

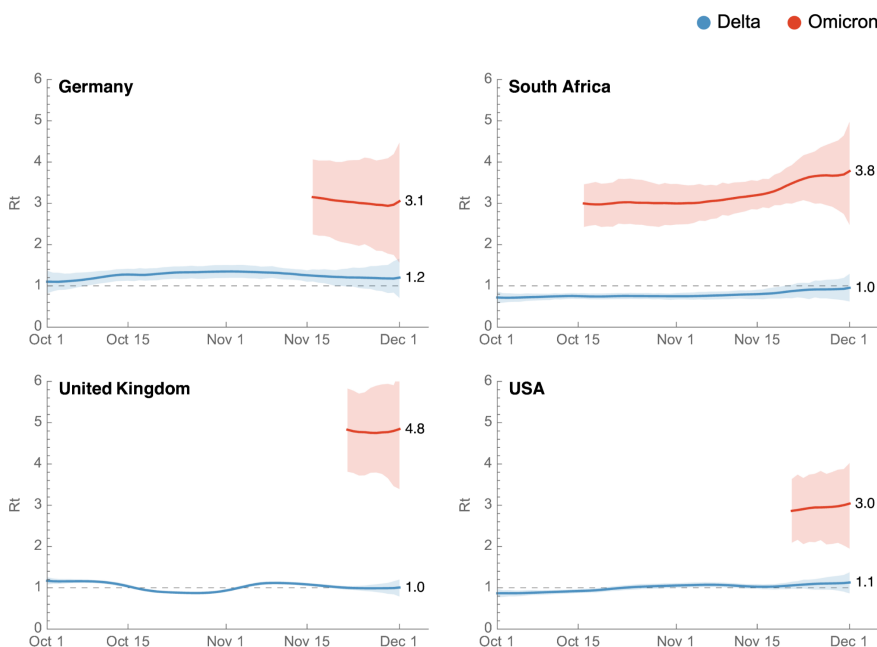
Stanovisko k variantě omikron

Dostupné poznatky o variantě omikron se rychle vyvíjejí. Následující odráží stav převážně pre-printové literatury k 14.12. 2021 12:00. Dle údajů, které jsou k dispozici, je velmi pravděpodobné, že varianta omikron se v průběhu příštích několika týdnů, pravděpodobně v lednu či v únoru, stane dominantní variantou viru SARS-CoV-2 v Evropě. Je důležité se na ni náležitě připravit.

Základní epidemiologické vlastnosti

1. Varianta omikron má v částečně imunních populacích výraznou fitness výhodu oproti variantě delta (t.j. schopnost rychleji se šířit a převládnout).
2. V evropských zemích s nejlepšími schopnostmi surveillance má varianta velmi krátké časy zdvojnásobení počtu případů kolem 2 dní (tzn. vysokou rychlost růstu). Čísla případů infekce v UK a Dánsku, tedy v populacích, které jsou svým demografickým složením, mírou saturace předchozím onemocněním, a stupněm očkování podobnější ČR než JAR, se zdvojnásobují každé 2 dny. [1] [2] [3]

Graf 1 - srovnání rychlosti růstu pro varianty delta a omikron [4]



3. Varianta se vyznačuje velkým počtem mutací s 26-32 změnami v oblasti S-proteinu. Mnoho z těchto mutací se nachází v oblastech, o nichž je známo, že se podílejí na imunitním úniku.
4. Varianta se dobře šíří v populaci JAR s vysokou mírou promořenosti. Z toho lze usoudit, že dokáže dobře uniknout postinfekční imunitě. Z rychlého šíření v evropských zemích s vysokou proočkovanosťi lze usoudit, že se dobře vyhýbá i imunitní reakci vyvolané vakcínami. Předběžná data z UK naznačují 3-8 krát vyšší schopnost prolomit imunitní bariéru.
5. Z laboratorních studií porovnávajících aktivitu neutralizačních protilátek vytvořených vakcinací či prodělaným onemocněním plyne, že nejlepší neutralizační aktivitu proti variantě má tzv. hybridní imunita vytvořená kombinací prodělání infekce a očkování. [5] Neutralizační aktivita protilátek u rekonvalescentů po prodělání infekce jednou z předchozích rozšířených variant je malá, podobně také neutralizační aktivita protilátek po dvoudávkovém očkovacím schématu schválenými vakcínami. Účinné hladiny protilátek se dosahuje podáním třetí posilující dávky, nicméně není jasné, jaký bude vývoj této ochrany v čase. [6] [7] [8]
6. Podle britských dat ochranný účinek 2 dávek vakcíny Pfizer po 5 měsících od podání proti infekci variantou omikron klesá na přibližně 35 %.
7. Buněčná imunitní odpověď, by navzdory značnému počtu mutací, neměla být výrazněji ovlivněna, a u jedinců s postinfekčními anti-SARS-CoV-2 CD8+ T-lymfocyty by měla být velmi podobná, jako u předchozích variant. [9]

Průběh onemocnění

1. V tento okamžik neexistuje dostatek relevantních dat, ze kterých by bylo možné usoudit, zda onemocnění variantou omikron má u imunitně naivních jedinců lehčí, stejný nebo těžší průběh, než onemocnění způsobené variantou delta.
2. Je vysoce pravděpodobné, že existující postinfekční imunita částečně chrání proti vážnému průběhu a hospitalizaci.
3. Je vysoce pravděpodobné, že postvakcinační imunita částečně chrání proti vážnému průběhu a hospitalizaci.
4. Na základě výše zmíněných laboratorních studií neutralizační aktivity lze odhadnout, že zvýšený stupeň ochrany bude zřejmě poskytovat prodělání infekce variantou delta v posledních 3 měsících, posilující dávka vakcíny aplikovaná v posledních 3 měsících, nebo hybridní imunita získaná proděláním nemoci a očkováním (v jakémkoli pořadí).

5. V populacích, kde velkou část případů tvoří reinfekce nebo případy překonání postvakcinační imunity je proto očekávatelný menší poměr hospitalizovaných oproti nakaženým (nižší IHR - Infection Hospitalization Rate), a to i výrazně. Toto neznamená nižší vlastní virulenci.
6. Poměr počtu osob aktuálně nakažených a osob aktuálně hospitalizovaných závisí na rychlosti šíření varianty. U rychleji se šířící varianty je tento poměr v růstové fázi vlny menší, než u pomaleji se šířící. (Názorně proto, že za dobu mezi nákazou a hospitalizací nakazí virus více lidí.) Tento jev může být mylně interpretován jako důsledek nižší virulence, ale jde o klam.
7. Zatím nevíme, zda je varianta omikron inherentně více či méně patogenní, nežli varianta delta. Tuto informaci získáme, až budou dostupná data u dostatečného počtu osob bez očkování či předchozí infekce. V této době nemáme důvod se domnívat, že by varianta omikron byla řádově méně patogenní, nežli varianta delta, zároveň ale nemáme důvod se domnívat, že by varianta byla více patogenní.
8. Úvahy o mírném průběhu jsou často založené na datech z Jihoafrické republiky. Pro vysvětlení současného vývoje epidemie v JAR ovšem stačí faktory dle bodů 3. a 4. – podle seroprevalenčních studií a odhadů většina populace JAR prodělala covid již v předchozích vlnách [10] a u reinfekcí lze čekat mírnější průběh (m.j. v důsledku buněčné imunity). Interpretovat souhrnná data z JAR tak, že průběhy budou lehčí i u osob které nemají žádnou imunitu je předčasné. Pro menší závažnost průběhu onemocnění by svědčily některé klinické zkušenosti z JAR, které ovšem většinou vychází z malého vzorku osob mladšího věku.
9. Naopak zhruba obdobnou závažnost onemocnění naznačují data z Dánska (podobný poměr hospitalizací a případů, pozor ovšem opět na malý vzorek). [11]

Vliv v oblasti léčby

1. Žádné z monoklonálních protilátek, které jsou v současné době v Česku k dispozici, nejsou proti variantě omikron účinné (viz tabulka 1). S postupným šířením varianty bude nutné přehodnotit doporučené postupy pro jejich podání a lze očekávat jejich nahrazení sotrovimabem v podobných indikacích, jakmile bude registrován (viz níže).
2. Protilátky sotrovimab jsou účinné i proti variantě omikron. Sotrovimab je ve fázi průběžného posuzování (tzv. "rolling review") Evropskou lékovou agenturou a jeho uvedení na trh v EU lze očekávat v nejbližší době. Ostatní protilátky potenciálně

účinné proti variantě omicron (např. DZIF-10c) jsou v raných fázích klinického zkoušení a je nepravděpodobné, že by byly dohledné době schváleny ke klinickému použití.

3. Doporučujeme zajistit dostupnost dostatečného množství sotrovimabu. Jeho podání bude klíčové v prevenci těžkých stavů u pacientů rizikových věkem, komorbiditami a imunitní naivitou a může pomoci ulevit tlaku vlny na intenzivní péči.
4. Mechanismus účinku molnupinaviru, paxlovidu a remdesiviru není nijak ovlivněn mutacemi S-proteinu, ale klinickou účinností ovšem mohou ovlivnit další faktory jako rychlost množení viru (paxlovidu potom lékové interakce s pacientovou vlastní medikací).
5. Léčba antivirotyky a imunomodulací onemocnění covid-19 vyvolaná v nastupující vlně variantou omicron pravděpodobně nebude odlišná od léčby předchozími variantami, protože vzhledem k rychlosti dominance této varianty pravděpodobně nebudou dostupná nová data z klinických studií.

Tabulka 1: Neutralizační aktivita monoklonálních protilátek vůči viru SARS-CoV-2 [12]

Antibody	Antibody IC ₅₀					IC ₅₀ (μg/ml)
	Wu01	Alpha	Delta	Beta	Omicron	
Bamlanivimab	0.0031	0.0043	>10	>10	>10	
Etesevimab	0.0194	0.9139	0.0019	>10	>10	
REGN10933	0.0019	0.0006	0.0009	1.8303	>10	
REGN10987	0.0094	0.0006	0.0454	0.0011	>10	
C102	0.0524	0.6460	0.0169	>10	>10	
P2B-2F6	0.1088	0.0081	>10	>10	>10	
Sotrovimab/S309	1.9642	0.1154	0.2188	0.0335	0.0950	
Fab2-36	0.1186	0.0437	0.0375	0.0987	>10	
DZIF-10c	0.0014	0.0003	2.9103	0.0326	0.0346	

IC₅₀ values >10 μg/ml indicate failure to achieve 50% neutralizing activity at the highest tested antibody concentration of 10 μg/ml.

Vliv v oblasti diagnostiky

1. PCR testy jsou nadále zlatým standardem průkazu virové infekce. Některé fungují i pro detekci varianty omikron, jiné nikoliv. Detailní informace poskytují výrobci a Národní referenční laboratoř (NRL). [13] V oblasti diferenciálního PCR je potřeba upravit některé kity tak, aby docházelo k detekci všech podtypů varianty. Podle doporučení NRL nelze spoléhat na výsledky diskriminačního PCR v tom smyslu, že negativní diskriminační PCR s jistotou nevyklučuje variantu omikron.
2. Citlivost většiny antigenních testů by měla zůstat beze změn, většina testů cílí na oblast N proteinu, která se u variant omikron výrazně neliší od předchozích variant. Citlivost běžně používaných testů by přesto bylo vhodné urychleně nezávisle laboratorně ověřit.
3. Není jasné, zda rychlý růst varianty není způsoben také zkrácením generačního intervalu. To by pravděpodobně znamenalo jiný průběh infekce s jiným maximem infekčnosti, které by mohlo nastávat dříve, než u varianty delta.

Situace v Česku a krátkodobý výhled

I přes nízký počet potvrzených případů s velkou mírou jistoty odhadujeme, že v Česku již dochází ke komunitnímu šíření varianty omikron. Odhad skutečné incidence je nejistý, ale předpokládáme, že je v řádu stovek (100-1000), nelze vyloučit i nízké tisíce. Rozdíl mezi počtem osob skutečně nakažených a počtem potvrzených je dán tím, že ne všechny případy jsou zachycené, pouze u části pozitivních vzorků se provádí diskriminační PCR, a tím, že za dobu, která běžně uplyne mezi okamžikem infekce a okamžikem potvrzení výskytu varianty, se počet výskytů znásobí.

Z dosavadních dat z jiných evropských zemí lze očekávat, že varianta omikron převládne v Česku někdy mezi obdobím Vánoc a prvními týdny roku 2022. Díky imunitnímu stavu populace lze čekat, že i v Česku bude většina nákaz mít mírnější průběh, což ale bohužel při velmi rychlém šíření nijak nevyklučuje v absolutních číslech vysoký počet vážných průběhů v krátkém čase a extrémní zatížení zdravotnictví.

Jak by mohl vypadat vrchol vlny bez dalších intervencí závisí na kombinaci především dvou faktorů – neznámé virulence variant omikron (viz výše), a imunitního stavu rizikové populace, který jednak neznáme, a jednak je ovlivnitelný rychlostí vakcinace. Rozptyl možných scénářů zachycuje tabulka 2, odhadující potřebu nových hospitalizací za dva týdny (na vrcholu vlny) za různých předpokladů o imunitním stavu populace a předpokladů o

virulenci. Všechny případy jsou za předpokladu zachování pouze dosavadních (slabých) protiepidemických intervencí. Žluté scénáře by znamenaly maximální zátěž nemocnic nižší, než v předchozích vlnách, oranžové srovnatelnou nebo mírně větší než předchozí maxima, červené scénáře nad dostupnou kapacitu. Fialové scénáře daleko za hranicí kolapsu zdravotní péče nejsou realistické, protože není pravděpodobné, že by nenastalo výrazné zpřísnění protiepidemických opatření a že by růst počtu případů nevyvolal změny chování (anarchický lockdown).

Tabulka 2: Odhad potřeby nových hospitalizací (v intervalu 14 dní v době peaku vlny) podle virulence varianty omikron a imunitního stavu populace

Imunitní stav populace	Závažnost ve srovnání s VOC delta		
	10x nižší	2x nižší	obdobná
Optimistický předpoklad ¹	1 700	8 500	17 000
Střední předpoklad	3 500	20 000	40 000
Pesimistický předpoklad ²	4 700	23 000	55 000

Za pozornost stojí, že překročení kapacit dostupné péče se nijak nevyklučuje s výrazně menší (poloviční) virulencí, a bez zavedení dalších protiepidemických opatření je pravděpodobné ve většině scénářů kromě optimistických.

¹ Před vrcholem vlny bude počet rizikových osob zcela bez imunity do 150 tisíc, a počet rizikových částečně imunních osob do 900 tisíc (částečnou imunitou je míněna vakcinační imunita bez posilující dávky nebo částečně vyvanulá postinfekční imunita z vln z loňské zimy). Tohoto stavu je reálné dosáhnout urychlením podání posilujících dávek a doočkováním osob z rizikových skupin.

² Počet rizikových osob bez imunitní ochrany nebo kompletně vyvanutou ochranou 300 tisíc, a počet osob částečně imunních se zvýšeným rizikem hospitalizace 1,8 milionu osob.

Za potenciálně nejohroženější považujeme dvě skupiny:

1. Neočkované jedince rizikových skupin, kteří nemoc dosud neprodělali.
2. Jedince z rizikových skupin, kteří se očkovali v jedné z prvních vln na jaře 2020, mají dvě dávky vakcíny, a dosud nemají posilovací dávku. U starších osob bohužel ochrana vakcínou klesá v čase rychleji, a je možné, že s odstupem téměř roku bude ochrana nedostatečná i proti riziku hospitalizace.

Doporučení

S ohledem na výše popsanou nejistotu je třeba se již nyní připravit na nutnost zavedení dalších protiepidemických opatření nutných pro "oploštění" vlny a její průběžné brzdění, a počítat s jejich zavedením už před koncem roku, nebo v prvních týdnech roku 2022.

Mnoho problémů spojených s velkou vlnou případů varianty omikron spojuje nedostatek zdravotnického personálu, který je třeba strategicky roz distribuovat mezi odběrová místa pro testy, očkovací místa a nemocnice. Doporučujeme prioritizovat kroky, které umožní doplnění kapacit odborným, ale nezdravotnickým personálem.

Vakcinace

1. Aplikovat posilující třetí dávky vakcíny v co největším rozsahu. Posilující očkování indukuje silnou odpověď neutralizačních protilátek, která významně chrání i proti variantě omikron. Neutralizační aktivita proti variantě omikron se po aplikaci posilující dávky vakcíny zvyšuje až 100-násobně. Zkrátit minimální interval mezi 2 a 3 dávkou na 4 měsíce a učinit posilující dávku dostupnou pro všechny občany nad 18 let, s prioritou pro seniory a osoby rizikové. Zahájit masivní očkovací kampaň posilující dávkou podobně jako ve Velké Británii a Dánsku. Maximální rychlost očkování je důležitá teď, za několik měsíců bude pozdě.
2. V nouzovém stavu umožnit očkování i nelékaři – v lékárnách, studenty všeobecného lékařství a sesterských studijních programů, atd., potenciálně s omezením na aplikace posilujících dávek. To umožní navýšit kapacitu očkování, obzvláště v menších městech a hůře dostupných lokalitách a potenciálně uvolní aspoň část zdravotnického personálu na pro účely nemocniční péče.
3. Zjednodušit napojení na ISIN. K administrativě očkování by měla stačit aplikace pro telefony a proces by neměl trvat déle než pár minut. Případně posílit administrativní obsazení očkovacích míst, aby jeden očkující mohl v čase očkovat co nejvíce zájemců. Co nejvíce zvýšit kapacitu očkování bez nutnosti rezervací v CRS.

4. Napřít úsilí k tomu, aby Česko získalo co nejdříve posilující vakcíny pozměněné proti omikronu. Dle zkušeností je užitečné se předem zavázat k odběru, dřív než proběhnou schvalovací procesy - riziko uspěchaného kontraktu je zanedbatelné vůči riziku nedostatku boosterů. Zároveň je vhodné posílit a udržovat očkovací infrastrukturu na vysoké kapacitě (>1 milion dávek týdně), i pokud by nějakou dobu nebyly plně využité.

Testování

V mnoha scénářích je pravděpodobné při postupu vlny omikron téměř kompletní zahlcení PCR testovací kapacity a systému trasování. PCR testy proto bude potřeba prioritizovat tak, aby jejich nasazení přineslo maximální užitek.

1. Ve všech případech je třeba obnovit testování osob s prokázanou postinfekční i postvakcinační imunitou tam, kde se dnes s průkazem ON netestují (zejména školy, práce, rizikové situace).
2. Objednat dostatek kvalitních antigenních testů do škol pro testování všech žáků a studentů 2x týdně a pro testování strategií test-to-stay (jedná se o koncept modifikované karantény, viz stanovisko MeSES [14]). Kvalitní antigenní testy je nutno chápat jako realistický komplement PCR testů, nutný pro plošné testování při vysokých incidencích.
3. V tomto duchu provést obzvláště důkladné plošné testování všech žáků, studentů a zaměstnanců na začátku nového roku před návratem do třídních a pracovních kolektivů.
4. Protože lze očekávat, že kapacita PCR bude snadno vyčerpaná, doporučujeme zajistit distribuci kvalitních antigenních testů k obyvatelům zdarma, pro samotestování (úspěšně funguje ve Velké Británii, testy je možné vyzvednout si v lékárnách). Je nutné komunikovat, že jeden test není zárukou bezinfekčnosti a těsný kontakt s vnímavou osobou může být i přes jeho negativitu rizikový. Pro kontakt s neimunní rizikovou osobou je nutné absolvovat několik testů ve dnech následujících po sobě.
5. Se zaměstnavateli diskutovat a připravovat rizikový scénář, ve kterém bude třeba zásadně zvýšit důslednost dodržování protiepidemických opatření ve firmách (maximalizace home office, respirátory, rozestupy, kde je to možné), a pravidelně testovat osoby očkované i neočkované, ideálně v kombinaci s praxí test-to-stay. To vyžaduje již v těchto týdnech začít připravovat procesy ve firmách, nakoupit testy nebo smluvně zajistit testovací kapacity atd.

Léčba

1. U pacientů, kde je vhodné podání monoklonálních protilátek by bylo vhodné provádět diferenciální PCR a zásoby léčiv, které jsou neúčinné proti variantě omikron spotřebovat u pacientů s variantou delta. Zajistit nákup monoklonálních protilátek sotrovimab of firmy GSK. Tyto protilátky jsou účinné i proti variantě omikron.
2. Zajistit dostatek léčiv účinných proti variantě omikron a již nyní provést objednávky v dostatečném množství. Jedná se zejména o Paxlovid a Molnupiravir. Molnupiravir od firmy Merck je již dostupný, má však bohužel relativně nízký účinek. Paxlovid od firmy Pfizer vykazuje vynikající předběžné výsledky (až 89% účinnost proti variantě delta, účinnost proti variantě omikron se testuje).

Plošné intervence k omezení kontaktů

Potřebná protiepidemická opatření lze zhruba uspořádat podle toho, který typ scénářů (viz výše) se bude naplňovat.

Žluté scénáře

Maximálně využít levná opatření, které mohou omikron brzdit bez drahých plošných omezení. I v tomto případě, bez extrémního počtu hospitalizovaných, ohrožuje očekávaná vlna fungování podniků, škol i nemoc kvůli vlně nemoci soustředěné v krátkém časovém období.

Konkrétně je doporučujeme:

- Viz uvedené změny v testování (testování ve školách a zaměstnání 2x týdně, včetně očkovaných, test-to-stay).
- Spustit masivní komunikační kampaň podporující dodržování levných režimových opatření (především nošení respirátorů).
- Zajistit vymáhání levných opatření (respiratory, omezení kapacity, dodržování karantén a izolací) ve všech regionech Česka.
- Sjednotit systém karantén ve školách tak, aby ve spolupráci škol a KHS došlo ke zjednodušení a automatizaci karantén. Kde to situace umožňuje, využít test-to-stay.

Oranžové scénáře

Vše, co je doporučeno ve žlutých scénářích.

Navíc plošná redukce kontaktů omezením nejrizikovějších prostředí a událostí. (Omezení otevírací doby, omezení velikosti akcí, omezení shromažďování, omezení setkávání. Možné výjimky: povolit akce s testem na místě).

Červené scénáře

Vše, co je doporučeno ve žlutých a oranžových scénářích.

Navíc další plošná opatření.

Organizační a právní doporučení

1. Vzhledem k rychlosti šíření varianty omikron je důležité nastavit takové procesy krizového řízení a rozhodování, které mají odpovídající rychlost a flexibilitu.
2. Vzhledem k nemožnosti přijímat flexibilně dostatečně účinná protiepidemická opatření podle pandemického zákona považujeme za nutné prodloužení nouzového stavu.
3. Doporučujeme otevřeně komunikovat nejistotu, a připouštět i možnost zhoršení situace. MeSES opakovaně a dlouhodobě varuje před komunikační taktikou nepodloženého uklidňování veřejnosti, která vede k nereálným očekáváním, a následnému zklamání. Nastavením nerealistických očekávání směrem k veřejnosti může navíc omezovat schopnost ve správný čas přijmou adekvátní opatření.

Zdroje

1. SARS-CoV-2 variant dynamics across US states show consistent differences in effective reproduction numbers Available at: <https://bedford.io/papers/figgins-rt-from-frequency-dynamics/> [Accessed December 14, 2021].
2. Pulliam, J.R.C., van Schalkwyk, C., Govender, N., von Gottberg, A., Cohen, C., Groome, M.J., Dushoff, J., Mlisana, K., and Moultrie, H. (2021). SARS-CoV-2 reinfection trends in South Africa: analysis of routine surveillance data. medRxiv.
3. Technical briefing 31 (2021). SARS - CoV - 2 variants of concern and variants under investigation in England. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040076/Technical_Briefing_31.pdf [Accessed December 15, 2021].
4. Figgins, M. (2021). SARS-CoV-2 variant dynamics across US states show consistent differences in effective reproduction numbers. Available at: <https://github.com/blab/rt-from-frequency-dynamics> [Accessed December 15, 2021].
5. Nemet, I., Kliker, L., Lustig, Y., Zuckerman, N.S., Cohen, C., Kreiss, Y., Alroy-Preis, S., Regev-Yochay, G., Mendelson, E., and Mandelboim, M. (2021). Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 Omicron infection. medRxiv.
6. Rössler, A., Riepler, L., Bante, D., Laer, D. von, and Kimpel, J. (2021). SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. medRxiv.
7. Basile, K., Rockett, R.J., McPhie, K., Fennell, M., Johnson-Mackinnon, J., Agius, J., Fong, W., Rahman, H., Ko, D., Donovan, L., *et al.* (2021). Improved neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant after Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 vaccine boosting. BioRxiv.
8. Andrews *et. al.*, N. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. Knowledge Hub.
9. Redd, A., Nardin, A., Kared, H., Bloch, E.M., Abel, B., Pekosz, A., Laeyendecker, O., Fehlings, M., Quinn, T., and Tobian, A.A. (2021). Minimal cross-over between mutations associated with Omicron variant of SARS-CoV-2 and CD8+ T cell epitopes identified in COVID-19 convalescent individuals. BioRxiv.
10. George, J.A., Khoza, S., Mayne, E., Dlamini, S., Kone, N., Jassat, W., Chetty, K., Centner, C.M., Pillay, T., Maphayi, M., *et al.* (2021). Sentinel seroprevalence of SARS-CoV-2 in

Gauteng Province, South Africa, August - October 2020. *S. Afr. Med. J.* 111, 1078.

11. Rapport om omikronvarianten (2021). Statens Serum Institut. Available at: <https://files.ssi.dk/covid19/omikron/statusrapport/rapport-omikronvarianten-13122021-i30w> [Accessed December 14, 2021].
12. Gruell, H., Vanshylla, K., Tober-Lau, P., Hillus, D., Schommers, P., Lehmann, C., Kurth, F., Sander, L.E., and Klein, F. (2021). mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. medRxiv.
13. Státní zdravotní ústav (2021). Podrobná zpráva ke dni 10. 12. 2021. Charakterizace viru SARS-CoV-2 v České republice dle diskriminačních PCR a celogenomové sekvenace. Available at: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/SARS_CoV_2_podrobna_zprava_2021_12_10.pdf [Accessed December 14, 2021].
14. Doporučení k protiepidemickým opatřením před obdobím Vánoc – MeSES Available at: <https://www.meses.cz/doporuceni-k-protiepidemickym-opatrenim-pred-obdobim-vano-c/> [Accessed December 15, 2021].