, 13–15].

Diagnóza spočívá v průkazu autoprotištěk imuno fluorescencí ze séra i z likvoru, senzitivita ze séra je vyšší. Dynamika poklesu titrů protilátek může korelovat s klinickým průběhem včetně relapsů, avšak pozitivita autoprotištěk může přetrvávat roky po proběhlém onemocnění i u asymptomatických pacientů. U 90 % pacientů je přítomen zánětlivý nález v likvoru. EEG vykazuje těžkou difuzní nespecifickou abnormitu charakteru výrazného zpomalení a dezorganizaci základní aktivity pozadí, v těžších případech nález extreme delta brush (delta aktivita superponovaná rychlou beta aktivitou). S remisí se EEG normalizuje.

Tabulka 3. Souhrn našich zkušeností s diagnostikou a klinickým průběhem při autoimunitních encefalitidách
Table 3. Summary of our experience with pre-diagnosis and clinical course in autoimmune encephalitis

Syndrom	Pohlaví (dívký : chlapci)	Věk	Likvor (antineurální protilátky)	Pozitivní nálezy na MRI mozku	Klinické projevy	Další specifika	Outcome
Anti-NMDAR encefalitida	2 : 0	15–17 medián 16 let	NMDAR	T2/FLAIR hypersignální změny mediotemporálně oboustranně	změna chování, porucha řeči, kvalitativní porucha vědomí, epileptické záchvaty	EEG – delta brusch (delta aktivita se superponovanou beta aktivitou)	Reziduální únavový syndrom, porucha krátkodobé paměti
Anti-LGI1 encefalitida	2 : 0	5–7 medián 6 let	LGI1	T2/FLAIR hypersignální změny mediotemporálně oboustranně	změna chování, agresivita, faciobrachiální dystonické záchvaty	Hyponatremie, porucha spánku	Projevy hyperaktivity
Anti GAD65	0 : 1	5 let	GAD65	T2/FLAIR hypersignální změny temporálně oboustranně	epileptické záchvaty, kognitivní deteriorace		Ad integrum
ANAE	2 : 3	5–17 medián 11 let	negativní	T2/FLAIR hypersignální změny temporálně oboustranně nebo multifokální změny T2/FLAIR v bílé či šedé hmotě	epileptické záchvaty, kognitivní deteriorace, psychiatrické příznaky, kvaliativně- kvantitativní porucha vědomí		70 % ad integrum 30% reziduální epileptické záchvaty, deficit krátkodobé paměti
Anti-MOG IgG asociovaná encefalomyelitida	1 : 1	4–12 medián 8 let	MOG	T2/FLAIR hypersignální ložiska – centrální šed, subependymální postižení	optická neuritida, kmenová symptomatologie, difúzní/kortikální encefalitida		Ad integrum
ADEM	0 : 2	5–11 medián 8 let	MOG	T2/FLAIR hypersignální mnohočetná difúzní multifokální léze mozku a míchy	encefalopatie (dráždivost, změna chování), porucha vědomí, epileptické záchvaty	30% pozitivita anti MOG IgG	Ad integrum

Zkratky: ANAE – protilátkově negativní autoimunitní encefalitida; ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida; EEG – elektroencefalograf, GAD – dekarboxyláza kyseliny glutamové; MOG – myelin oligodendrocytární glykoprotein; LGI 1 – gliom-inaktivovaný protein bohatý na leucin 1; NMDAR – NMDA receptor

Abbreviations: ANAE – anti-body-negative autoimmune encephalitis; ADEM – acute disseminated encephalomyelitis; EEG – electroencephalography; GAD – glutamic acid decarboxylase; MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein; G1 – leucine-rich glioma-inactivated protein 1; NMDAR –NMDA receptor

U každého pacienta je nutný komplexní onkologický screening, u dívek gynekologické vyšetření k vyloučení ovariálního teratomu. V této indikaci má význam provedení MRI pánve. MRI mozku vykazuje abnormní nálezy až u 50 % pacientů, zejména u agresivních forem. Jedná se o kortikální hyperintenzity v mediálních oblastech temporálních laloků nebo v oblastech subkortikálních struktur (hipokampus, bazální ganglia, insula, kortex).

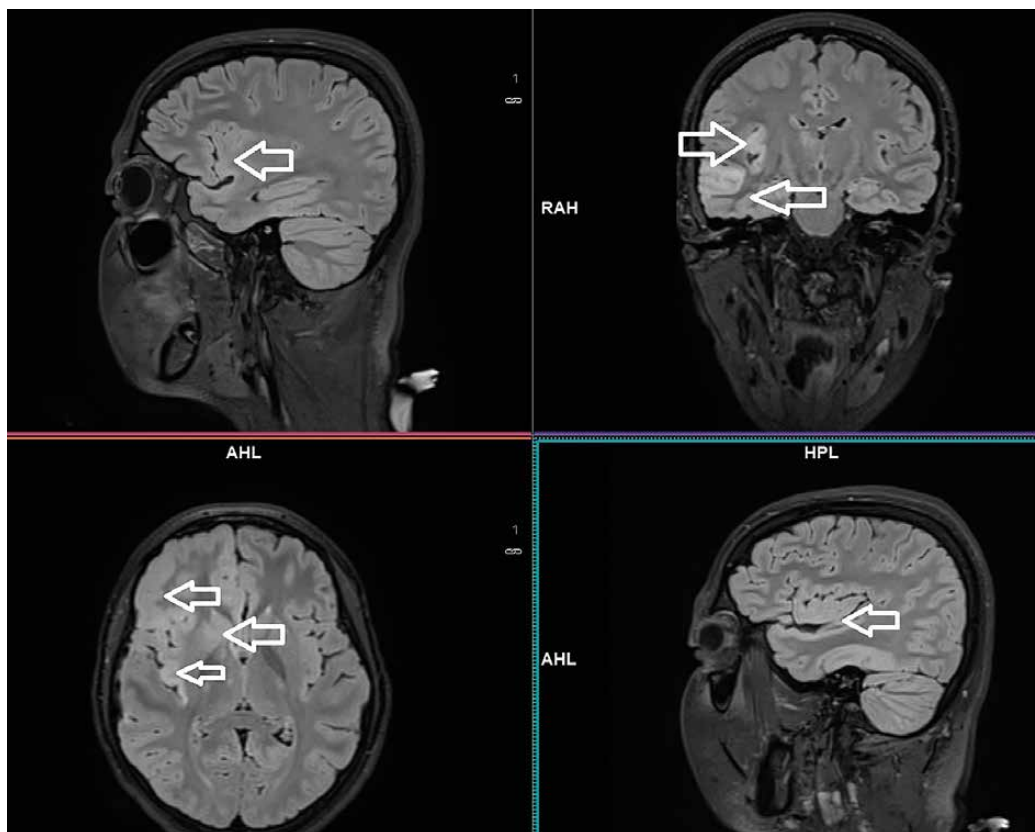
Imunoterapie probíhá dle zavedených doporučení léky I. linie ve formě pulzů intravenózních kortikoidů (20–30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den po dobu 3–5 dní)

u závažnějších forem se současným zahájením plazmaferéz (5–7 cyklů), anebo podáním imunoglobulinů 2 g/kg tělesné hmotnosti rozdělené do 2–5 dnů. U agresivních forem s nutností intenzivní péče a umělé plicní ventilace, nedojde-li ke zlepšení do dvou týdnů, je indikována terapie monoklonální protilátkou rituximabem 375 mg/m² 1x týdně po dobu 4 týdnů, event. cyklofosfamidem. Rituximab dle dosavadních studií má příznivý efekt na snižování relapsů, ty se vyskytují až u 20 % pacientů. Pro NMDAR encefalitidu je velmi časté dlouhodobé přetrvávání psychiatrických a kognitivních potíží [11, 13–15].



Obr. 1. Typická ukázka extreme delta brush (delta aktivita se superponovanou rychlou beta aktivitou) na EEG u 17leté adolescentky s anti-NMDAR encefalitidou

Figure 1. Typical example of extreme delta brush (delta activity with superimposed fast beta activity) on EEG in a 17-year-old adolescent girl with anti-NMDAR encephalitis



Obr. 2. 3D T2 axiální sken s potlačením signálu mozkomíšního moku (FLAIR) s typickými projevy zánětlivé infiltrace

Figure 2. 3D T2 axial scan with suppression of the cerebrospinal fluid signal (FLAIR) with typical manifestations of inflammatory infiltration

Šipky vymezují T2 hypersignál zejména kortikálně a juxtakortikálně, je také pravostranné postižení bazálních ganglií: 17letá dívka, 14. den od počátku klinických příznaků.

Arrows delineate T2 hypersignal mainly cortically and juxtacortically, and there is also right-sided involvement of the basal ganglia: 17-year-old girl, 14th day from the beginning of clinical symptoms

Anti-LGI1 encefalitida

Anti-LGI1 encefalitida se řadí mezi autoimunitní limbické encefalitidy postihující převážně korové oblasti mozku, je asociovaná s protilátkami proti proteinům komplexu napěťově řízeného kaliového kanálu (VGKC). Nejčastěji se vyskytují protilátky proti LGI1, což je glykoprotein asociovaný se synaptickým Kv1 VGKC, který je vysoce exprimován v hipokampu a neokortexu. Mutace LGI1 jsou spojené s autozomálně dominantní epilepsií temporálního laloku [18].

Anti-LGI1 encefalitidu charakterizuje triáda příznaků:

1. porucha krátkodobé paměti
2. psychiatrické příznaky
3. epileptické záchvaty

Téměř u poloviny pacientů se vyskytuje hyponatremie, způsobená syndromem inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu. Příznačný je rozvoj faciobrachiálních dystonických záchvatů, které špatně reagují na běžnou protizáchvatovou medikaci. Jsou charakterizovány mimovolními krátkými spasmy v oblasti mimického svalstva a svalstva končetin, konkrétně krátkou unilaterální tonickou grimasou doprovázenou abdukci a flexí ipsilaterální horní končetiny. U dětí s psychiatrickými příznaky dominuje deteriorace celkového stavu s velkou emoční instabilitou, výrazným psychomotorickým neklidem, agresivními projevy, kognitivním deficitem s poruchou řeči.

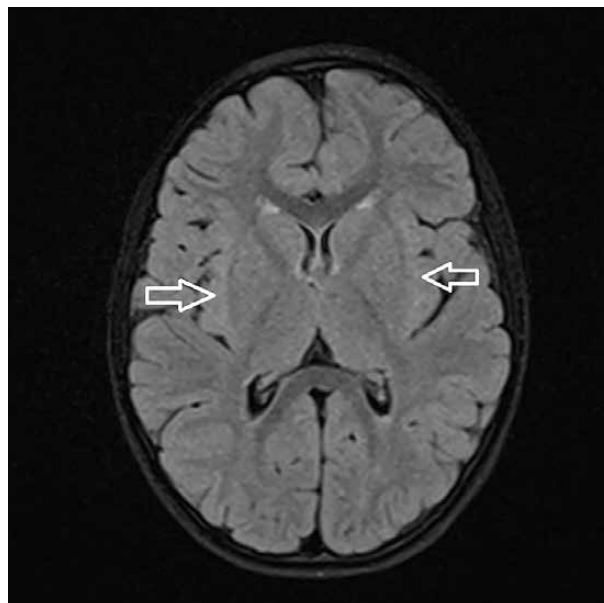
Z diagnostických metod je kauzální průkaz autoprotištětek v séru a likvoru. MRI CNS vykazuje změny spojené s encefalitidou až v 70 % případů, konkrétně se jedná o zvýšení intenzity signálu v T2 vážených sekvencích a v sekvencích FLAIR v mediálních temporálních oblastech s maximem postižení amygdaly, hipokampu a temporálních pólů. Při negativní MRI můžeme detekovat změny v FDG-PET mozku.

Léčba je shodná s léčbou ostatních autoimunitních encefalitid, příznivý efekt jsme zaznamenali v podávání pulzů intravenózních kortikoidů a imunoglobulinů s následným převedením na perorální formu kortikoidů pro možné relapsy [19].

Anti-GAD 65 encefalitida

Protilátky anti-GAD jsou spojeny s několika neurologickými syndromy, včetně Stiff-person syndrom, cerebelární ataxií a limbickou encefalitidou. GAD 65 je klíčový enzym zapojený do produkce neurotransmiteru jménem GABA (kyselin gama-aminomáselná). Sérové protilátky se mohou vyskytovat v nízkých titrech u 1 % zdravých lidí a u 80 % pacientů s diabetes mellitus 1. typu, nicméně pouze vysoké titry sérových anti-GAD protištětek a jejich pozitivita v likvoru, je spojena s autoimunitní encefalitidou. Predilekčně bývají postiženy temporální laloky. Dominují epileptické záchvaty refrakterní k medikaci, psychiatrická a kognitivní symptomatologie různého stupně (změny chování, poruchy paměti, úzkostné a depresivní stavy, apatie).

Léčba se opětovně shoduje s léčbou ostatních autoimunitních encefalitid, opětovně příznivý efekt dosáh-



Obr. 3. T2 axiální sken s potlačením signálu mozkomíšního moku (FLAIR) u anti-LGI1 encefalidity

Figure 3. T2 axial scan with suppression of cerebrospinal fluid signal (FLAIR) in anti-LGI1 encephalitis

Šipky vymezují T2 hypersignál zejména kortikálně a juxtakortikálně do oblasti externí kapsuly a claustra oboustranně: 5letá dívka, 4. den od počátku klinických příznaků.

Arrows delineate T2 hypersignal, especially cortically and juxtacortically, to the region of the external capsule and caudatum bilaterally: 5-year-old girl, 4th day from the beginning of clinical symptoms.

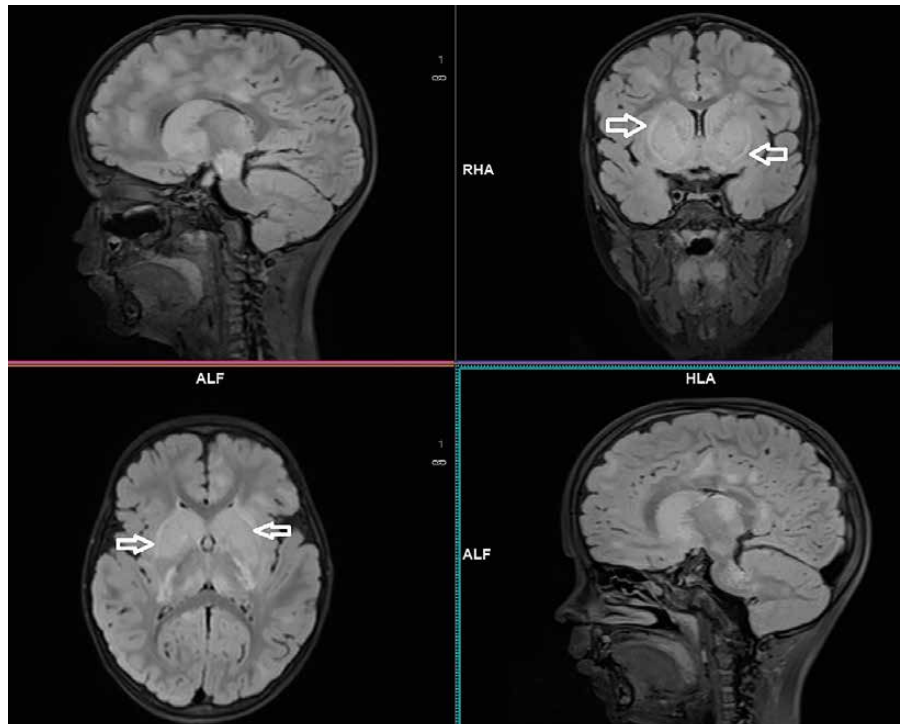
lo podávání pulzů intravenózních kortikoidů a imunoglobulinů v dávce 2/g/kg po dobu 48 hodin. U refrakterních případů byl publikován příznivý efekt rituximabu [12].

Protilátkově negativní autoimunitní encefalitidy (ANAE)

U části pacientů nejsou detekovatelné neuronální protilátky ani v séru, ani v likvoru (10–15 %). Po vyloučení jiné příčiny (infekční encefalitidy, tumory, degenerativní onemocnění) je u nich diagnostikována ANAE na základě:

1. akutních až subakutních klinických příznaků (kognitivní deficit, psychiatrické příznaky, epileptické záchvaty);
2. MRI mozku, která podporuje diagnózu autoimunitní encefalidity (typické jsou hypersignální změny na sekvenci FLAIR v mediálních částech temporálních laloků nebo multifokální hypersignální změny na sekvenci FLAIR v šedé či bílé hmotě odpovídající obrazu demyelinizace či zánětu) a
3. příznivého efektu imunoterapie.

Klinický průběh, závažnost onemocnění a doba rekonvalescence se z klinických zkušeností neliší od jiných protilátkově specifických forem autoimunitních encefalitid.

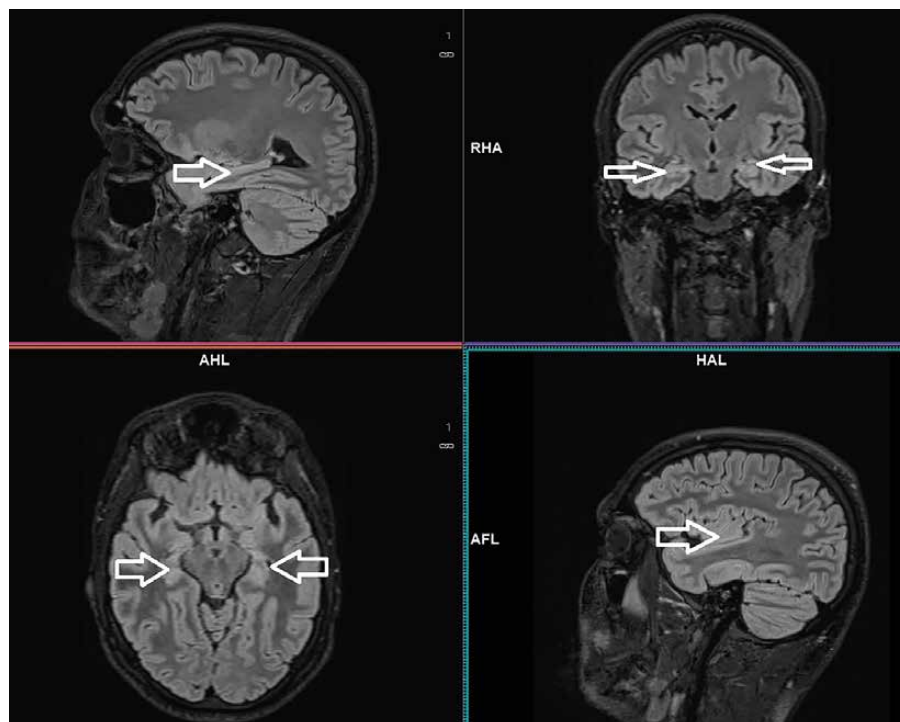


Obr. 4. 3D FLAIR u anti-GAD 65 encefalidity

Figure 4. 3D FLAIR in anti-GAD 65 encephalitis

Dominuje T2 hypersignál v diencefalu oboustranně s postižením zevních kapsul i klauster, jsou patrné splývavé demyelinizace zasahující paraventriculárně: 5letý chlapec, 5. den od počátku klinických příznaků.

The T2 hypersignal dominates in the diencephalon bilaterally, with the involvement of the external capsules and clusters, and confluent demyelination extending paraventricular is evident: 5-year-old boy, 5th day from the beginning of clinical symptoms.



Obr. 5. 3D FLAIR u ANAE encefalidity

Figure 5. 3D FLAIR in ANAE encephalitis

Šipky vymezují T2 hypersignál, zejména v oblasti obou mediálních krajín a hipokampů: 8letý chlapec, 5. den od počátku klinických příznaků.

Arrows indicate T2 hypersignal, particularly in the region of both medial landscapes and hippocampi: 8-year-old boy, 5th day from the beginning of clinical symptoms.

PROTILÁTKAMI ZPROSTŘEDKOVANÉ DEMYELINIZAČNÍ SYNDROMY

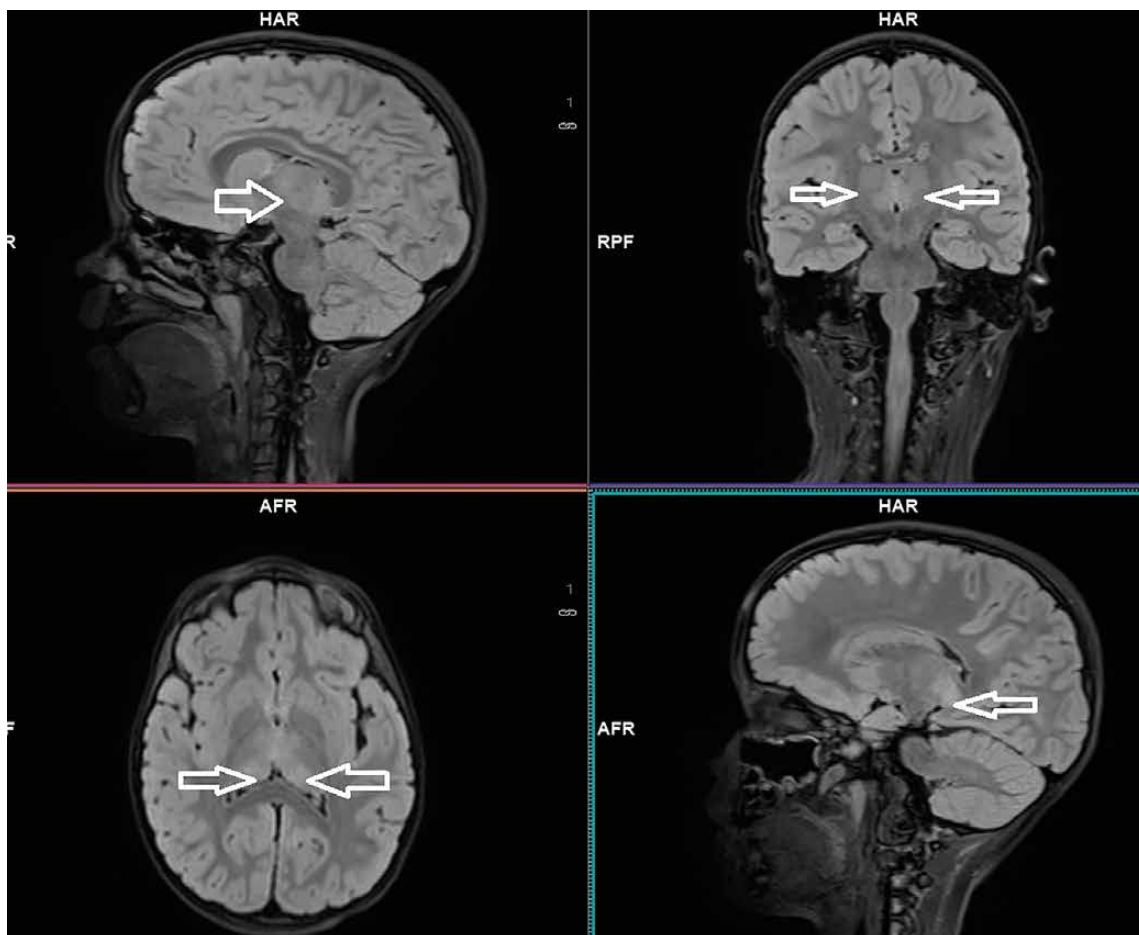
Anti-MOG IgG encefalomyelitida (MOG-IgG asociovaná onemocnění)

MOG protein je myelinový glykoprotein exprimovaný výhradně v CNS, tvoří minoritní složku myelinové pochvy, podílí se na zrání myelinu, regulaci interakcí s imunitním systémem, integritě myelinu. Pozitivita MOG-IgG protilátek se vyskytuje u jedné třetiny dětí se získaným demyelinizačním onemocněním. U mladších dětí je častější postižení bílé hmoty mozku, u dospívajících optického nervu a míchy. Patogeneze onemocnění není známa. Doposud není známo, zdali MOG-IgG jsou přímo patogenní, nebo je jejich přítomnost sekundárním důsledkem destrukce myelinu. Klinické obrazy dětí s anti-MOG IgG protilátkami se příliš neliší od pacientů se získaným demyelinizačním onemocněním bez těchto protilátek. Nicméně séropozitivita anti-MOG-IgG zvyšuje riziko relapsů těchto onemocnění. Nejčastějším projevem MOG-IgG asociovaných onemocnění je

akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), izolovaná optická neuritida, longitudinální extenzivní transverzální myelitida (LETM). Pokud se LETM a izolovaná optická neuritida vyskytují současně, může se jednat o onemocnění Neuromyelitis optica a její spektrum (NMO/NMOSD).

Anti-MOG IgG encefalomyelitida se vyskytuje častěji u mladších dětí. Hlavní klinické projevy se překrývají s příznaky jiných autoimunitních encefalitid. Dominují změny psychického stavu, atypické chování, abnormní pohyby, epileptické záchvaty, meningeální syndrom, motorický a senzitivní deficit při postižení míchy. V likvoru nalzáme pleocytózu s lymfocytární převahou, vzácně oligoklonální pásy. MRI CNS prokazuje léze postihující mozkovou kůru, centrální šed' (bazální ganglia, thalamus), typické je subependymální postižení.

Léčebný efekt intravenózních kortikoidů bývá nedostatečný, příznivý efekt spočívá v brzkém podání imunoglobulinů v dávce 2 g/kg po dobu 2–5 dnů, s následným per orálním podáváním kortikoidů, intenzivní rehabilitací a kognitivní stimulací [11, 17].



Obr. 6. 3D FLAIR u anti-MOG encefalitidy
Figure 6. 3D FLAIR in anti-MOG encephalitis

Šipky vymezují T2 hypersignál, zejména v oblasti obou thalamů subependymálně: 9letá dívka, 4. den od počátku klinických příznaků.
Arrows point T2 hypersignal, notably in the region of both thalamus subependymal: 9-year-old girl, 4th day from the beginning of clinical symptoms.

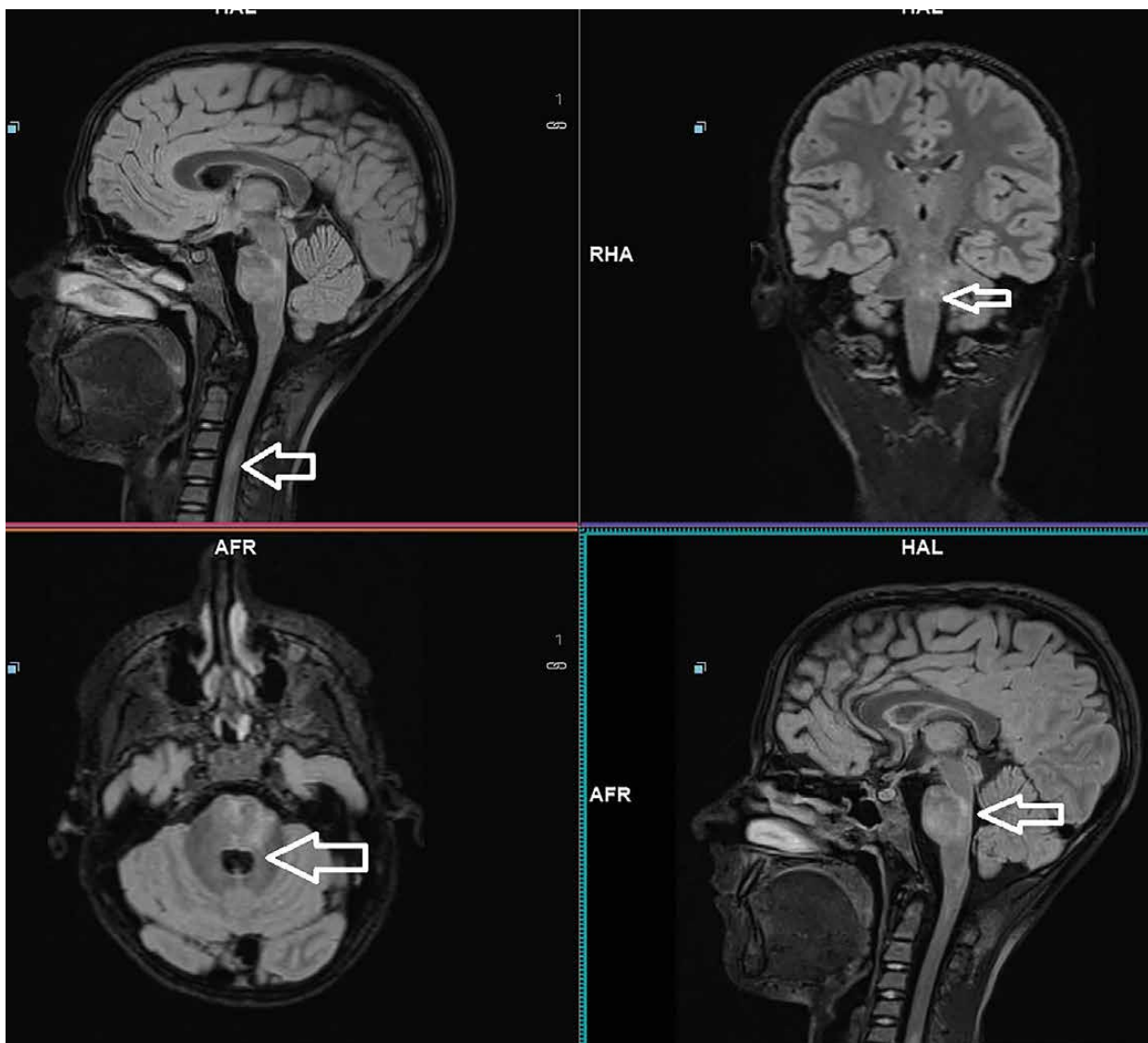
Akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM)

Diagnostická kritéria definují ADEM jako první klinickou epizodu multifokálních příznaků CNS na předpokládaném zánětlivém podkladu. Je pro ni charakteristická přítomnost encefalopatie (porucha vědomí, dráždivost, změna chování nevysvětlitelná horečkou, postiktálními projevy či systémovým onemocněním) a nález multifokálních lézí na MRI mozku a míchy.

ADEM je monofázické onemocnění s rychlou progresí během 2–5 dnů, typický výskyt je v mladším školním věku s převahou postižení chlapců. V závažnějších případech (dechová insuficience, těžká porucha vědomí, epileptické záchvaty) vyžaduje intenzivní péči. V mozkomíšním moku nalézáme lehkou lymfomonocytární pleocytózu, zvýšenou celkovou bílkovi-

nu, produkce oligoklonálních páسů nebývá přítomna. U 30 % pacientů nacházíme pozitivitu anti-MOG-IgG. MRI mozku je pro diagnostiku krucální. Na T2 FLAIR sekvencích nacházíme mnohočetné, difuzní, neostře ohraničené léze postihující bílou hmotu, případně i hlubokou šedou hmotu (bazální ganglia, thalamus), mozeček, mozkový kmen a míchu.

V léčbě neexistuje žádný jednoznačný terapeutický postup. První volbou jsou intravenózní kortikoidy s následným převedením na per orální formu a pozvolným vysazením. V závažných formách má příznivý efekt podání imunoglobulinů, eventuálně plazmaferéza. Celková prognóza u pacientů s ADEM je velmi dobrá, u většiny dochází k plnému uzdravení [20, 21].



Obr. 7. 3D FLAIR u ADEM

Figure 7. 3D FLAIR in ADEM

Šipky vymezují T2 hypersignál, zejména v oblasti pontu, talamů a krční míchy: 11letá dívka, 6. den od počátku klinických příznaků.

Arrows indicate T2 hypersignal, particularly in the region of both medial landscapes and hippocampi: 11-year-old girl, 6th day from the beginning of clinical symptoms.

ZÁVĚR

Autoimunitní encefalidity a protilátkami zprostředkované demyelinizačními syndromy se vyznačují velmi pestrými klinickými příznaky, které mohou imitovat různé patologické stavy. Primárně je nutné vyloučit infekční, vaskulární, paraneoplastickou, psychiatrickou či jinou genezi a včasné zahájit imunoterapii I. linie, u agresivních forem i II. linie. Brzké podezření na diagnózu autoimunitní encefalidity (popř. encefalomyelitidy) a včasné zahájení snižuje riziko dlouhodobého kognitivního deficitu, relapsů. Následná terapie kortikoidy snižuje riziko rozvoje hipokampální sklerózy.

Je nutné zdůraznit, že v současné době až 50 % autoimunitních encefalid zůstává sérologicky negativních, tvoří skupinu tzv. pravděpodobných autoimunitních encefalid (ANAE), u kterých je diagnostika založena na typické klinické symptomatologii, pozitivním nálezu na MRI CNS a příznivém léčebném efektu imunoterapie.

Autoimunitní encefalidity jsou nadále předmětem pokračujícího výzkumu, zejména objevem dalších neuronálních autoprotilátek (nově identifikované protilátky přibývají rychlostí 2–3 za rok).

Z našich dosavadních klinických zkušeností s včasnou a adekvátní léčbou I. a II. linie u autoimunitních encefalid a protilátkami zprostředkovaných demyelinizačních syndromů (MOG-IgG asociovaná onemocnění, Akutní diseminovaná encefalomyelitida) došlo k úpravě akutního klinického stavu a neurotopického nálezu do 4–6 týdnů u téměř většiny dětských pacientů.

U části přetrvává dlouhodobě lehký kognitivní deficit (zejména mnestických funkcí), epileptické záchvaty, které vznikají z části pravděpodobně na podkladě hipokampální sklerózy, únavový syndrom vyžadující dlouhodobou rekonvalescenci.

LITERATURA

- Hardy D. Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatric Neurology*, 2022;132:56–66.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 2018;378(9):840–851.
- Ricken G, Schwaiger C, Simoni DD, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.*, 2018;9:841.
- Mojžišová H, Elišák M, Hanzalová J, Petržalka M, Marušič P. Autoimmune encephalitis with negative anti-neuronal antibodies – clinical characteristics and available methods of antibody detection. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2020;83/116(3):251–256.
- Deng B, Cai M, Qiu Y, et al. MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis With Autoantibodies to GABAA Receptor. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2022;9(3):e1158.
- Granerod J, Davies NWS, Mukonoweshuro W, et al. Neuroimaging in encephalitis: analysis of imaging findings and interobserver agreement. *Clinical Radiology*, 2016;71(10):1050–1058.
- Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et al. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *American Journal of Neuroradiology*, 2017;38(6):1070–1078.
- Mahale A, Choudhary S, Ullal S, Fernandes M, Prabhu S. Postcontrast Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequence MR Imaging in Detecting Intracranial Pathology. *Radiology Research and Practice*, 2020;2020:1–9.
- Gaddamanugu S, Shafaat O, Sotoudeh H, et al. Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke. *Neuroradiology*, 2022;64(1):15–30.
- Katirag A, Beker-Acay M, Unlu E, Demirbas H, Demirturk N. Apparent Diffusion Coefficient analysis of encephalitis: A comparative study with topographic evaluation and conventional MRI findings. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2016;32(3):725–730.
- Hirsch JL, Gaspard N, Baalen VA, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, 2018;59(4):739–744.
- Gaspard N, Hirsch JL, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*, 2018;59(4):745–752.
- Zhang F, Gao X, Liu J, Zhang C. Biomarkers in autoimmune diseases of the central nervous system. *Frontiers in Immunology*, 2023;14.
- Graus F, Titulaer JM, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2016;15(4):391–404.
- Guarino M, Bella LS, Santoro M, et al. The Leading Role of Brain and Abdominal Radiological Features in the Work-Up of Anti-NMDAR Encephalitis in Children: An Up-To-Date Review. *Brain Sciences*, 2023;13(4):662.
- Abboud H, Probasco CJ, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2021;92(7):757–768.
- Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Medicina Clinica*, 2018;151(2):71–79.
- Rodriguez A, Klein JC, Sechi E, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2022;93(3):309–315.
- Galioto R, Aboseif A, Krishnan K, Lace J, Kunchok A. Cognitive outcomes in anti-LGI-1 encephalitis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2023;29(6):541–550.
- Wang XC. Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. *Pediatric Drugs*, 2021;23(3):213–221.
- Pohl D, Alper G, Haren VK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2016;87(9_Supplement_2):S38–S45.

Do redakce došlo dne 25. 7. 2024.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Eva Štěpánová

Oddělení dětské neurologie FN Ostrava

7. listopadu 1790/5

708 00 Ostrava – Poruba

e-mail: S.Evula@seznam.cz

První autochtonní výskyt škulovce širokého (*Dibothriocephalus latus*) v České republice

Scholz T.¹, Kuchta R.¹, Brabec J.¹, Pavelková V.², Lapáčková Z.³

¹Parazitologický ústav, Biologické centrum Akademie věd ČR, České Budějovice

²MUDr. Věra Pavelková, praktická lékařka pro dospělé, Horní Planá

³Synlab, laboratoř České Budějovice, České Budějovice

SOUHRN

Difylobotrióza je parazitární nákaza člověka způsobená tasemnicí škulovcem širokým (*Dibothriocephalus latus*; synonymum *Diphyllobothrium latum*). Areál rozšíření tohoto parazitárního onemocnění je severní polokoule včetně Evropy. Zdrojem lidských nálezů jsou dravé ryby jako okoun říční (*Perca fluviatilis*) a štika obecná (*Esox lucius*). Dokumentujeme první autochtonní případ difylobotriózy v České republice zachycený po pozření syrových jiker štiky (kaviáru) ulovené v oblíbené turistické destinaci v jižních Čechách. Pravděpodobně se jedná o recentní zavlečení parazita do přehradní nádrže Lipno, která tak může představovat nové ohnisko výskytu difylobotriózy, tedy rybami přenášeného zoonotického onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

škulovec široký – zoonóza – sladkovodní ryby – štika – jikry – střední Evropa – přehradní nádrž Lipno

ABSTRACT

Scholz T., Kuchta R., Brabec J., Pavelková V., Lapáčková Z.: The first autochthonous case of diphyllobothriosis, caused by broad fish tapeworm (*Dibothriocephalus latus*), in the Czech Republic

Diphyllobothriosis is a parasitic infection of humans caused by the broad fish tapeworm (*Dibothriocephalus latus*; synonym *Diphyllobothrium latum*). This disease is widespread in the Northern Hemisphere including Europe. Popular sport fish such as perch (*Perca fluviatilis*) and pike (*Esox lucius*) are the source of human infection. Here we document the first autochthonous case of diphyllobothriosis linked to the consumption of raw pike roe (caviar) originating from a popular tourist destination in South Bohemia. This is probably a recent introduction of the parasite into the Lipno Reservoir, which may represent a new focus of diphyllobothriosis, a zoonotic, fish-borne disease.

KEYWORDS

broad fish tapeworm – zoonosis – freshwater fish – pike – roe – Central Europe – Lipno Reservoir

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2025; 74(1): 76–79

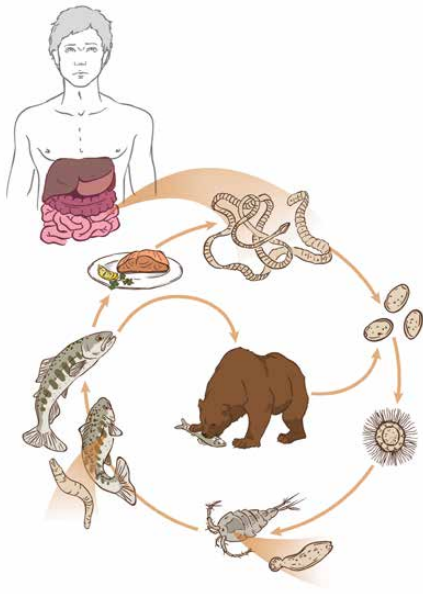
<https://doi.org/10.61568/emi/11-6445/20250128/139689>

ÚVOD

Škulovec široký ve střední Evropě

Na rozdíl od většiny lidských parazitárních infekcí, které se vyskytují především v tropických a subtropických oblastech s nižším hygienickým standardem a méně rozvinutou ekonomikou, je difylobotrióza (také známá jako dibotriocefalóza) rozšířena v mírných a chladných zeměpisných šířkách severní polokoule včetně Evropy, Asie a Severní Ameriky. Toto onemocnění je způsobeno nejčastěji tasemnicí škulovcem širokým (Cestoda: *Dibothriocephalus latus*; syn. *Diphyllobothrium latum*), jejíž délka může dosáhnout několika metrů, ale také dalšími druhy škulovců jako *D. nihonkainensis* či *D. dendriticus* [1, 2].

Životní cyklus škulovců zahrnuje dva meziphostitele: planktonní korýše (buchanky – Copepoda), v jejichž tělní dutině se vyvíjí larva zvaná procerkoid, a sladkovodní, zejména dravé ryby, v jejichž vnitřních orgánech, svalovině, případně vaječnicích, jsou lokalizovány larvy zvané plerocercoid, které jsou infekční pro definitivního hostitele včetně člověka [1–3] (obr. 1). Člověk je hlavním definitivním hostitelem tohoto škulovce a nakazí se pozřením syrových nebo tepelně nedostatečně upravených ryb, především okouna říčního (*Perca fluviatilis*) a štiky obecné (*Esox lucius*) [1–4], které jsou vyhledávaným úlovkem sportovních rybářů. Dalšími definitivními hostiteli škulovce širokého jsou šelmy jako pes, kočka či liška [2]. Lososovité ryby (pstruh, losos, síh nebo siven) nejsou v Evropě škulovcem širokým



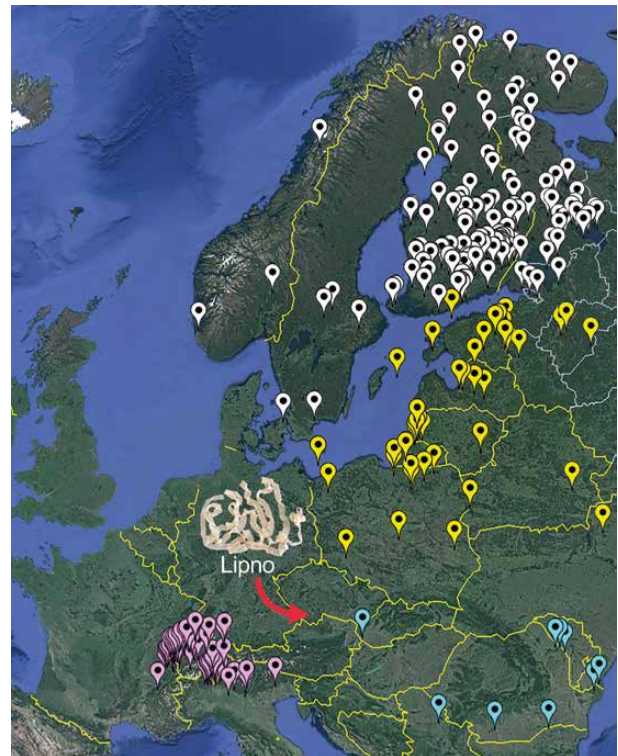
Obr. 1. Schéma životního cyklu škulovce širokého (*Dibothriocephalus latus*). M. Luo, originál

Figure 1. Schematic diagram of the life cycle of the broad fish tapeworm (*Dibothriocephalus latus*). M. Luo, original

infikovány, ale mohou být mezihostiteli jiných druhů škulovců. Například škulovec japonský *D. nihonkaiensis* využívá jako druhé mezihostitele tichomořské lososy rodu *Oncorhynchus* často konzumované v syrovém stavu (sushi, sashimi) [2].

V Evropě existují čtyři hlavní ohniska difylobotriózy: Skandinávie, včetně oblasti Baltského moře, alpská jezera, oblast dolního toku Dunaje a Rusko (např. Karélie nebo povodí Volhy) [4, 5] (obr. 2). Od 50. let minulého století se však počet případů difylobotriózy v Evropě začal díky eradikačním programům a zvýšeným hygienickým standardům drasticky snižovat a dnes se tasemnice vyskytuje především v alpských jezerech v severní Itálii, Švýcarsku a Francii, ale také v některých oblastech Ruska, kde stále dochází k nákaze lidí [4–6]. S výjimkou několika importovaných případů (v ČR kolem jednoho případu ročně) nebyly dosud ze střední Evropy (Česká republika, Slovensko, Rakousko, Maďarsko, Německo, jižní Polsko) hlášeny žádné autochtonní případy difylobotriózy, a to přesto, že potenciální hostitelé škulovců včetně štiky a okouna byli v celé Evropě intenzivně studováni [4, 5, 7, 8].

Jediným dokladem výskytu škulovce spojeným s nákazou druhým (rybím) mezihostitelem v bývalém Československu je autochtonní nález z roku 1965, kdy byl *D. latus* nalezen u 26letého slovenského rybáře z Podunajských Biskupic u Bratislavy, který na slovenském úseku Dunaje často chytal a přímo konzumoval syrové ryby, nejraději okouny [9]. Pacient trpěl občasnými průjmy či bolestmi břicha a ve stolici občas nacházel části strobily tasemnice, minimálně od roku 1957. Vzhledem k předpokládanému výskytu difylobotriózy v deltě



Obr. 2. Mapa rozšíření škulovce širokého (*Dibothriocephalus latus*) v Evropě s nově prokázaným případem z České republiky (Lipno)

(podle Králová-Hromadová et al. (2021), upraveno)

Figure 2. Map of the distribution of the broad fish tapeworm (*Dibothriocephalus latus*) in Europe, with a newly reported case of diphyllbothriosis in the Czech Republic (Lipno)

(Králová-Hromadová et al. (2021), adapted)

Dunaje byla tato oblast považována za možný zdroj nakažených rybích mezihostitelů. Tato domněnka však nebyla nikdy prokázána a nedávné vyšetření okounů ze Slovenska a dalších částí Dunaje (Rumunsko) výskyt plerocerkoidů škulovce širokého neprokázalo [4, 10] (R. Kuchta – nepublikovaná data). Za zmínku stojí také paleoparazitologický nález vajíček podobných škulovci v odpadních jímkách v Chrudimi datovaných do 13. až 17. století [11].

První autochtonní případ difylobotriózy ve střední Evropě

V tomto příspěvku dokumentujeme první případ lidské difylobotriózy s prokázaným autochtonním výskytem v České republice, a to z přehradní nádrže Lipno, která je populární turistickou destinací navštěvovanou velkým množstvím tuzemských i zahraničních rybářů (viz obr. 2). Zdrojem nákazy byly jikry štiky ulovené v říjnu 2023 z Lipenské přehrady u Horní Plané, které byly zkonzumovány syrové a mírně nasolené jako kaviár (pouze dvě kávové lžičky). Nakažen byl 37letý muž, který necestoval do žádné ze známých endemických oblastí difylobotriózy a nikdy předtím nekonzumoval syrové nebo tepelně nedostatečně upravené ryby

nebo rybí produkty. Syrové nasolené jikry (kaviár) jsou častým zdrojem nákazy škulovcem především v Rusku, kde je štičí kaviár velmi oblíben [5].

Dva měsíce po konzumaci malého množství jiker se u pacienta objevily žaludeční potíže, především nadýmání břicha. Po dalších dvou měsících vyloučil několik proglotid („článků“) tasemnice (obr. 3B). Následné koprologické vyšetření potvrdilo přítomnost velkého množství vajíček typických pro škulovce, tj. oválných, s tenkou stěnou a víčkem (operkulem) na užším konci (obr. 3C). Předepsaná léčba Vermoxem (aplikováno šest tablet) byla neúspěšná, škulovec byl plně vypuzen až později po jedné dávce Biltricidu (praziquantel) (obr. 3A). Manželka, která konzumovala stejný kaviár, nepozorovala žádné symptomy a byla negativní.

Sekvenování kompletního genu pro podjednotku I mitochondriální cytochrom c oxidázy (*cox1*) z vajíček (GenBank Acc. No. PQ270068) potvrdilo, že se jedná o škulovce širokého (*D. latus*). Vzhledem k tomu, že pacient doposud nekonzumoval syrové ryby ani kaviár, lze považovat tuto nákazu za první prokázaný případ autochtonní difylobotriózy v České republice s jasnou a dobře dokumentovanou anamnézou.

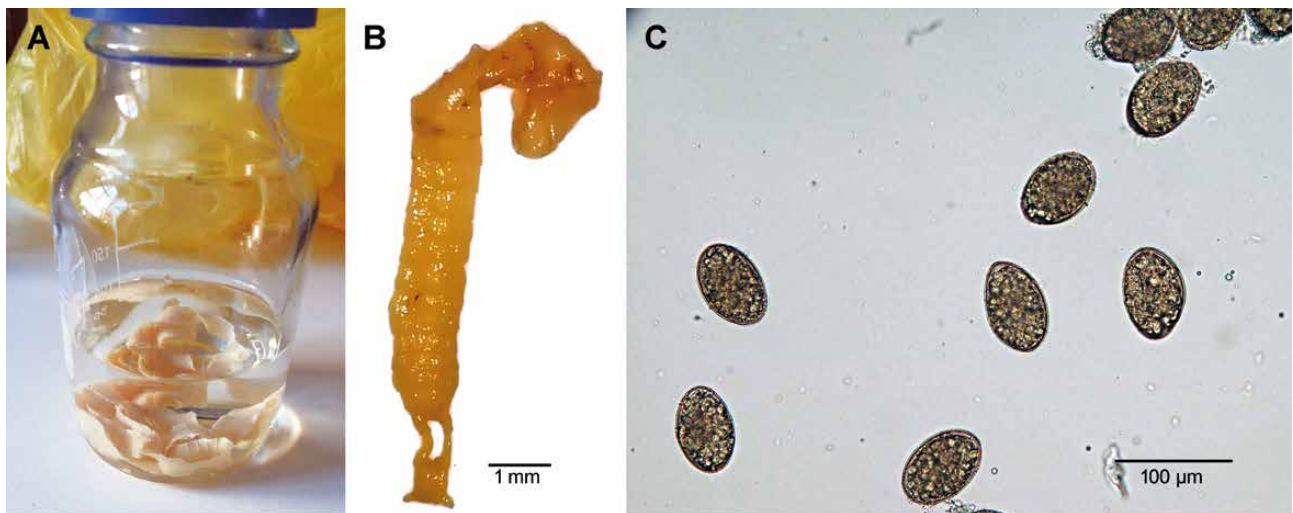
Dodatečně jsme také provedli molekulární identifikaci dalšího pravděpodobně autochtonního případu difylobotriózy v České republice, který byl zaznamenán v roce 2014 u 43letého českého rybáře, který stejně jako současný pacient konzumoval štiky z jižních Čech (včetně Lipna) a ze severovýchodních Čech a který ni-

kdy necestoval do endemických oblastí difylobotriózy. Tato sekvence *cox1* (*D. latus*) je dostupná pod GenBank Acc. No. PQ270069. U tohoto případu však nebylo možné z anamnézy potvrdit původ infekce.

Epidemiologické důsledky

Vodní nádrž Lipno je celoročně vyhledávanou turistickou destinací, kterou každoročně navštíví desetitisíce turistů a tuzemských i zahraničních rybářů, kteří se zaměřují na odchyt dravých ryb včetně štiky a okouna. Rybí paraziti v této největší tuzemské přehradní nádrži byli intenzivně studováni v 60. letech 20. století po jejím vybudování a napuštění, ale škulovec zde nebyl nikdy nalezen [7, 12]. Vzhledem ke kontinuálnímu a intenzivnímu studiu a popularitě této oblasti je proto nepravděpodobné, že by parazit mohl zůstat po desetiletí nezjištěn. Do přehrady také nikdy nebyly vysazeny ryby jako štiky nebo okouni dovezené z endemických oblastí výskytu škulovce v zahraničí. Není proto pravděpodobné, aby byla tasemnice zavlečena do Lipenské přehrady prostřednictvím vysazených rybích mezipřehraditelů či dokonce nakažených buchanečů.

Podrobné vyšetření potenciálních rybích mezipřehraditelů škulovce (10 štik včetně jedince, který byl zřejmě zdrojem nákazy – ovšem bez vnitřních orgánů, 53 okounů a 54 ježdíků) z vodní nádrže Lipno v květnu a srpnu 2024 neprokázalo výskyt plerocerkoidů *D. latus* v žádném z vyšetřených orgánů ani svalovině či jikrách studovaných ryb [13]. Prevalence nákazy ryb larvami



Obr. 3. Fotodokumentace případu difylobotriózy způsobené škulovcem širokým (*Dibothriocephalus latus*) po konzumaci jiker štiky obecné z Lipenské přehradní nádrže

- A. Část strobily vyloučené pacientem po úspěšné léčbě biltricidem.
- B. Proglotidy spontánně vyloučené pacientem.
- C. Mikroskopický snímek vajíček při koprologickém vyšetření stolice. R. Kuchta, originál.

Figure 3. Photodocumentation of a case of difylobotriosis caused by the broad fish tapeworm (*Dibothriocephalus latus*) linked to the consumption of pike roe from the Lipno Reservoir

- A. A part of the strobila expelled from the patient after successful treatment with biltricide.
- B. Proglottids spontaneously expelled from the patient.
- C. Microscopy image of eggs observed on coprological examination. R. Kuchta, original.

škulovce však může být velmi nízká, jak bylo prokázáno i v endemických oblastech difylobotriózy s častějšími nálezy dospělců u lidí [4, 6]. Nejpravděpodobnějším vysvětlením současného nálezu školovce v Lipenské přehradní nádrži je recentní zavlečení parazita tuzemskými nebo zahraničními návštěvníky, kteří se mohli nakazit v některé z endemické oblasti, například Ruska [5] nebo alpských jezer. Takto nakažený návštěvník mohl náhodně po defekaci do vody uvolnit vajíčka parazita, jehož potenciální mezihostitelé (buchanky a dravé ryby) se v této nádrži hojně vyskytují. Jeden takový turista z Jakutska (Rusko) s molekulárně potvrzenou infekcí školovcem širokým byl zaznamenán v roce 2014 v Karlových Varech [4, 5]. Vznik nových ohnisek difylobotriózy na několika přehradách byl podrobně popsán ve studiích z různých částí Ruska. Nelze proto vyloučit, že se v případě Lipenské nádrže může jednat o podobný fenomén [5].

ZÁVĚR

Nález tasemnice školovce širokého (*Dibothriocephalus latus*), který může v člověku dorůst délkou několika metrů, v jedné z nejatraktivnějších turistických destinací České republiky by mohl mezi neinformovanou veřejností vyvolat velkou paniku. K ní však není nejmenší důvod, a to z několika důvodů:

1. Výskyt larválních stadií parazita (plerocerkoidů) v rybách Lipna ani jinde ve střední Evropě nebyl prokázán a je nepochybně velmi vzácný.
2. K nákaze člověka může dojít pouze při konzumaci syrového masa nebo orgánů z endemické oblasti difylobotriózy, ke které v našich podmínkách až na naprosté výjimky nedochází.
3. I přes svou značnou velikost nepůsobí školovec široký u drtivé většiny pacientů žádné závažnější zdravotní problémy a léčba difylobotriózy je velmi účinná [1, 2].

Stávající nález autochtonní difylobotriózy v jižních Čechách je dalším dokladem globalizace současného světa spojené s možností zavlečení parazitů do nových oblastí.

Kvůli zajištění odpovídající kontroly zoonotických a dalších infekčních onemocnění je proto nutné provádět pravidelné parazitologické vyšetření potenciálních hostitelů. Rovněž je nezbytná lepší informovanost veřejnosti v souvislosti s šířením původců zoonotických onemocnění a v tomto případě především osvěta zaměřená na omezení konzumace pokrmů ze syrových ryb.

LITERATURA

1. Dick T. Diphyllobothriasis: the *Diphyllobothrium latum* human infection conundrum and reconciliation with a worldwide zoonosis, Vol. 11. Springer, London, 2008; pp. 151–184. DOI: HYPERLINK "http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-71358-8_4"10.1007/978-0-387-71358-8_4
2. Scholz T, Kuchta R. Fish-borne, zoonotic cestodes (*Diphyllobothrium* and relatives) in cold climates: a never-ending story of neglected and (re)-emergent parasites. *Food Waterborne Parasitol*, 2016;4:23–28. doi: 10.1016/j.fawpar.2016.07.002.
3. Scholz T, Kuchta R, Brabec J. Broad tapeworms (Diphyllobothriidae), parasites of wildlife and humans: recent progress and future challenges. *Int J Parasitol: Parasit Wildl*, 2019;9:359–369. doi: 10.1016/j.ijppaw.2019.02.001.
4. Králová-Hromadová I, Radačovská A, Čisovská Bazsalovicsová E, Kuchta R. Ups and downs of infections with the broad fish tapeworm *Dibothriocephalus latus* in Europe from 1900 to 2020: Part I. *Adv Parasitol*, 2021;114:75–166. doi: 10.1016/bs.apar.2021.08.008.
5. Kuchta R, Radačovská A, Čisovská Bazsalovicsová E, Králová-Hromadová I. Ups and downs of infections with the broad fish tapeworm *Dibothriocephalus latus* in Europe (Part II) and Asia from 1900 to 2020. *Adv Parasitol*, 2023;122:1–69. doi: 10.1016/bs.apar.2023.05.001.
6. Gustinelli A, Menconi V, Prearo M, Caffara M, et al. Prevalence of *Diphyllobothrium latum* (Cestoda: Diphyllobothriidae) plerocercoids in fish species from four Italian lakes and risk for the consumers. *Int J Food Microbiol*, 2016;235:109–112. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.06.033.
7. Moravec F. Checklist of the Metazoan Parasites of Fishes of the Czech Republic and the Slovak Republic (1873–2000). Academia, Prague, 2001;168 pp. ISBN 80-200-0907-8.
8. Konecny R, Sattmann H, Schabuss M, Jütte M, Lewis JW. A review of research studies on helminth parasites of fish from Austria. *Acta ZooBot Austria*, 2020;157:41–62.
9. Čatár G, Sobota K, Kvasz L, Hružík J. První neimportovaný případ difylobotriózy v ČSSR. *Bratislavské Lekárske Listy*, 1967;47:241–242 (In Slovak.)
10. Juhásová Ľ, Radačovská A, Bazsalovicsová E, Miklisová D, Bindzárová-Gereľová M., Králová-Hromadová I. A study of the endohelminths of the European perch *Perca fluviatilis* L. from the central region of the Danube River basin in Slovakia. *ZooKeys*, 2019;899:47–58. doi: 10.3897/zookeys.899.39638.
11. Bartošová L, Ditrich O, Beneš J, Frolík J, Musil J. Paleoparasitological findings in medieval and early modern archaeological deposits from Hradební Street, Chrudim, Czech Republic. *Interdisciplinaria Archaeol – Nat Sci Archaeol*, 2011;2:27–38.
12. Ergens R. Results of parasitological investigation on the health of *Esox lucius* L. in the Lipno reservoir. *Folia Parasitol*, 1966;13:222–236.
13. Scholz T, Kuchta R, Brabec J. A new focus of diphyllobothriosis in Central Europe? *Emerg Infect. Dis*, 2024; 30: 2698–2700. doi: 10.3201/eid3012.241330

Poděkování

Autoři děkují dvěma recenzentům za podnětné připomínky. Tato studie byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt LUASK 22045 programu Inter-Excellence). Autoři děkují Janu Kubečkovi a jeho týmu z Hydrobiologického ústavu Biologického centra AV ČR v Českých Budějovicích za poskytnutí ryb pro parazitologické vyšetření. Mona Luo poskytla schéma životního cyklu školovce širokého.

Do redakce došlo dne 15. 10. 2024.

Adresa pro korespondenci:

prof. RNDr. Tomáš Scholz, CSc.
Parazitologický ústav, Biologické centrum Akademie věd ČR
Branišovská 31
370 05 České Budějovice
e-mail: tscholz@paru.cas.cz

Vzpomínka na RNDr. Marii Brůčkovou, CSc.

(*9. 2. 1930 v Humpolci – †9. 1. 2025 v Praze)



Zemřela RNDr. Marie Brůčková, CSc., úžasná osobnost, která 60 let pracovala ve Státním zdravotním ústavu a dosáhla v lékařské mikrobiologii a studiu infekčních onemocnění vynikajících vědeckých výsledků.

Dr. Marie Brůčková se narodila 9. února 1930 v Humpolci. Po maturitě na gymnáziu nastoupila v roce 1949 do Státního zdravotního ústavu. V roce 1952 byl ustanoven samostatný Ústav epidemiologie a mikrobiologie, jehož ředitelem byl tehdejší doc. Karel Raška. Dr. Brůčková v Ústavu pracovala zprvu jako laborantka ve streptokokové laboratoři a po vystudování Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v letech 1954–1959 se stala vědeckou pracovnicí.

Zprvu se věnovala streptokokovým infekcím, pertusi a parapertusi, účastnila se řešení epidemie Q horečky. Později přešla k problematice respiračních virů a v letech 1974–1985 působila jako vedoucí Národní referenční laboratoře pro nechřipkové respirační viry. V tomto období např. jako první prokázala výskyt RS viru v naší republice a zavedla jeho rychlou diagnostiku do praxe. Již od začátku profesní kariéry usilovala o úzkou spolupráci s klinickými pracovišti, kterou považovala za velmi prospěšnou.

Od roku 1985 se dr. Brůčková začala ve spolupráci s doc. MUDr. Lubomírem Syrůčkem, CSc. (1920–2002), věnovat zcela nové infekci HIV a onemocnění AIDS. Založili tým odborníků, který zavedl laboratorní diagnostiku tohoto onemocnění u nás, a prosadili zřízení Národní referenční laboratoře pro AIDS. Po odchodu doc. Syrůčka do důchodu se v roce 1987 dr. Brůčková stala vedoucí této laboratoře a ve funkci působila až do roku 2009. Dr. Brůčková zásadním způsobem přispěla k vybudování moderního a účinného systému diagnostiky, surveillance a legislativní opory řešení problematiky HIV/AIDS. Podílela se na prosazení testování dárců krve

a těhotných žen. Podporovala a s velkým nasazením rozvíjela spolupráci s nevládními organizacemi. Intenzivní přednáškovou činností poskytovala aktuální informace odborné komunitě a veřejnými vystoupeními přispívala ke zvyšování povědomí o HIV/AIDS a možnostech prevence.

Dr. Brůčková absolvovala několik zahraničních stáží, včetně ročního studijního pobytu v National Institute of Health v USA. Jako uznávaná odbornice v problematice HIV/AIDS se aktivně zúčastnila mnoha zahraničních kongresů a konferencí po celém světě. Byla zapojena v řadě mezinárodních aktivit v rámci různých projektů, zejména v Evropě a v USA. Jako členka řídicího výboru se významně podílela na vybudování prvního evropského monitorovacího systému EuroHIV. Byla dlouholetou zástupkyní ČR v Evropské společnosti pro klinickou virologii (ESCV) a hlavní organizátorkou velmi úspěšné konference této společnosti konané v Praze v roce 1995.

Dr. Brůčková má na svém kontě přes 200 odborných publikací. V letech 1993–1999 spolupracovala jako redaktorka s britskými kolegy na vydávání měsíčníku AIDS newsletter s články publikovanými souběžně v angličtině a češtině. V letech 1995–2009 pracovala v redakční radě časopisu Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie a byla jeho častou přispěvatelkou. Byla rovněž dlouholetou členkou redakční rady Košířského farního listu v rámci sepětí s životem farního společenství v Praze – Košířích.

Dr. Brůčková podporovala odborný růst mladých laboratorních i klinických spolupracovníků, a to nejen ze Státního zdravotního ústavu, ale i z jiných institucí. Umožňovala jejich účast na zahraničních konferencích, zprostředkovávala pro ně stáže na spolupracujících pracovištích v USA i v Evropě.

V roce 2001 prezident Václav Havel udělil dr. Brůčkové státní vyznamenání, medaili Za zásluhy v oblasti vědy. Byla tím oceněna její celoživotní vědecká práce ve virologii, zejména ve výzkumu a prevenci HIV/AIDS. V roce 2000 bylo dr. Brůčkové uděleno Čestné členství Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii (SEM) České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP). Dalšího významného ocenění se jí dostalo na návrh SEM udělením Čestné medaile ČLS JEP v roce 2013 a Zlaté pamětní medaile ČLS JEP v roce 2020.

RNDr. Marie Brůčková, CSc., ve své práci spojila vysokou vědeckou úroveň, aktivity vycházející z objektivních labo-

ratorních a epidemiologických základů s rozsáhlou spoluprací s odbornou i laickou veřejností. Navždy zůstává spojena s počátky laboratorní diagnostiky HIV a efektivního systému sledování vývoje HIV/AIDS v České republice.

Milá Marie, bylo nám ctí s Tebou spolupracovat, děkujeme a vzpomínáme!

Kolegové a přátelé

Po dohodě šéfredaktorů je příspěvek otištěn i v časopise Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie.

Časopis *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* přináší nejnovější poznatky a pohled do problematiky těchto oborů. Využívají ho nejen pracovníci zmíněných oborů, ale užitečné poznatky pro svou práci v něm najdou i ostatní zdravotničtí odborníci. Redakce časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* přijímá rukopisy v češtině, slovenštině nebo angličtině. Časopis vychází čtvrtletně.

Časopis *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* získal v roce 2012 IF (Impact Factor) a stále se daří ho udržet. Získání IF je pro náš časopis velmi povzbudivé, ale zároveň také zavazující. Hodnocení kvality časopisů, které získaly IF, se každoročně opakuje, takže můžeme jeho hodnotu postupně zvyšovat, ale můžeme o IF také zcela přijít. Publikování kvalitních článků je tedy výzvou jak pro autory, tak pro recenzenty našeho časopisu. Redakční rada si váží práce autorů, kteří předkládají své rukopisy do našeho časopisu, a očekává od nich porozumění v situacích, kdy výsledek recenzního řízení nedoporučí publikovat jejich rukopis. Pro udržení IF časopisu do budoucna je nezbytné zajistit kvalitní články s vysokou citovaností a minimálním počtem autocitací.

Od ledna 2015 časopis *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* zpoplatňuje publikování článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné tiskové strany v časopisu je 1 800 Kč včetně DPH. Potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum. Korespondující autor článku s uvedenou dedikací bude kontaktován vedoucí redaktorkou časopisu a obdrží pokyny ohledně platby. Pokud platba nebude provedena, bude dedikace vyškrtuta ve stadiu druhé korektury textu.

Časopis *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* zařazuje od prvního čísla ročníku 2024 ve spolupráci s NTS ČLS JEP a se společností MeDitorial, s.r.o., k publikovaným článkům dvě novinky, které pomohou zvýšit publicitu článků i autorů našeho časopisu: **DOI a ORCID ID.**

DOI

Zkratka DOI pochází z anglického „Digital Object Identifier“, česky „identifikátor digitálního objektu“ a je od roku 2012 mezinárodním standardem ISO 26324. Zajišťuje jednoznačnou identifikaci digitálního dokumentu na internetu, je neměnný a poskytuje trvalý odkaz na dokument. Je přidělena trvalá přístupová cesta (hypertextový odkaz) a to vše je uloženo v rejstříku. DOI bude viditelné v tištěné i elektronické verzi publikovaného článku, včetně uvedení v mezinárodních databázích. DOI má formát URL jako webové stránky a po jeho zadání do příkazního řádku odkáže na evidovanou elektronickou verzi článku.

ORCID ID

ORCID (Open Research and Contributor ID) je neproprietární alfanumerický kód, který jednoznačně identifikuje autory a má poskytovat trvalou identitu autorů. ORCID spravuje nezisková firma ORCID, Inc. Registrace uživatelů byla zahájena 16. října 2012, kdy bylo také zahájeno vydávání identifikátorů uživatelů.

Korespondující autoři rukopisů předkládaných do časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* jsou žádáni, aby **na samostatném listu** poskytli ORCID ID svůj i svých spoluautorů, pokud je mají k dispozici.

ORCID ID bude viditelné v tištěné i elektronické verzi daného článku, včetně uvedení v mezinárodních databázích.

Časopis má pravidelné rubriky: **Původní práce** (cca 12 stránek rukopisu), **Souhrnné sdělení** (cca 20 stránek rukopisu), **Krátké sdělení** (maximálně 6 stránek rukopisu, nestrukturovaný souhrn maximálně 10 řádek, počet tabulek/grafů maximálně 1–2, počet referencí maximálně 10), **Zprávy, Oznámení, Osobní sdělení** (maximálně 3 stránky rukopisu), **Recenze knih** (maximálně 3 stránky rukopisu). Časopis **nemá** rubriku Kazuistiky.

U původní práce je doporučena následující struktura: úvod, materiál a metody, výsledky, diskuse, závěry, literatura. Součástí původní práce, souborného sdělení a krátkého sdělení je souhrn, který má být co nejstručnější, psaný ve 3. osobě, s minimálním počtem zkratk, které mají být při prvním použití vysvětleny. **Souhrn původní práce má být strukturovaný: cíl práce, materiál a metodiky, výsledky, závěry.** Souhrn krátkého sdělení je maximálně na 10 řádek, nestrukturovaný. Pod souhrnem má být uvedeno 3–5 klíčových slov.

Články publikované v časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* jsou dostupné na webových stránkách časopisu: <https://www.prolekare.cz/casopisy/epidemiologie>

Pro stažení plného textu publikovaných článků v PDF je nutno provést registraci na webových stránkách časopisu.

Vyzýváme autory, aby nepodceňovali provedení aktuální rešerše zahraniční i české literatury na dané téma a aby náležitě diskutovali o svých výsledcích.

Redakci je nutno dodat rukopisy psané v textovém editoru Word for Windows typem písma Times New Roman, velikost 12, na formátu A4, řádkování 1,5, číslování řádků. U textu je vhodné provést automatickou kontrolu podle slovníku „ABC“ ve Wordu. Taxonomické názvy se píší kurzivou, text určený ke zdůraznění tučným písmem. Při prvním použití druhového názvu je třeba název rodu vypsát celý (např. *Escherichia coli*), při druhém a dalším použití se název rodu zkracuje (*E. coli*).

Příspěvky musí být napsány formou tzv. hladké sazby: bez zarážek, odrážek, neúčelných tvrdých „enterů“ na konci řádky („enterem“ oddělovat pouze odstavce, ne běžný konec řádky), podtrhávání, změn velikosti písma, formátování (na střed, pomocí tabulátorů), automatické číslování odstavců (např. u citací v literatuře nutno číslice vypisovat) a veškerých grafických experimentů, které moderní tiskový editor umožňuje. Veškerá přednastavení je nutné zrušit.

Pod názvem práce je třeba uvést jméno autora či autorů (v pořadí: příjmení, iniciály křestního jména) a jeho (jejich) pracoviště. **Křestní jména autorů se uvádějí pouze iniciálami.**

V odděleném souboru přikládá korespondující autor prohlášení, že práce nebyla dosud publikována, ani nabídnuta k publikaci v jiném časopisu. Je povinností korespondujícího autora zajistit, aby všichni spoluautoři souhlasili s publikováním předložené verze rukopisu. Tuto skutečnost rovněž uvede do zmíněného prohlášení. Na uvedené prohlášení není žádný formulář – jedná se o volné sdělení korespondujícího autora, které předkládá redakci časopisu spolu s rukopisem. Pro urychlené doručení korektur je nutno uvést u korespondujícího autora jméno a příjmení i s tituly a přesnou adresou, včetně PSČ, telefonem a e-mailem (e-mailová adresa bude uvedena v publikaci).

Seznam literatury je možno číslovat podle abecedy nebo podle pořadí uvedení citace v textu rukopisu, čísla citací jsou v textu rukopisu uvedena v hranatých závorkách.

Autoři jsou nabádáni, aby v časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie a imunologie* omezili autocitace pouze na zásadní a nezbytné.

U citací s větším počtem autorů se jméno čtvrtého a dalších nahrazuje zkratkou et al. V citacích monografií lze při více než dvou autorech zkratkou et al. nahradit již jméno druhého a dalšího autora.

Příklady citací:

• monografie

Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: Maxdorf; 2011.272 s.
ISBN-13: 978-80-7345-239-1

• příspěvek v monografické publikaci

Křížová P. Epidemiologie invazivního meningokokového onemocnění. In: Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: Maxdorf; 2011. s. 167–195.
ISBN-13: 978-80-7345-239-1

• článek v seriálových publikacích

Vogel U, Taha MK, Vazquez JA et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*, 2013;13(5):416–425. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70006-9

Pokud jsou použity zkratky časopisů, je doporučeno použít zkratek uvedených v mezinárodní databázi PubMed. U odkazů na práce dosud nepublikované, avšak přijaté k uveřejnění, je třeba uvést název časopisu s poznámkou (v tisku).

• odkaz na elektronickou monografii

Olson, Nancy (ed.) *Cataloging Internet resource: A Manual and Practical Guid* [on line]. 2nd ed. Dublin: OCLC, c1997[cit. 2003-04-09]. ISBN 1-55653-236-9. Dostupný na [www:< http://www.oclc.org/oclc/man925cat/toc.htm>](http://www.oclc.org/oclc/man925cat/toc.htm)

• citování online dokumentu (neznámý autor)

Dlouhodobý záměr Univerzity Karlovy v Praze [online]. 1999-09-09 [cit. 2001-11-201]. Dostupný na [www: <http://certik.ruk.cuni.cz/asuk/dlouhodoboy/zamer.html>](http://certik.ruk.cuni.cz/asuk/dlouhodoboy/zamer.html)

• odkaz na časopis v elektronické podobě

JEP: The Journal of Electronic Publishing [online]. Ann Arbor (MI): University of Michigan Press. 1995-[cit. 2003-04-02]. 12x ročně. ISSN 1080-2711. Dostupný také z [www: <http://www.pres.umich.edu/jep/ index.html>](http://www.pres.umich.edu/jep/)

• odkaz na webovskou verzi tištěného časopisu

Forum: časopis Univerzity Karlovy. Praha: Univerzita Karlova, 1995-1x za 14 dnů. Dostupný také na [www: <http://enlil.ff.cuni.cz/](http://enlil.ff.cuni.cz/)

• odkaz na preprint článku (v tisku, před vydáním)

WILLARD, M. A., M. DANIIL and K. E. KNIPING. Nanocrystalline soft magnetic materials at high temperatures: a perspective. *Scripta Materialia* [article in press]. January 2012. ISSN 1359-6462.

Pozn.: Údaj o tom, že článek je v tisku, nebo byl přijatý k publikování, se uvádí do hranatých závorek za název, popř. rok vydání, podle uvážení autora, např.: v tisku, přijatý k publikování, bude publikován v dubnu 2012, bude publikován 4/2012, article in press.

• preprint elektronického článku (v tisku, před vydáním)

WILLARD, M. A., M. DANIIL a K. E. KNIPING. Nanocrystalline soft magnetic materials at high temperatures: a perspective. *Scripta Materialia* [in press, corrected proof]. January 2012. [vid. 17 June 2011]. ISSN 1359-6462. Dostupné v ScienceDirect: doi: 10.1016/j.scriptamat.2011.12.043 Dostupné též z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359646212000036>

Příkládá se seznam tabulek, grafů, obrázků a k nim potřebná legenda.

Obrázky a grafy lze tisknout i barevně. Elektronickou obrazovou dokumentaci (tj. grafy, fotografie i barevné, výstupy z přístrojů) přijímá redakce časopisu pro přímé tiskařské zpracování, a to ve formátech jpg, tiff, eps, případně PDF. Grafy musí být zpracovány například ve formátu Excel, kde je připojena zdrojová tabulka. **Tabulky mohou být ve Wordu nebo Excelu, tabulky naskenované nelze použít.** U všech obrázků je třeba užít velkého rozlišení (300 dpi) z důvodů kvality. **Pozor: obrázky vložené do Wordu nejsou kvalitní (příliš malé rozlišení), je vhodné dodávat je samostatně.**

Po přijetí práce k publikování dostane autor na opravu tiskových chyb první korekturu. V korektuře lze opravit všechny nedostatky a chyby, ale nelze nic měnit na původním textu. **Rukopis opravený podle korektorských značek autor musí vrátit podle pokynů redakce do týdne.**

Původní práce, souhrnná sdělení a krátká sdělení procházejí recenzním řízením. V souladu s recenzními pravidly časopisu je abstrakt rukopisu nejprve posouzen v předrecenzním řízení redakční radou a pokud jím úspěšně projde, je zahájeno vlastní recenzní řízení celého rukopisu. Oba procesy probíhají oboustranně anonymizovaně. Pro rukopisy jsou určeni dva nezávislí recenzenti. V případě rozporných recenzí je osloven třetí nezávislý recenzent. Konečně rozhodující slovo má redakční rada časopisu při sestavování nového čísla. O negativním výsledku recenzního řízení je informován korespondující autor, nikoli však recenzenti rukopisu. Redakční rada časopisu si váží práce recenzentů a velmi za ni děkuje. Zároveň však redakční rada připomíná, že nemá kapacitu oznamovat konečné výsledky recenzního řízení recenzentům, ani je předběžně oslovovat s dotazem, zda chtějí článek recenzovat. Pokud recenzent nemůže z jakéhokoli důvodu recenzi provést, informuje o této skutečnosti co nejdříve redakční radu časopisu, popř. jí nabídne za sebe jiného vhodného recenzenta.

Rukopisy všech členů redakční rady podléhají stejně jako všechny ostatní rukopisy nezávislému recenznímu řízení, bez možnosti ovlivnění výsledků tohoto řízení. Redakční rada velmi hlídá transparentnost svých postupů a jejich soulad s mezinárodně uznávanými etickými zásadami vydávání odborných časopisů. Na základě posudku recenzentů rozhoduje redakční rada o přijetí a uveřejnění rukopisu. Redakční rada si vyhrazuje právo provádět opakované recenze. Autor je povinen reagovat na připomínky recenzního řízení a vysvětlit eventuální neakceptování doporučení recenzentů.

Redakce si vyhrazuje právo určit pořadí prací při jejich zveřejňování i právo na konečnou jazykovou úpravu textu do tisku.

Přijaté práce se archivují v redakci a nevyžádané rukopisy se nevracejí autorům.

Rukopisy v kvalitní elektronické formě je nutno posílat redakci e-mailem na adresu: emi@szu.cz

Rukopisy opravené podle připomínek recenzentů je třeba vrátit e-mailem administrátorovi recenzního řízení.

Pokyny pro autory a recenzenty jsou dostupné na webových stránkách časopisu *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*:

<https://www.prolekare.cz/casopisy/epidemiologie/informace>

Aktualizováno 27. 1. 2025