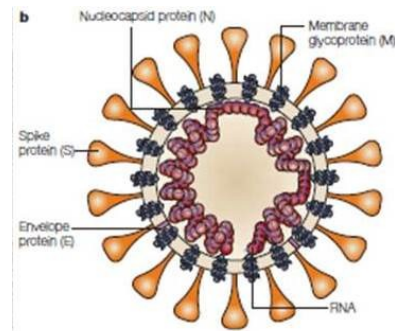


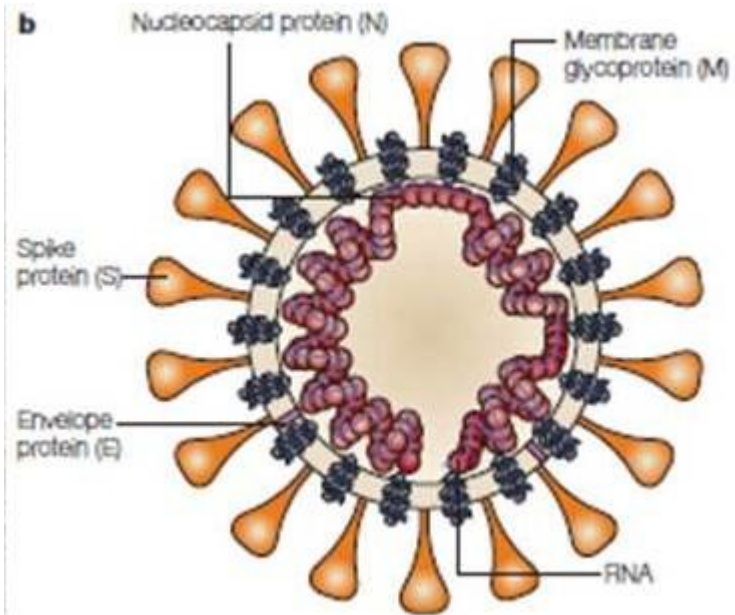
Covid-19 jako multisystémové infekční onemocnění



Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

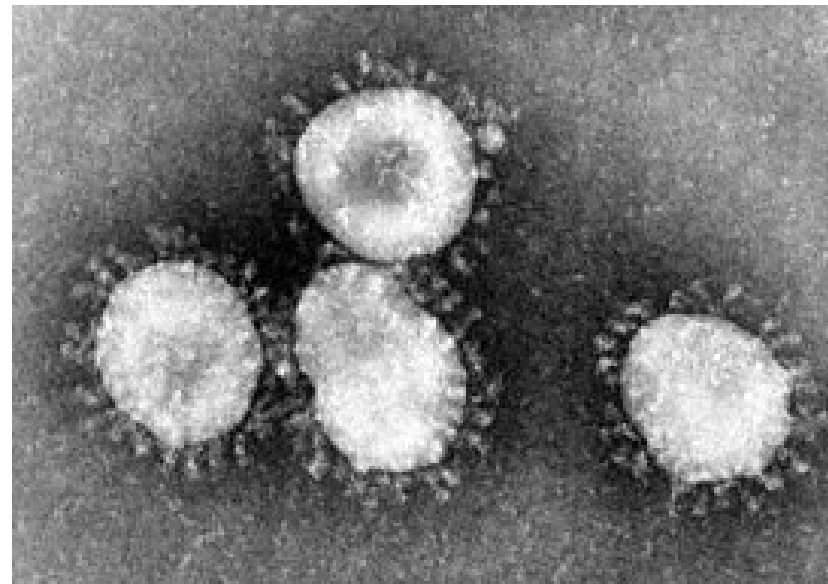
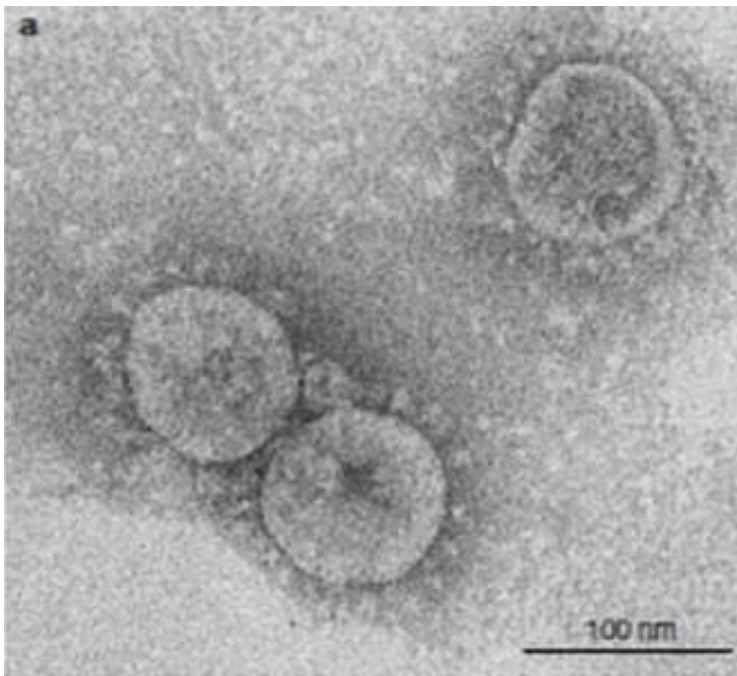
Terminologie

- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) je správné označení pro nový kmen koronaviru identifikovaný v roce 2019
- Způsobuje onemocnění, které se označuje jako COVID-19
- Které zvíře je přirozeným hostitelem SARS-CoV-2 nebylo definitivně vyřešeno
- Nejčastěji se v této souvislosti mluví o netopýrech



Koronaviry

- Obalené jednovláknové RNA viry
- Lipidový obal (tvar sluneční korony)
- Velikost kolem 120 nm
- Genom – 30 tisíc bází (nejvíc ze známých RNA virů)



Nejdůležitější koronaviry – SARS-CoV-1

- SARS-CoV-2 je geneticky blízký příbuzný SARS-CoV-1, který byl izolován v roce 2002 v Číně a který způsobil onemocnění SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) u více než 8 tisíc lidí v 33 zemích světa během 8 měsíců (2002-2003)
- Zhruba desetina nemocných se SARS zemřela, a to především na respirační selhání
- Rezervoárovým zvířetem pro tento virus byla cibetka

Nejdůležitější koronaviry – MERS-CoV

- Dalším koronavirem, který se významně uplatňuje v lidské populaci je Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), který se přenáší na člověka z velbloudů
- Tento virus byl poprvé popsán v roce 2012. Infekce se zatím tak nerozšířila jako SARS, závažná je však vysoká mortalita, která dosahuje až 50 %
- Příčinou je postižení plic a akutní selhání ledvin

Významné varianty SARS-CoV-2

***Varianta alfa (B.1.1.7), „britská“**

- První detekce v září 2020 ve Velké Británii, v EU detekována 9. 11. 2020
- Význam: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, zřejmě minimální vliv na účinnost (neutralizační schopnost) monoklonální protilátek, rekonvalescentní plazmy či postvakcinačního séra

Varianta beta (B.1.351), „jihoafrická“

- První detekce v říjnu 2020 v Jižní Africe, v EU detekce 28. 12. 2020
- Význam: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace

Varianta gama (P.1), „brazílská“

- První detekce v lednu 2021 v Brazílii a Japonsku
- Význam: zvýšená nakažlivost, zřejmě těžší průběh nemoci, středně významná redukce neutralizační schopnosti protilátkové odpovědi

***Varianta delta (B.1.617.2), „indická“**

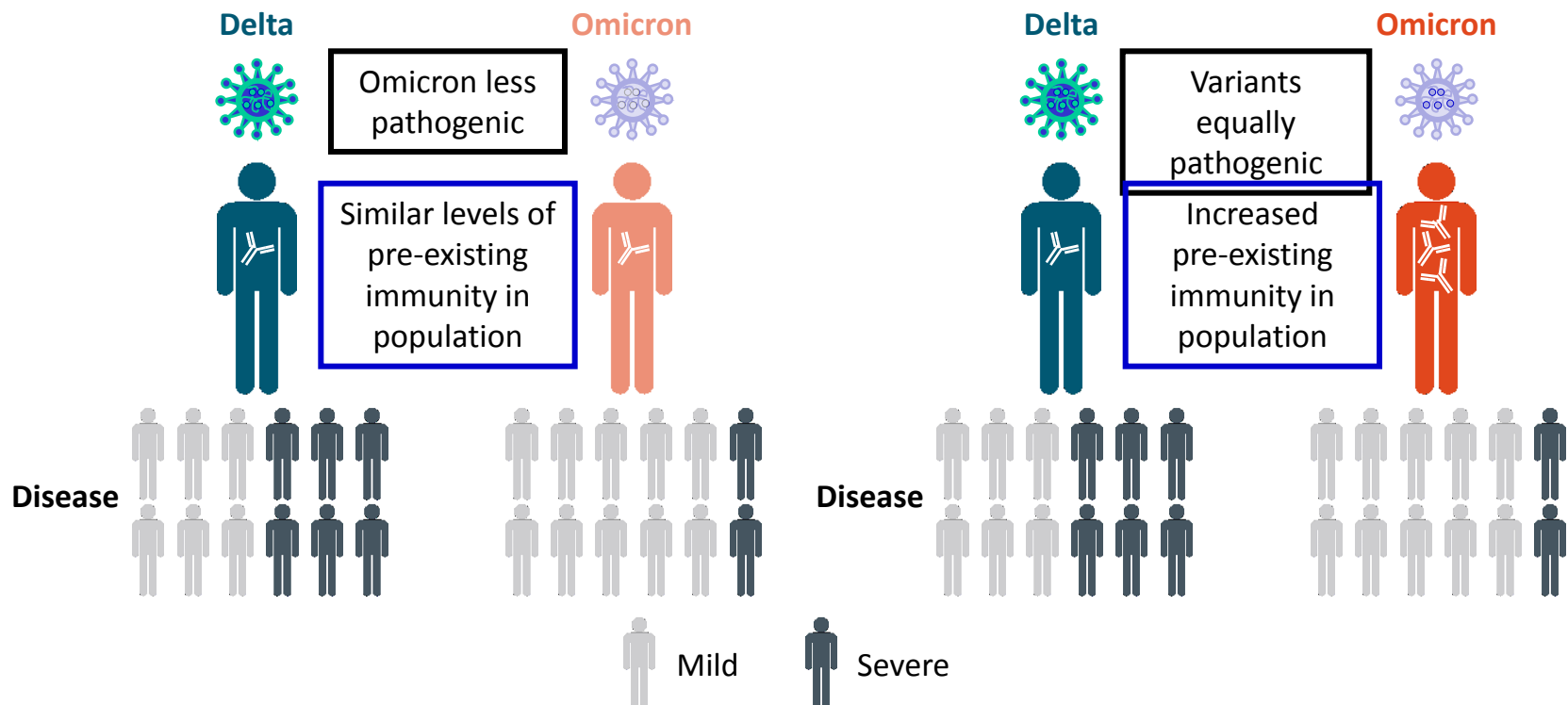
- První detekce v říjnu 2020 v Indii, v srpnu 2021 již šlo o převažující variantu v EU včetně ČR
- Význam: zvýšená nakažlivost, těžší průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace

***Varianta omikron (B.1.1.529)**

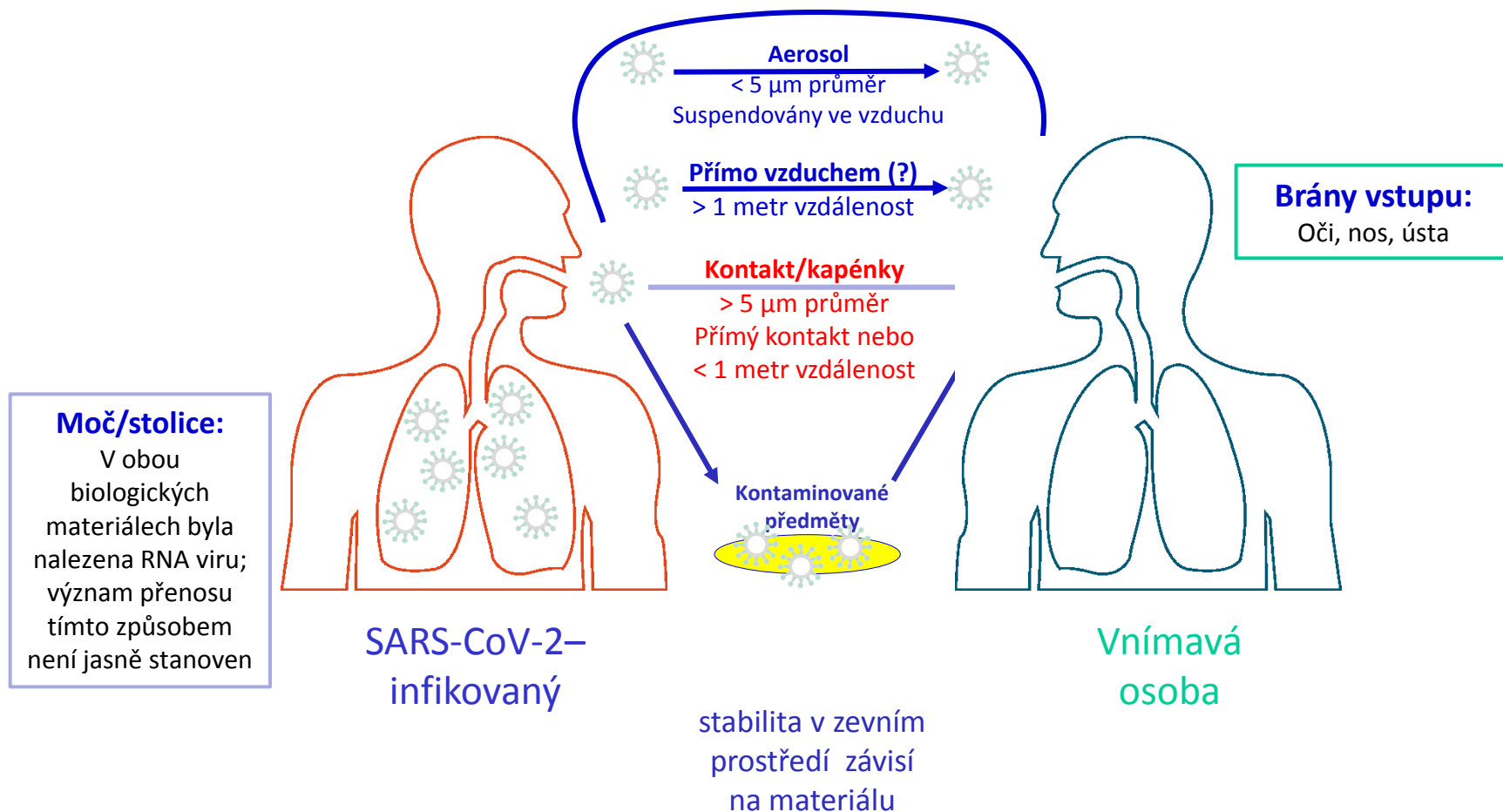
- První detekce listopadu 2021 v Jižní Africe a Botswaně, od ledna 2022 jde o převažující variantu v ČR
- V polovině roku 2022 převažují v ČR varianty BA.4 a BA.5
- Omikron se vyznačuje desítkami mutací spike proteinu
- Význam varianty a jejich subvariant: zvýšená nakažlivost, rychlejší šíření v respiračním traktu, ale méně často postupuje do dolních cest dýchacích, proto zřejmě lehčí průběh nemoci, únik (escape) před účinkem vakcinace a většiny monoklonálních protilátek (kromě bebtelovimabu a tixagevimabu/cilgavimabu)
- Subvarianta BA.2.75 (zvaná „Kentaur“) se objevila poprvé v Indii v květnu 2022, ojediněle se vyskytuje i v Evropě, zatím je řazena mezi „variants of interest“, její epidemiologický a klinický význam t.č. není znám

Srovnání variant delta vs. Omicron

Nižší výskyt závažných onemocnění u omicron je dán nižší patogenitou a vyšším stupněm imunity populace v době výskytu této varianty i při vyšší nakažlivosti omicron



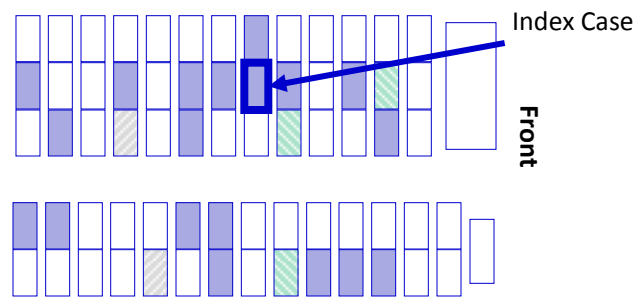
Cesty přenosu SARS-CoV-2



Přenos SARS-CoV-2 ve vnitřním prostředí s recyklovaným vzduchem

- Epidemie covidu-19 mezi budhisty cestujícími autobusem na bohoslužby do chrámu Zhejiang v Číně (n = 299)
 - Délka cesty: ~ 50 minut každá cesta

Umístění sekundárních kontaktů v autobuse 2

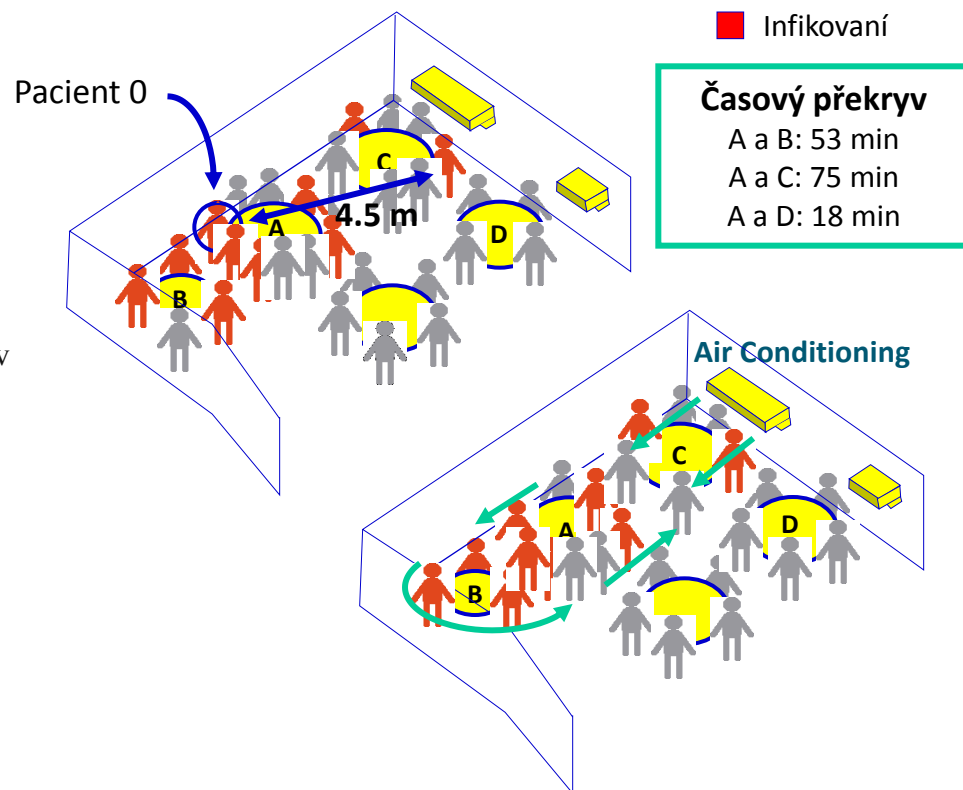


Noncase
 Asymptomatic case
 Mild case
 Moderate case

Místo expozice	Případy	Celkem	Attack Rate (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Bus 1	0	60	0 (0-6.0)	Ref	--
Chrám (s výjimkou těch, kteří přijeli busem 2)	7	232	3.0 (1.3-6.2)	Ref	--
Bus 2 (s primárně infikovaným)	23	67	34.3 (24.1-46.3)	--	
▪ Relativní riziko vs. bus 1	--	--	--	42.2 (2.6-679.3)	<.01
▪ Relativní riziko vs. chrám (s výjimkou těch z busu 2)	--	--	--	11.4 (5.1-25.4)	<.01

Přenos SARS-CoV-2: recyklovaný vzduch a špatná ventilace

- 3 čínské rodiny (A,B,C) byly na obědě v restauraci 24.1.2020 u třech sousedních stolů
 - 10 osob se infikovalo SARS-CoV-2 v této restauraci
 - Neinfikoval s nikdo z číšníků ani ze 68 hostů u zbývajících 15 stolů
 - Autoři se domnívají, že k infekci došlo v přeplněném a špatně ventilovaném prostoru nikoliv v důsledku dlouhodobého přenosu aerosolem

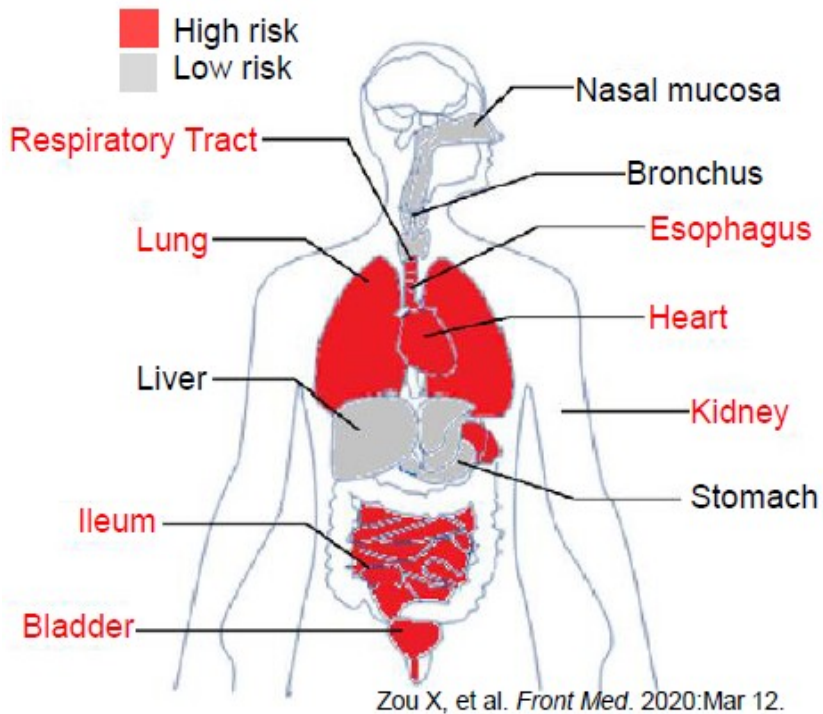


Přenos SARS-CoV-2 v uzavřeném vnitřním prostředí

- Japonská studie trasující kontakty 110 osob s covidem-19 z 10 nakupení případů (clusterů)¹
 - 27 primárních případů vedlo k sekundárním infekcím (24,6 %)
- Pravděpodobnost přenosu v uzavřeném vnitřním prostředí byla **18.7 x vyšší** než v zevním prostředí (95% CI: 6.0-57.9)¹
- **6 ze 7 případů hromadné nákazy bylo ve vnitřním prostředí** (OR vs open-air environments: 32.6; 95% CI: 3.7-289.5)¹
- Údaje jsou ve shodě s nakupením případů při pracovním meetingu v Německu, v horské lyžařské chatě ve Francii, účastníků církevních obřadů v USA a v Jižní Koreji²⁻⁵

1. Nishiura. medRxiv;[Preprint]. Note: this study has not been peer reviewed. 2. Hijnen. Emerg Infect Dis. 2020;26:1935.
3. Danis. Clin Infect Dis. 2020;71:825. 4. Hamner. MMWR. 2020;69:606. 5. Shim. Int J Infect Dis. 2020;93:339.

Citlivost různých orgánů k SARS-CoV-2 podle distribuce receptorů ACE2

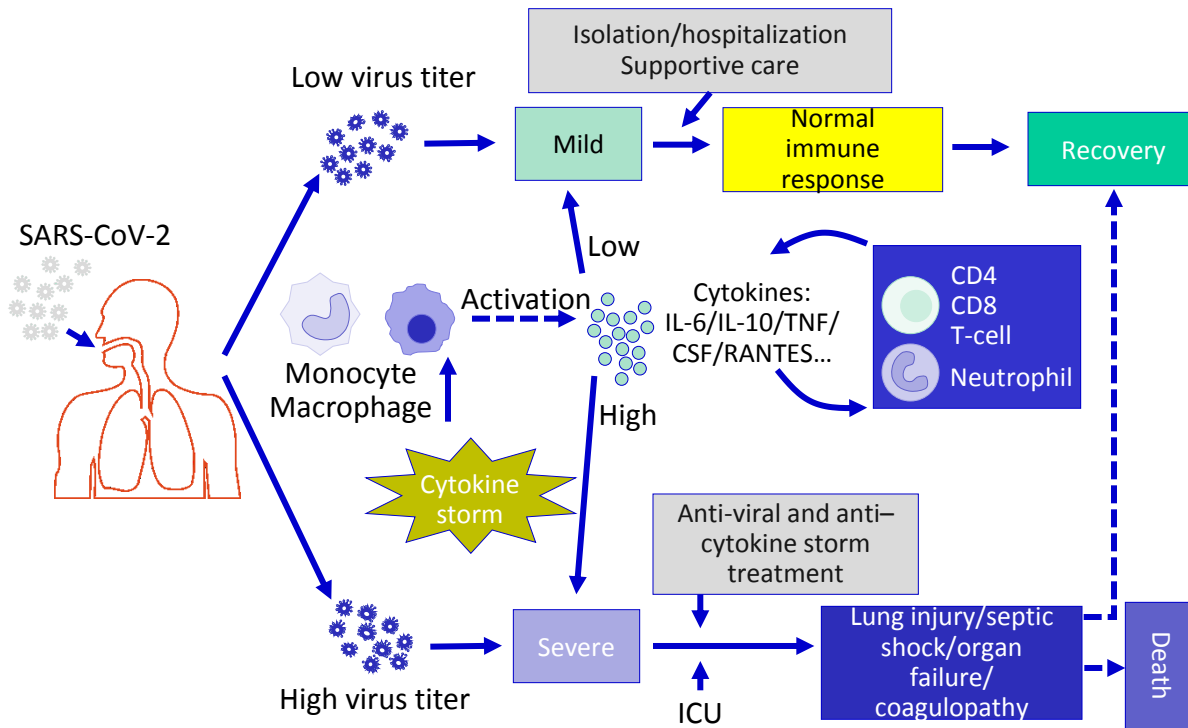


SARS-CoV-2

- má velmi silnou vazebnou afinitu k humánním buněčným receptorům - angiotenzin-convertujícímu enzymu 2 (ACE2)
- využívá receptory pro ACE2 ke svému vstupu do hostitelské buňky
- afinita k receptorům pro ACE2 a jejich distribuce může mít vliv na citlivost různých orgánů k SARS-CoV-2

Imunitní odpověď na infekci SARS-CoV-2

Imunitní odpověď vedoucí k uzdravení nebo k smrti¹



Adequate immune responses²

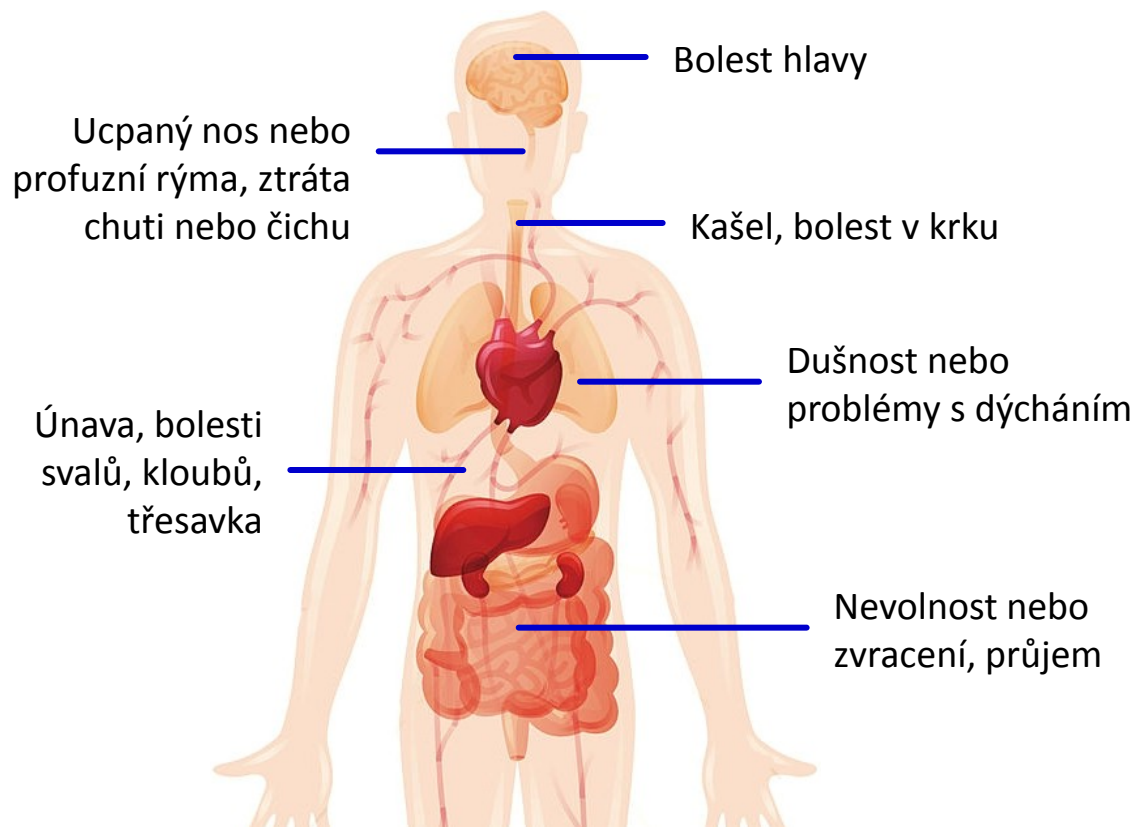
- Timely innate/adaptive responses
- Quick type 1 IFN response
- Activation of efficient antiviral response (clearance by macrophages)
- Activation of Th1 cells and B-cells for production of neutralizing antibodies

Inadequate immune responses²

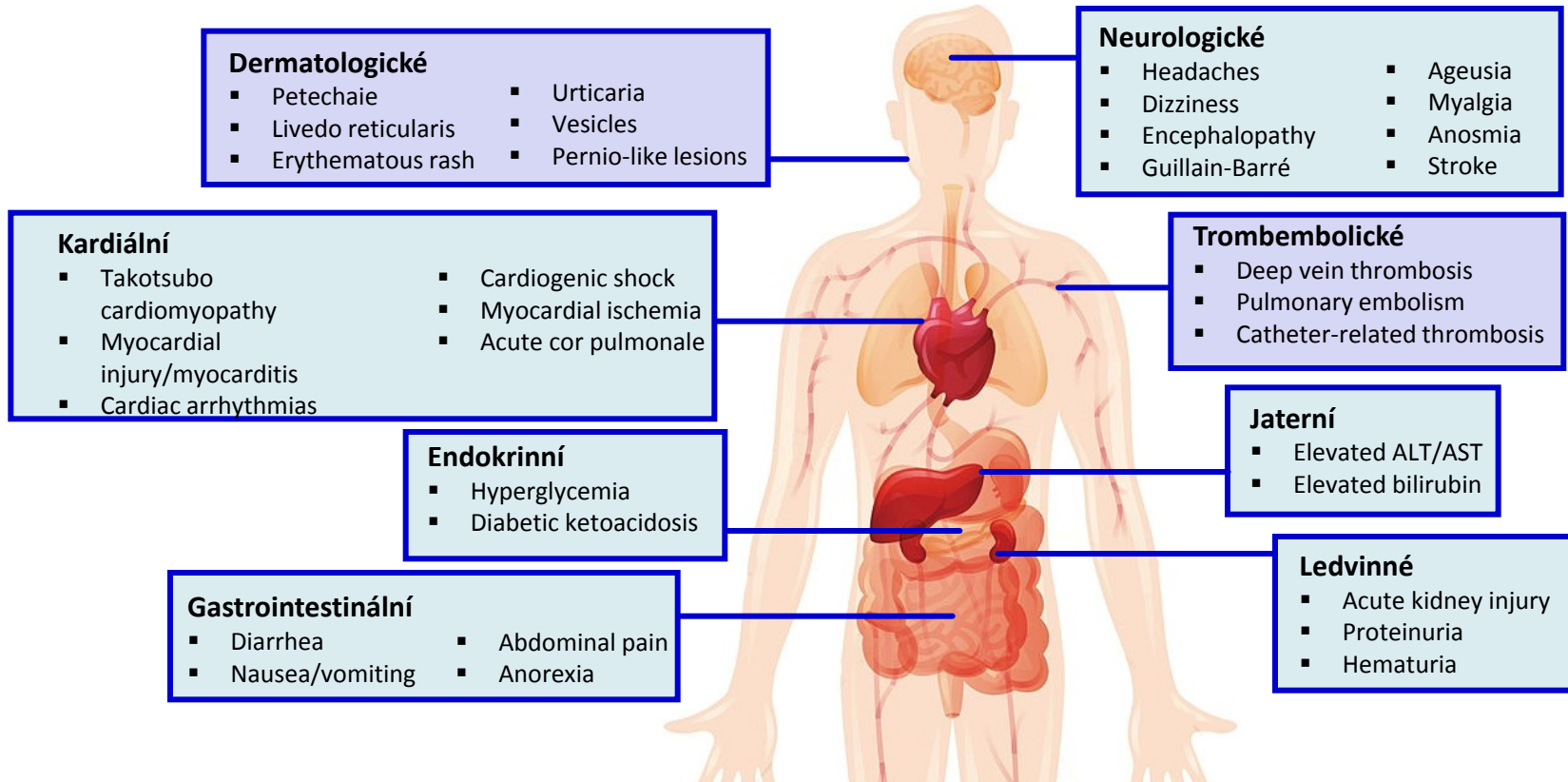
- Delayed/limited type 1 IFN
- Endothelial cell death
- Epithelial/endothelial leakage
- Overactivation/exhaustion T-cells and NK cells
- Accumulation of activated macrophages → cytokine storm

Nejčastější symptomy covidu-19

Symptomy se
mohou objevit za
2-14 dny po
expozici viru



Mimoplícní manifestace covidu-19



Kazuistika 1 – syndrom Guillaina-Barrého

- 65letý pacient, užívající warfarin po náhradě aortální chlopně, byl přijat na KICH FN Brno pro infekci SARS-CoV-2, byl normosaturující na vzduchu bez respiračních potíží
- při přijetí udával progredující svalovou slabost dolních končetin, V průběhu hospitalizace na Klinice infekčních chorob došlo k rychlé progresi neurologického postižení ve smyslu chabé kvadraparézy, progredující dysfagii
- CT mozku a krční míchy bylo bez patologického nálezu
- pro neefektivní expektoraci a riziko respiračního selhání byl pacient analgosedován a napojen na umělou plicní ventilaci, stav byl následně komplikován ventilátorovou pneumonií.
- nález na EMG odpovídal syndromu Guillaina-Barrého
- byla zahájena terapie intravenózními imunoglobuliny v dávce 2 g/kg/den po dobu 5 dnů
- postupně se klinický stav a svalová síla zlepšily
- pacient byl po týdnu na umělé plicní ventilaci úspěšně extubován a následnou rehabilitací se stav upravil ad integrum.

Kazuistika 2 - dermatomyositida

- 42letá pacientka s lehkým průběhem covidu-19 byla hospitalizována pro progredující bolesti a slabost dolních a horních končetin
- v obličeji měla pacientka heliotropní exantém a na horních končetinách vyrážku charakteru Gottronových papul (růžové, až fialové papuly na dorsu ruky)
- ve vstupní laboratoři byla zjištěna elevace kreatinkinázy (21 ukat/l) a myoglobinu (250 ug/l)
- EMG vyšetření prokázalo myogenní lézi dominantně na proximálních svalech horních i dolních končetin. Svalová biopsie byla bez zánětlivé infiltrace definující dermatomyositidu
- magnetická rezonance postižených svalových skupin byla s nálezem edému a alterace signálu odpovídala diagnóze myositidy
- na ultrazvuku srdce byl drobný perikardiální výpotek
- imunosupresivní terapie byla zahájena kombinací methylprednisonu (500 mg/den, celkem 2,5 g) s azathioprinem. Následně terapie pokračovala perorálním prednisolonem (20 mg/den) v kombinaci s azathioprinem
- svalová síla se postupně zlepšila a rukavicový exantém vymizel

Kazuistika 3 - encefalopatie

- 50letá žena s arteriální hypertenzi byla hospitalizovaná na neurologickém oddělení krajské nemocnice pro poruchu řeči a zhoršení kognitivních funkcí. Vstupně pozitivní PCR test na infekci SARS-CoV-2, pacientka byla normosaturující, bez respiračních potíží s lehkým průběhem covidu-19
- v průběhu hospitalizace došlo k prohloubení prostorové i časové desorientace, emoční oploštělosti a dezinhibici
- RTG plic je bez infiltrace, MR - intenzita signálu frontálně kortikálně v difuzně vážených obrazech (DWI), tzv. „cortical ribboning“, EEG - pouze difuzní zpomalení základní aktivity nad předními kvadranty
- mozkomíšní mok byl bez pleocytózy, s normální proteinorachií, virus SARS-CoV-2 nebyl v likvoru detekován metodou PCR nativně ani po pomnožení na buněčných kulturách
- v průběhu hospitalizace progreduje hyperaktivní delirium, s minimální reakcí na podávaná antipsychotika i kortikoterapii
- po 25 dnech trvání deliria byly do medikace přidány intravenózní imunoglobuliny v dávce 2 g/kg/den po dobu 5 dnů
- ke zlepšení klinického stavu došlo již po 72 hodinách, pacientka byla nadále spolupracující, prostorově i časově orientovaná

Různá závažnost covidu-19

- průběh onemocnění je většinou mírný a nekomplikovaný
- horečky mohou trvat 7-10 dní a mohou být vyčerpávající

-

ho onemocnění

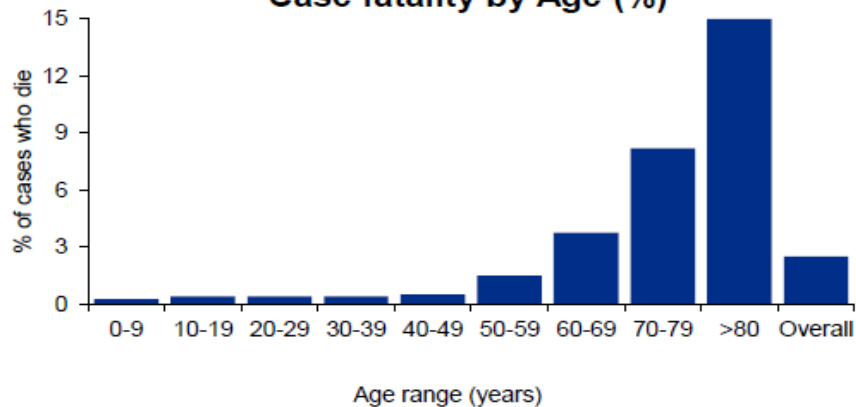
-

ní

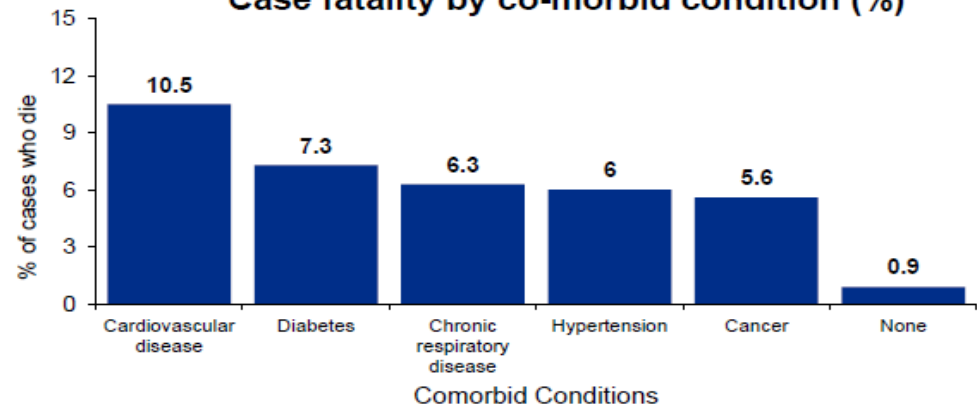
COVID-19 – mortalita v závislosti na věku a doprovodných chorobách

Case Fatality Rate Based on Age and Comorbidities

Case fatality by Age (%)



Case fatality by co-morbid condition (%)



The global case fatality rate for COVID-19 infected patients may be as high as 3% and disproportionately affects those of older age and those with comorbidities

Smrtnost (letalita) covidu-19

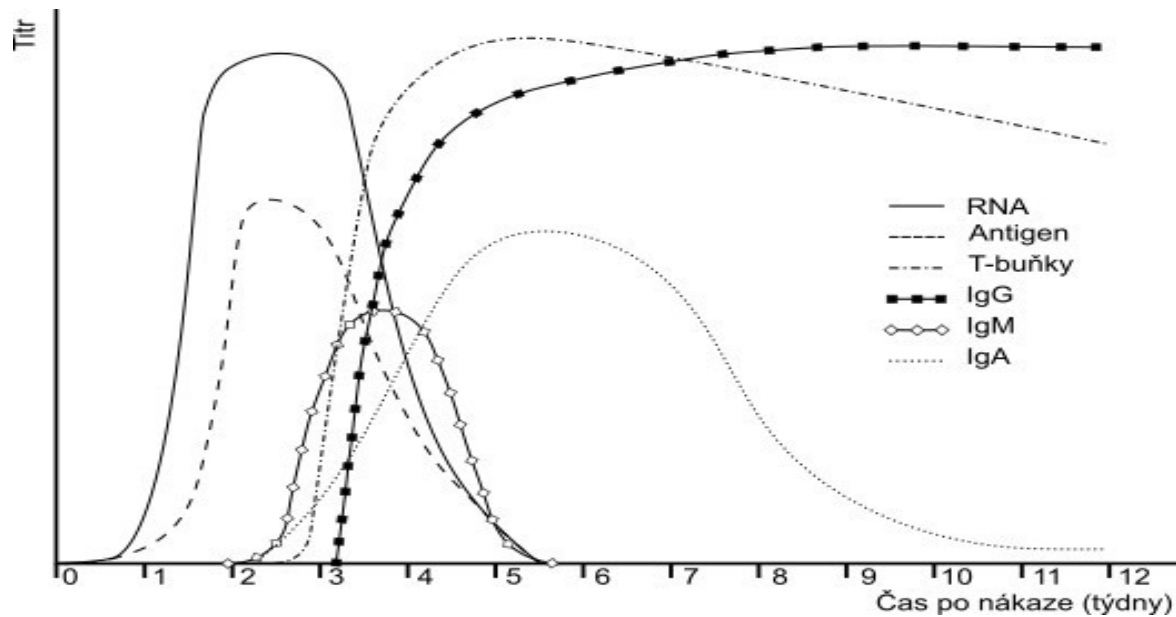
- jednotlivých zemích se liší a pohybuje se od 1 do 10 %
- závisí také na počtu provedených testů u mírných případů a na podílu seniorů mezi infikovanými
- **zanou infekci**
- dle dat ÚZIS zemřelo v ČR od počátku pandemie do srpna 2022 ve věkové skupině 35-39 let 0,23 % pacientů, ve věku 40-44 let 0,46 %, 45-49 let 0,87 %, 50-54 let 1,38 %, 55-59 let 2,61 %, 60-64 let 4,81 %, 65-69 let 9,53 %, **70-74 let 15,98 %, 75-79 let 19,28 %, 80-84 let 17,8 %, 85-89 let 15,57 % pacientů**
- smrtnost se postupně snižuje díky očkování, promořenosti populace, účinnější terapii a výskytu varianty omikron

CT plic u COVID-19

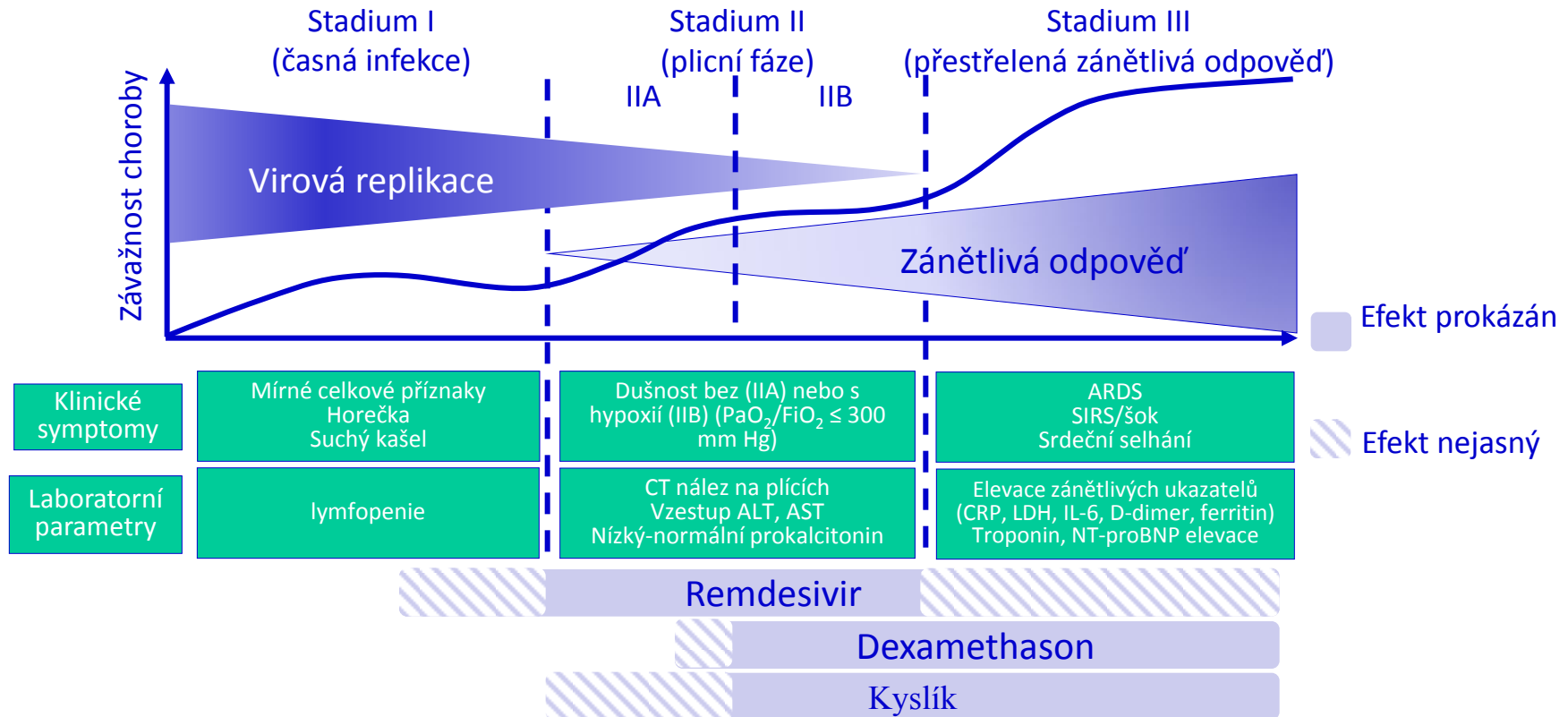


- Bilaterální postižení u 86 % pacientů
 - **Ground-glass opacity (GGO) a konsolidace** nejčastěji v subpleurálních (periferních) a parahilózních oblastech
 - Dominantní postižení – v dolních lalocích, v zadní části

Obvyklý průběh imunitní odpovědi u covidu-19



Léčba covidu-19 v závislosti na různých fázích nemoci



Přehled vybraných léků proti covidu-19

Antivirotika	<ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir (Veklury) • Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) • Molnupiravir (Lagevrio)
Monoklonální protilátky	<ul style="list-style-type: none"> • Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)
Imunomodulátory	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason • Baricitinib (Olumiant) • Anakinra (Kineret) • Tocilizumab (Roactemra)
Antikoagulační terapie	<ul style="list-style-type: none"> • Nízkomolekulární heparin (LMWH)

Doporučení pro specifickou terapii covid-19 dle klinické formy

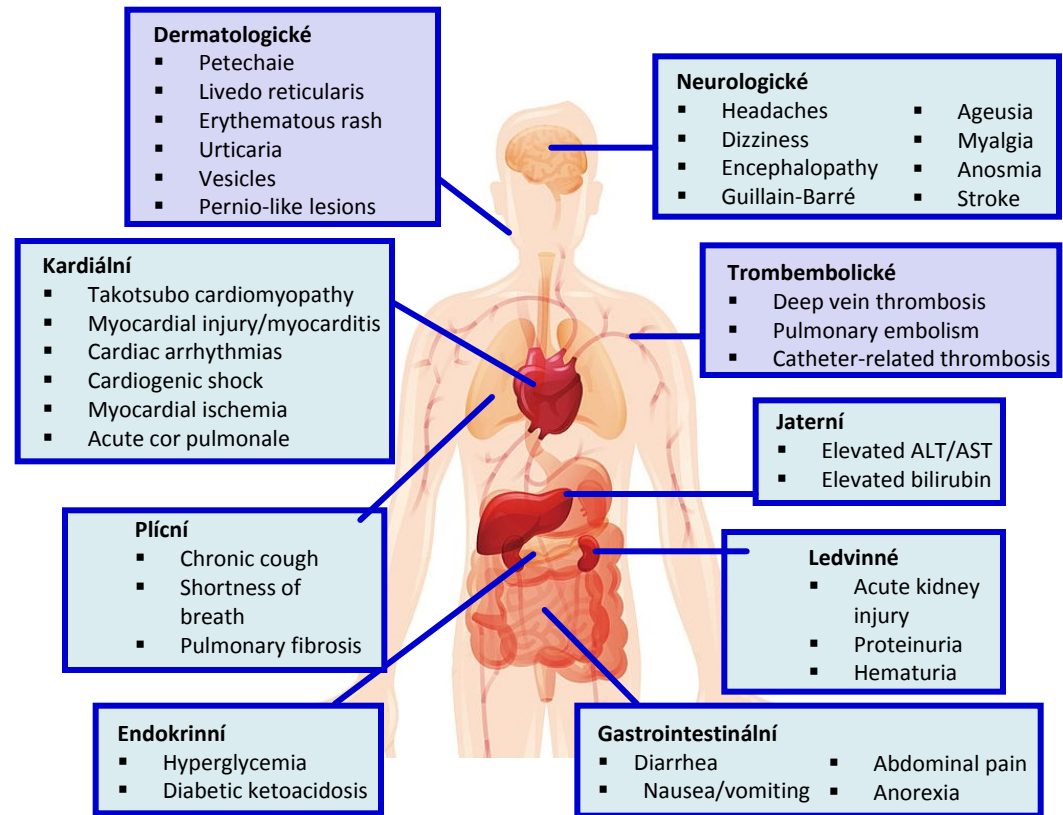
- **Asymptomatická forma**
 - u rizikových pacientů je indikováno:
 - perorální antivirotikum (nirmatrelvir/ritonavir nebo molnupiravir) NEBO
 - remdesivir 3 dny i.v.
 - případně monoklonální protilátky s účinkem na aktuálně se vyskytující variantu viru
- **Mírná forma (bez dušnosti, bez RTG obrazu pneumonie, ambulantně)**
 - viz u asymptomatické formy
- **Středně těžká forma (dušnost, rtg obraz pneumonie, bez oxygenoterapie)**
 - antikoagulační profylaxe LMWH
 - možno zvážit remdesivir
 - nejsou doporučeny kortikoidy ani jiné imunomodulační léky
- **Těžká forma (rtg obraz pneumonie, oxygenoterapie, HFNO nebo NIV, za hospitalizace)**
 - antikoagulační profylaxe LMWH (u vybraných pacientů na standardní oxygenoterapii, s elevací D-dimerů a nízkým rizikem krvácení lze zvážit terapeutickou dávkou LMWH)
 - remdesivir
 - kortikoidy
 - u vybraných pacientů případně další imunomodulační léky – baricitinib, anakinra nebo tocilizumab
- **Kritická forma (v intenzivní péči, invazivní ventilace či ECMO)**
 - antikoagulační profylaxe LMWH
 - kortikoidy (u vybraných pacientů lze přidat tocilizumab)
 - není doporučen remdesivir

Rizikové faktory progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace

- **Věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z těchto kritérií: léčená arteriální hypertenze, index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²**
- **Obezita (index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²)**
- **Chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob)**
- **Jaterní cirhóza**
- **Diabetes mellitus léčený PAD či inzulinem**
- **Primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména:**
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
 - biologická léčba
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu)
- **Chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci:**
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii
 - intersticiální plicní onemocnění
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě
 - plicní hypertenze
 - cystická fibróza
 - obstrukční a centrální spánková apnoe
- **Trombofilní stav v dispenzární péči, zejména:**
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze
- **Neurologická onemocnění ovlivňující dýchání**
- **Věk 12 – 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI $> 85.$ percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anémie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19)**
- **Jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.**

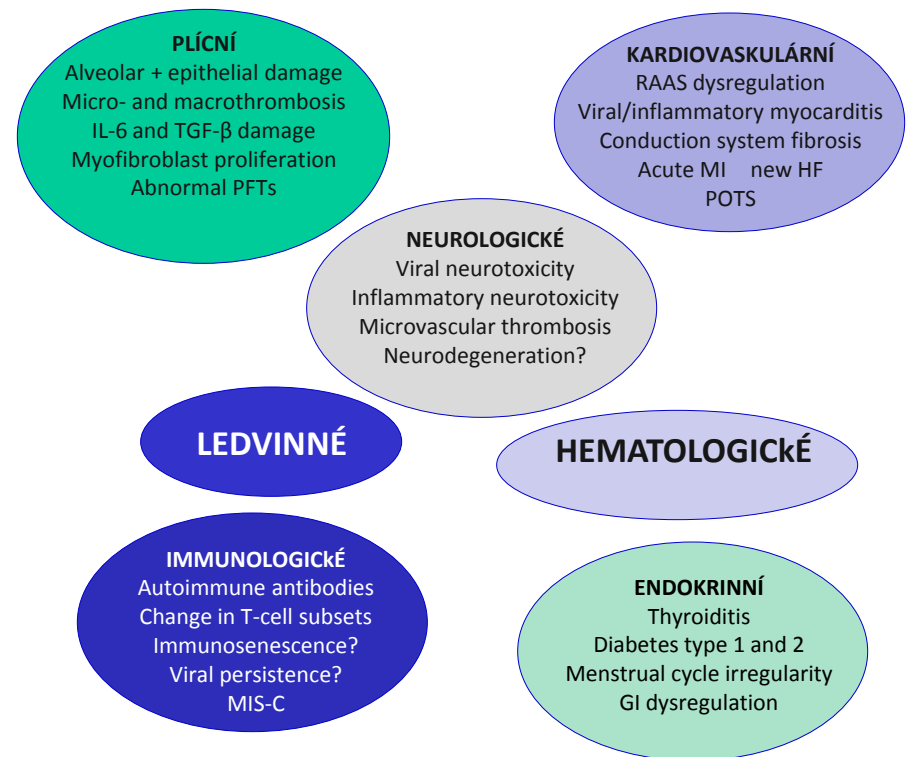
Long COVID (PASC) – postkovidový syndrom

- PASC - Postacute sequelae of COVID-19
- **Nové symptomy, které ovlivňují každodenní aktivity a objevují se 4 týdny až 3 měsíce po infekce a trvají nejméně 2 měsíce**
 - Symptomy mohou být kolísavé intenzity
 - Možný překryv s přetrvávajícími obtížemi po propuštění z nemocnice



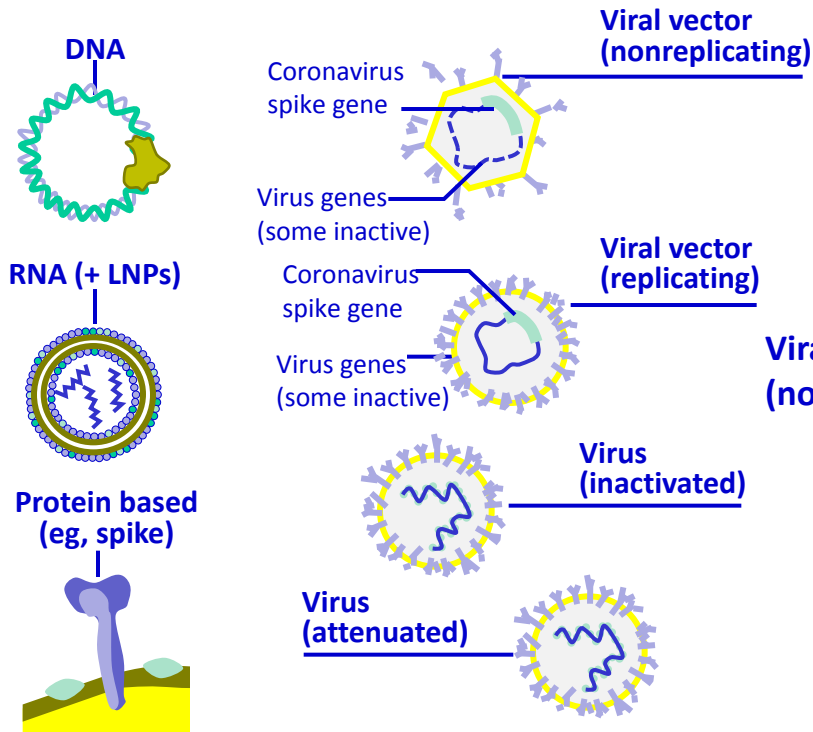
Možné príčiny vzniku postkovidového syndromu

- Prímá neuroinvaze
- Dysregulace imunitní odpovědi
- Autoimunita iniciovaná covidem
- Přetrvávání viru v určitých tkáních

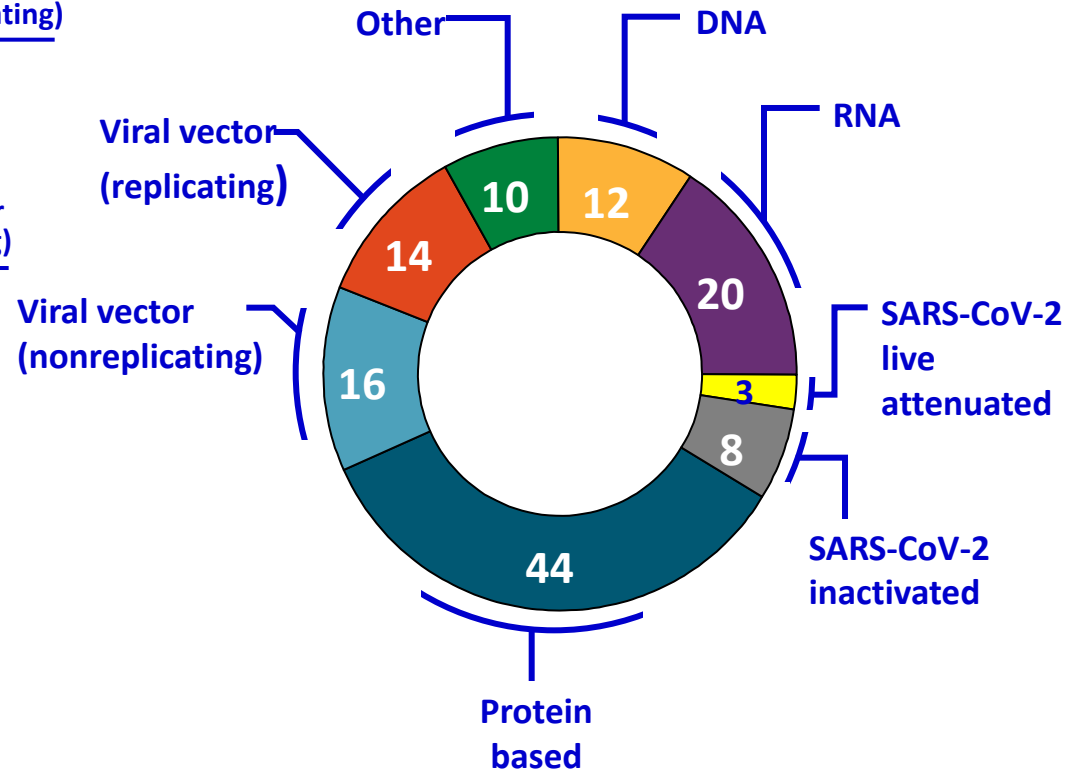


Vakcíny proti SARS-CoV 2

Vaccine Platforms



Vaccine Candidates





Děkuji za pozornost!

Husa.petr@fnbrno.cz