

SARS, MERS, COVID-19

Svatava Snopková, 19.4.2020

VIRY

- Přísně biotropní intracelulární agens (nitrobuněčný parazit)
- Nukleová kyselina (RNA nebo DNA) nese informaci nutnou k vlastní replikaci viru

Replikace

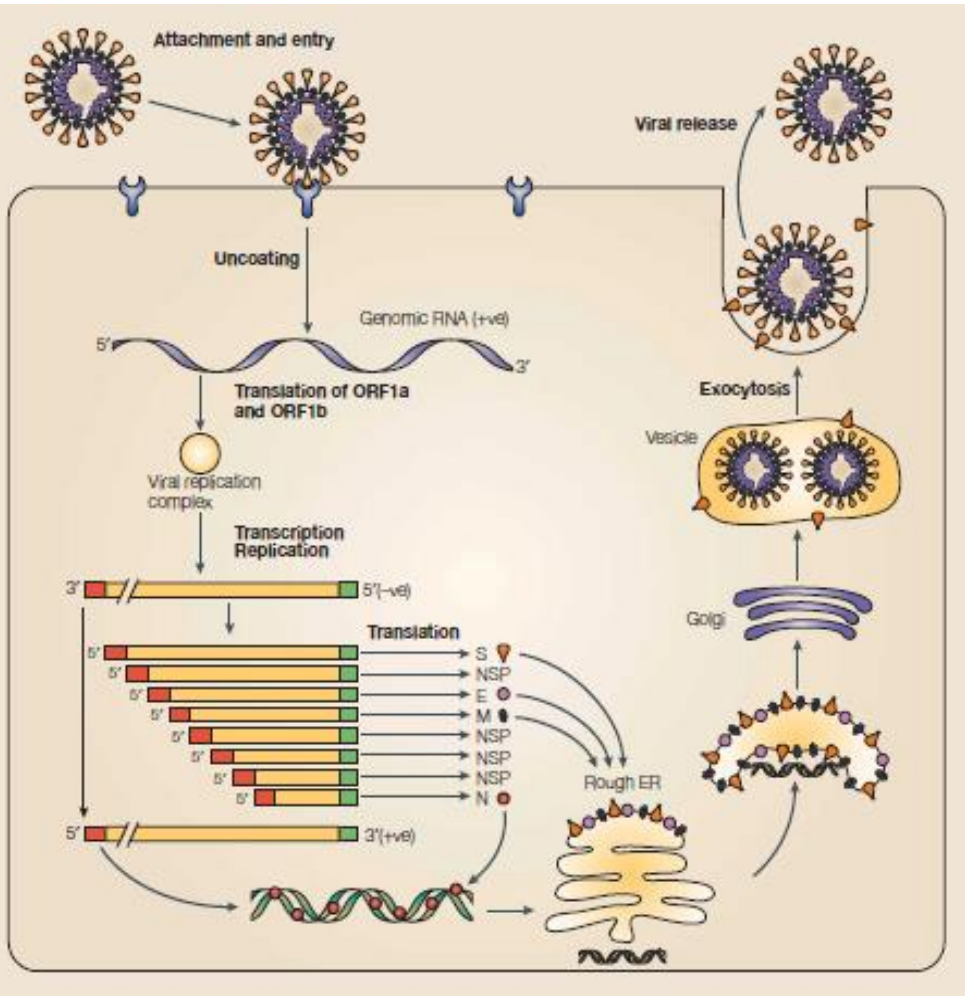
- V živých buňkách
- Energetické zdroje a proteosyntéza z hostitelské buňky

Dělení virů podle hostitele

- Bakteriofágy, fágy
- Zoopatogenní viry
- Antropatogenní viry

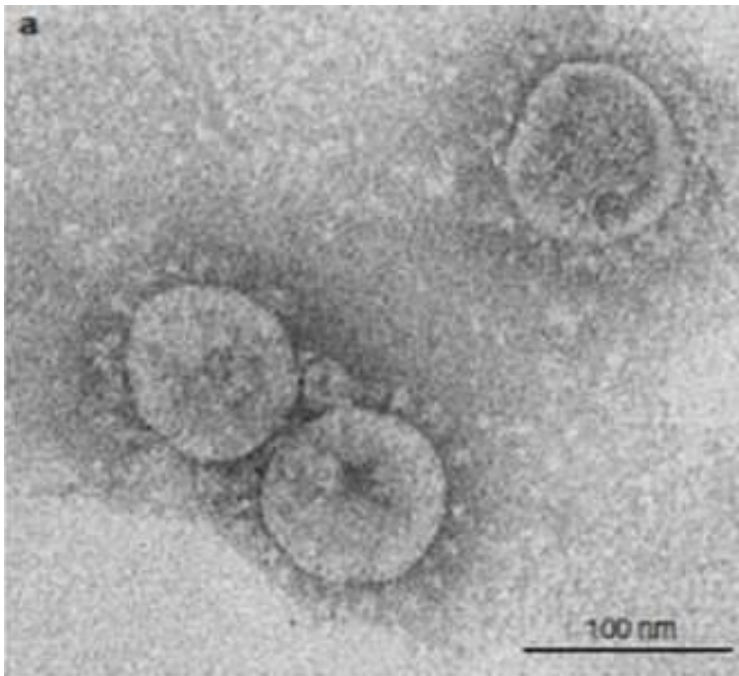
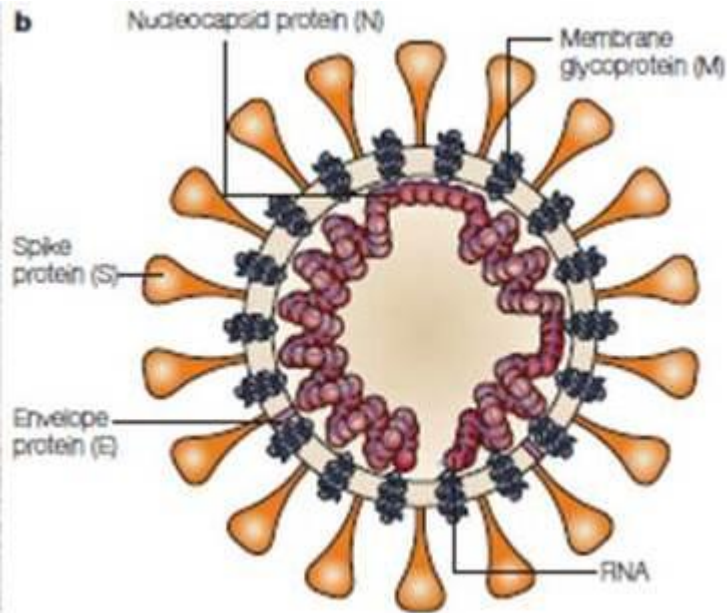
Dělení virů podle nukleové kyseliny

- RNA viry
- DNA viry



Podčeleď *Orthocoronavirinae*

- 4 rody
 1. Alphacoronavirus – 17 druhů
 2. **Betacoronavirus** – 13 druhů
 - **SARS-CoV** (2002)
 - **MERS-CoV** (2012)
 - **SARS-CoV-2** (2019)
 3. Gammacoronavirus – 2 druhy
 4. Deltacoronavirus – 4 druhy

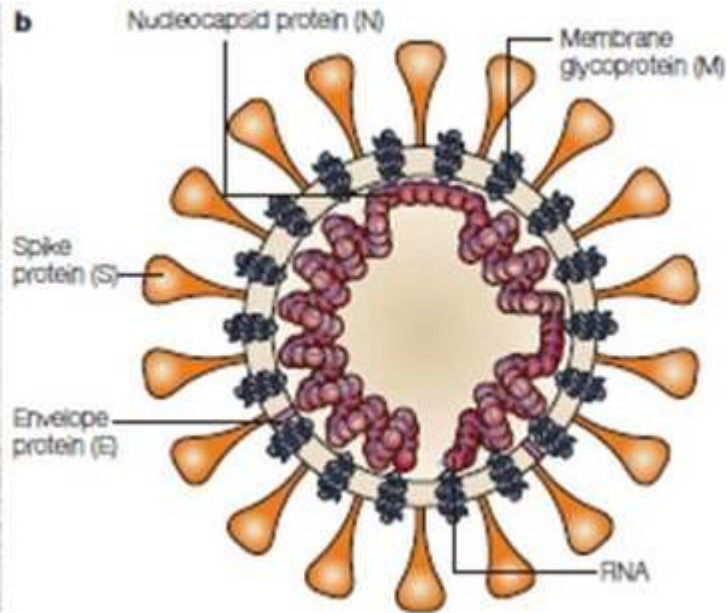


Koronaviry

- Obalené jednovláknové RNA viry
- Lipidový obal (tvar sluneční korony)
- Velikost kolem 120 nm
- Genom – 30 tis bází (nejvíc ze známých RNA virů)
- Cirkulují mezi zvířaty, některé infikují lidi
- Onemocnění lidí a zvířat různé závažnosti
- Zvířecí viry výjimečně infikují člověka
- Netopýři – vs. přirozený hostitel

SARS

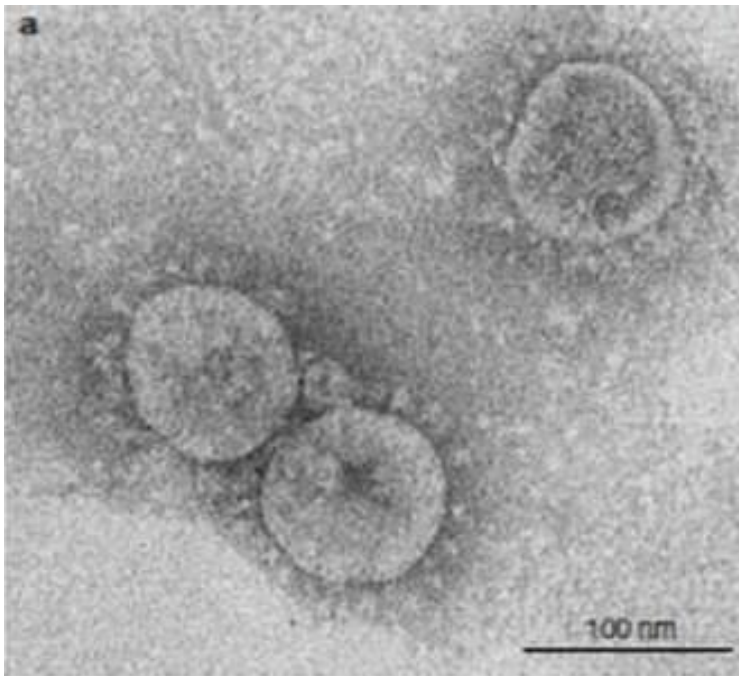
Severe Acute Respiratory Syndrome



- Poprvé r. 2002 jižní Čína provincie Guangdong

- Epidemie 2-7/2003

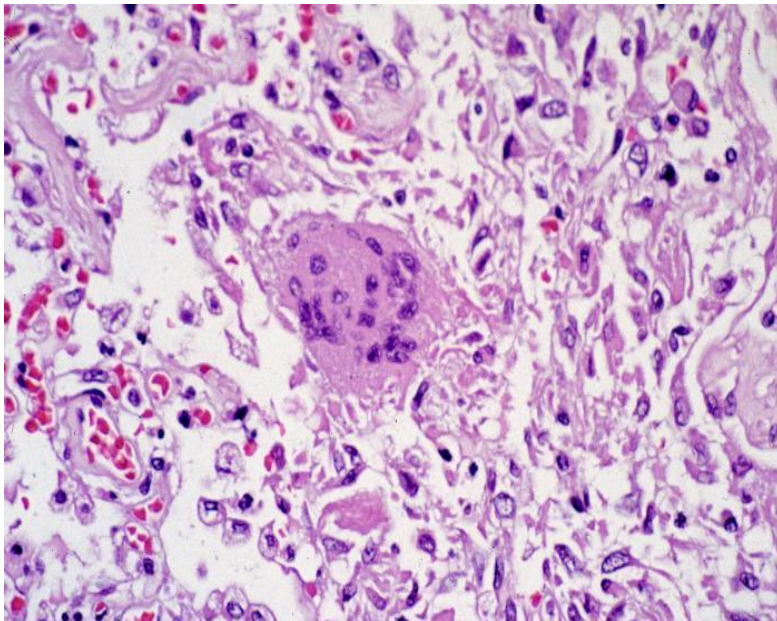
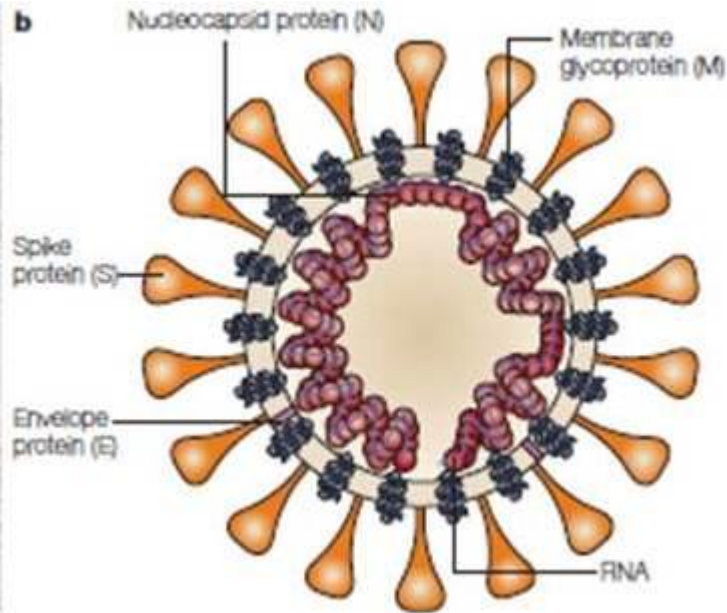
- Výskyt ve 29 zemích Asie
- 8437 nemocných/813 úmrtí



- **SARS-CoV-1** - etiol. agens onemocnění
 - původně zoonóza, rezervoár vs. některé druhy netopýřů, lidé infikováni vs. nepřímo přes cibetky a psíky mývalovité

SARS

Severe Acute Respiratory Syndrome



SARS - destrukce plicní tkáně (alveolů) - tzv. cytokinová bouře

• **Onemocnění dýchacích cest** podobné chřipce

- ID 2-7 dní, event. 10 dní
- vysoké horečky > 38 st. C
- Suchý neproduktivní kašel, dušnost
- Bolesti hlavy, celková slabost, bolesti svalů, ev. průjmy
- Lymfopenie
- Rtg – infiltrace na plicích
- 38 % případů pneumonie – akutní respirační selhání – ARDS – UPV

Léčba - symptomatická

SARS

Severe Acute Respiratory Syndrome

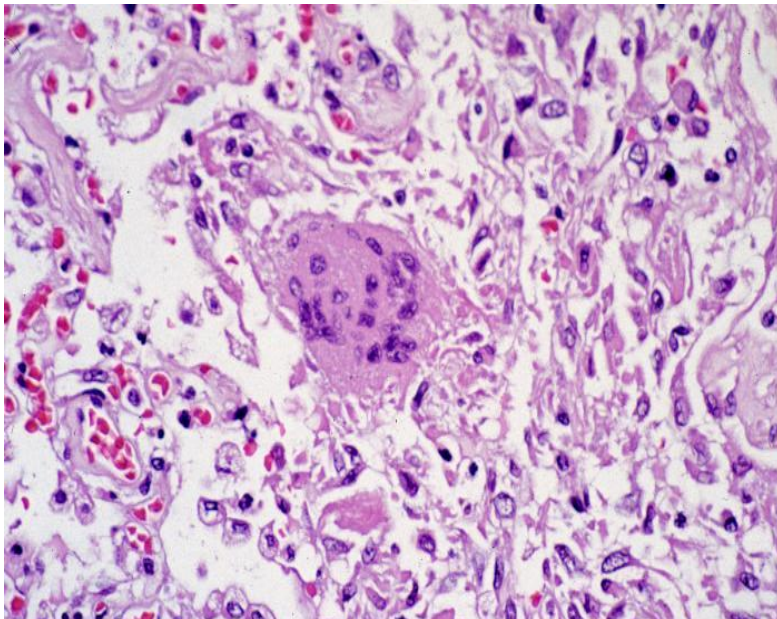
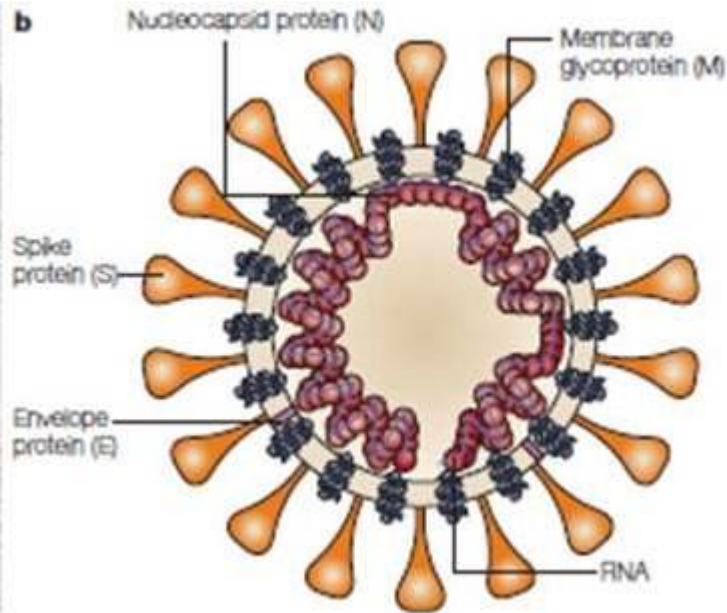
- Děti málo vnímavé
- 10% průměrná mortalita
- 50% mortalita starší pacienti

Přenos

- Z člověka na člověka těsným kontaktem (kapénková infekce, kontaminovanými předměty, stolicí)

Prevence

- Zamezit vzniku infekčního aerosolu při kašli a kýchání a vyhýbat se dotyku úst, nosu a očí nemytými rukama.
- Mytí rukou !!! Teplou vodou a mýdlem, desinfekce alkoholovým roztokem



SARS - destrukce plicní tkáně (alveolů) - tzv. cytokinová bouře

MERS (Middle East Respiratory Syndrome)



- R. 2012 v zemích Blízkého východu, ojedinělé případy dosud
- Etiol. agens MERS-CoV 2012
- **Riziko nákazy**
 - **při úzkém kontaktu s nemocným velbloudem**
 - Možný interhumánní přenos při velmi úzkém kontaktu (riziko mezi blízkými lidmi nebo při pobytu v nemocnici).
 - vzduchem se šíří pomaleji než SARS
- Inkubační doba **od 2 do 14 dnů**, možná delší (virus byl detekován v moči, stolici a dýchacích cestách pacientů 12-20 dní po propuknutí prvních příznaků).
- přenašečem vs. egyptští netopýři - přirozený rezervoár viru MERS

MERS (Middle East Respiratory Syndrome)



Klinické příznaky

- Kašel, dušnost, nechutenství, nevolnost a zvracení průjmy, bolesti břicha, bronchopneumonie, selhání ledvin, septický šok

Léčba - nespecifická

Mortalita 50% (nejvíce ohroženi starší, s jiným onemocněním)

Prevence

- Pravidelné mytí rukou vodou, mýdlem a dezinfekčními roztoky na alkoholové bázi
- Při kýchání a kašli vždy zakrýt ústa.
- Nedotýkat se očí, nosu a úst
- Vyvarovat se blízkého kontaktu s nakaženými osobami.
- Při ošetřování nemocných vždy používat ochranné prostředky.
- Pokud na sobě pozorujete typické příznaky, včas kontaktovat lékaře.

COVID-19

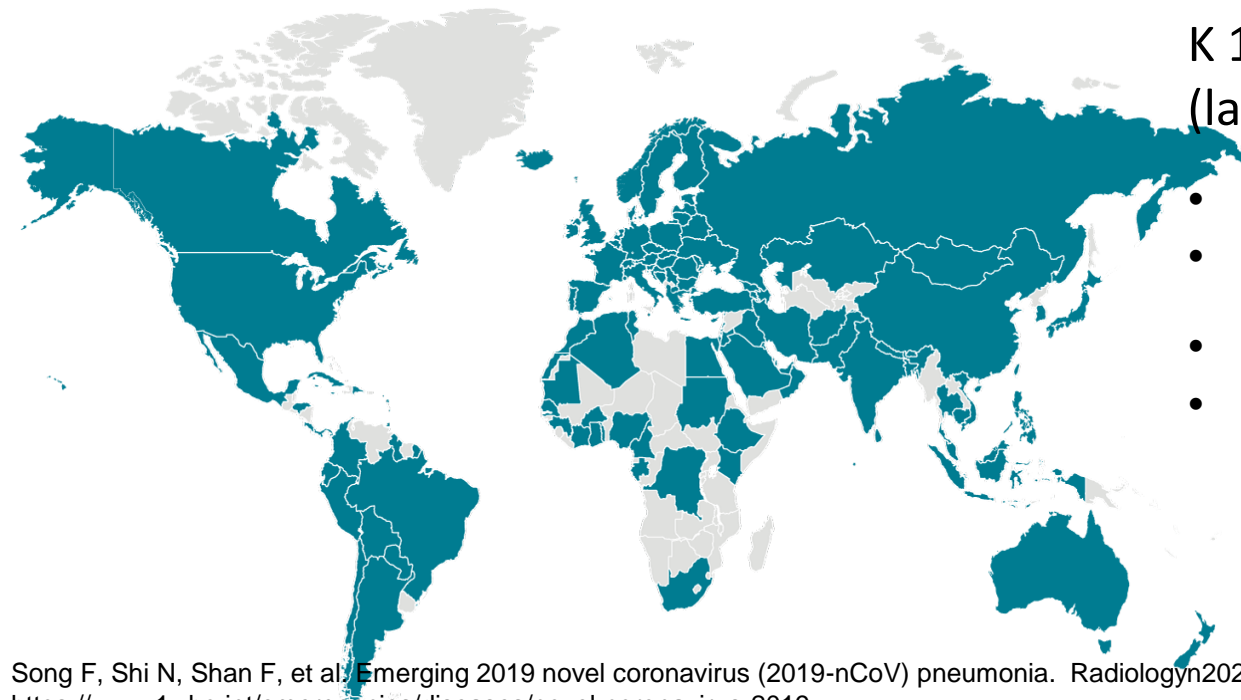
- V současné době celý svět čelí největší koronavirové epidemii ohrožující imunokompromitované pacienty,
 - extrémně zejména **starší věkovou populaci** s jinými základními chorobami
 - **Koronavirová infekce 2019**
COVID-19 (coronavirus disease 2019)
 - Etiologické agens
 - **2. koronavirus těžkého akutního respiračního syndromu SARS-CoV-2**
(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)
 - **Nový kmen**, který dosud nebyl u lidí identifikován
 - Genom - vysoce konzervovaný
 - Podobné klíčové proteiny jako SARS-CoV-1

COVID-19

- **Koncem r. 2019** – začátek epidemie v Číně ve městě Wuhan
- Zdroj – vs. velký trh s mořskými plody a živými zvířaty
- Následné šíření z člověka na člověka
- **11.3.2020 WHO vyhlášena pandemie**

K 19.4.2020 infikováno
(laboratorně potvrzeno)

- Celosvětově 2 329 651 případů
- Úmrtí 160 721 případů
- ČR 6 654 případů
- Úmrtí 181 případů



COVID-19

Přenos infekce

- Kapénkami při kýchání a dýchání - **kapénková infekce**
- **Možný i během asymptomatického stadia**
- Virové partikule jsou detekovány v horních a dolních cestách dýchacích a ve stolici (míra infekčnosti není jasná)
- Virus vstupuje do těla očima, nosem a/nebo ústy
- Kontaminované povrchy předmětů (stoly, kliky dveří...)
 - Nejdéle virus přežívá na platových a nerezových předmětech (≤ 72 hod), méně na předmětech z měsi a na kartonech

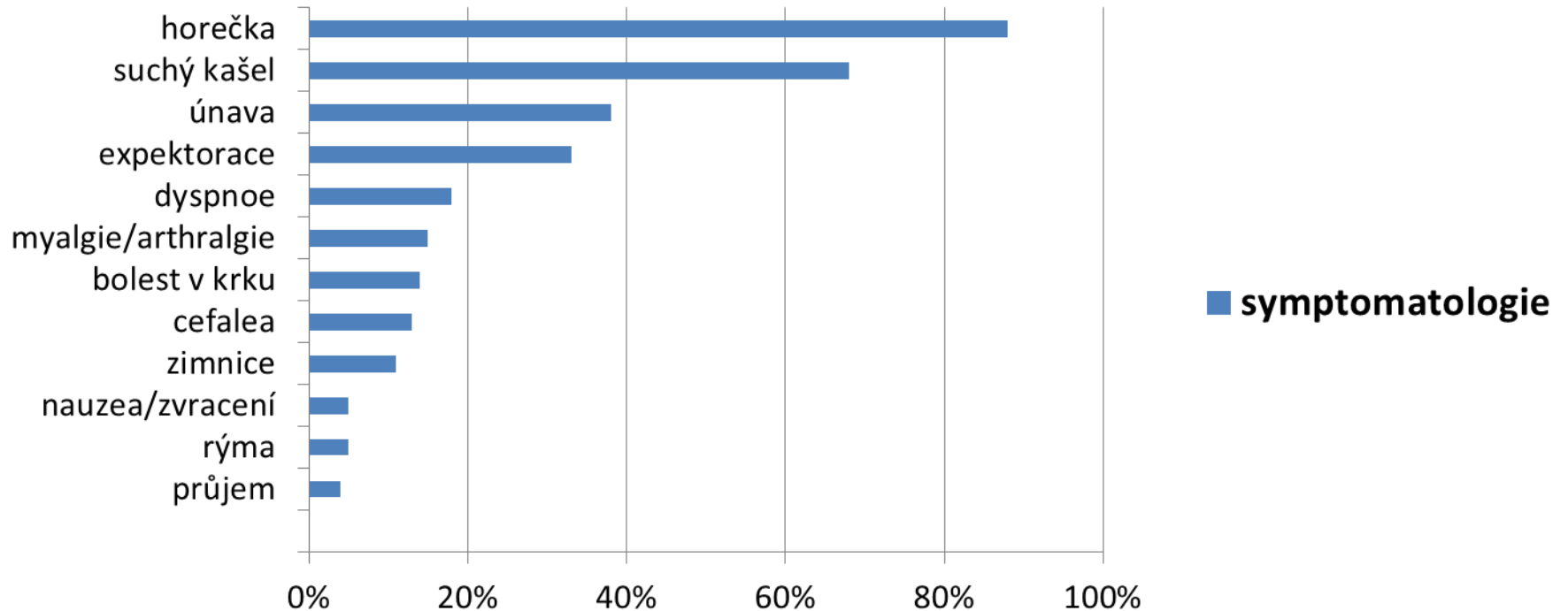
Virulence

- Vyšší, než u sezónní chřipky
- **1 infikovaná osoba může nakazit > 5 dalších osob**

Inkubační doba

- Medián 3-7 dnů, může být i 2 týdny

Klinická symptomatologie COVID-19



Stupně klinické závažnosti

Mírná

- Mírně ↑ teplota
- Suchý kašel
- Myalgie/artralgie
- Rýma
- Bolest v krku
- Cefalea

Střední

- Vysoká teplota
- Dušnost (nutnost inhalace O₂)
- Zimnice
- Narůstající únava

Těžká

- Výrazná dušnost
- Hypoxie
- Dehydratace

Rizikové faktory, predisponující k těžkému průběhu COVID-19

Kategorie 1 •Epidemiol. faktory	Kategorie 2 •Klinické symptomy	Kategorie 3 •Laboratorní známky
Věk >55 let	Dechová frekvence >24 dechů/min	D-dimery >1,00
Preexistující plicní onemocnění	Tepová frekvence > 125 tepů/min	CPK > než dvojnásobek normální hodnoty
Chronické onemocnění ledvin	SatO2 < 93 % na vzduchu	CRP >100
Diabetes mellitus (glykovaný Hb >7,6 %)	PaO2/FiO2 < 300 mmHg	LDH >4,08
Hypertenze		Elevace troponinu
Kardiovaskulární onemocnění		Vstupní absolutní počet lymfocytů <0,8
Biologická léčba		Ferritin >300
Transplantace nebo jiná chronická imunosuprese		
HIV, CD4+ lymf <200 nebo počet CD4+ lymf neznámý)		

Klinická symptomatologie COVID-19

- 80 % infikovaných
 - chřipkovité onemocnění (horečka, kašel, únava, bolesti svalů, nauzea, zvracení, průjem, rýma...)
- 20 % infikovaných
 - těžká pneumonie, ARDS, může mít fatální průběh

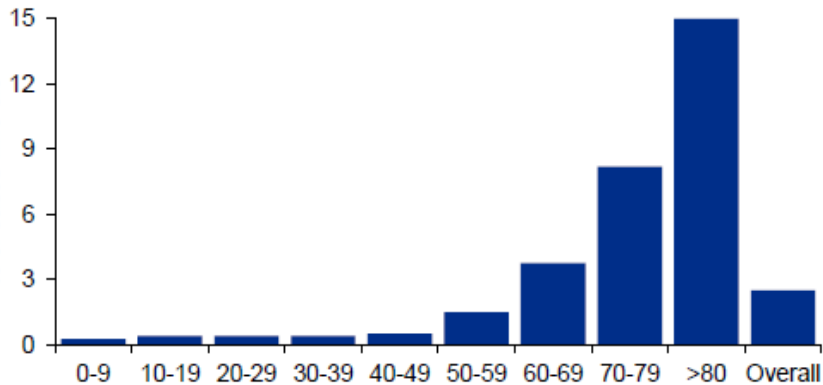
Komplikace

- Septický šok, nefropatie, hepatopatie, rhabdomyolýza, diseminovaná intravaskulární koagulace...

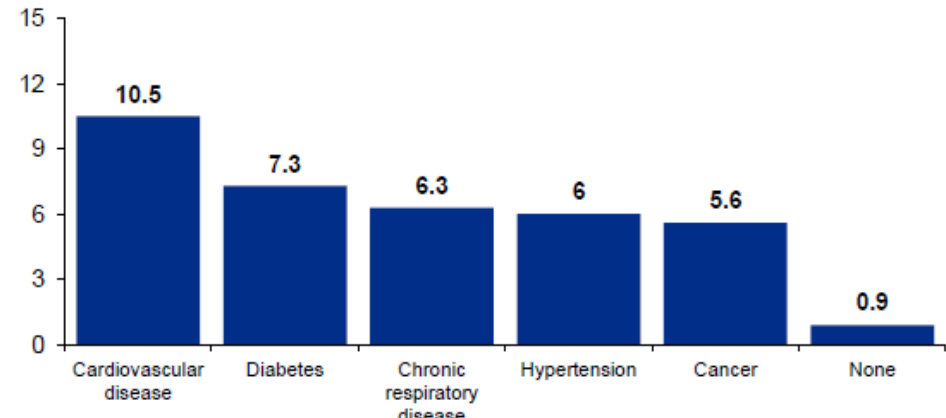
Závažnost symptomatologie stoupá s věkem

COVID-19

Mortalita podle věku (%)



Mortalita při komorbiditách (%)



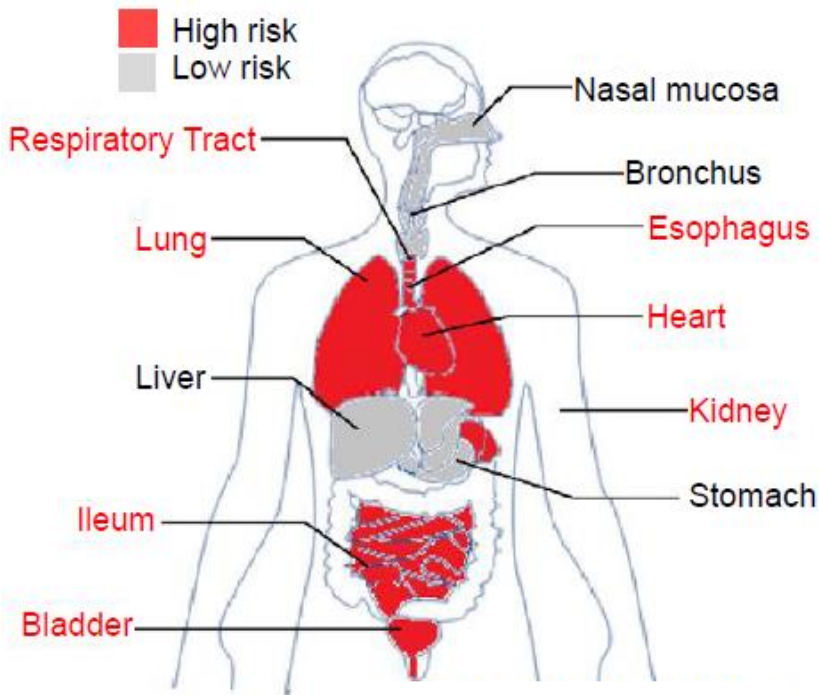
Celková mortalita

- Může být kolem 3 % (extrémně vysoká u vyšších věkových skupin) a u komorbidit

Mortalita v EU

- Sezónní chřipka 1 člověk/1 000 infikovaných
- COVID-19 **20-30 lidí na 1 000 diagnostikovaných případů**
 - Signifikantně méně než ohnisko SARS z roku 2003
 - Mnohem vyšší než úmrtnost na sezónní chřipku

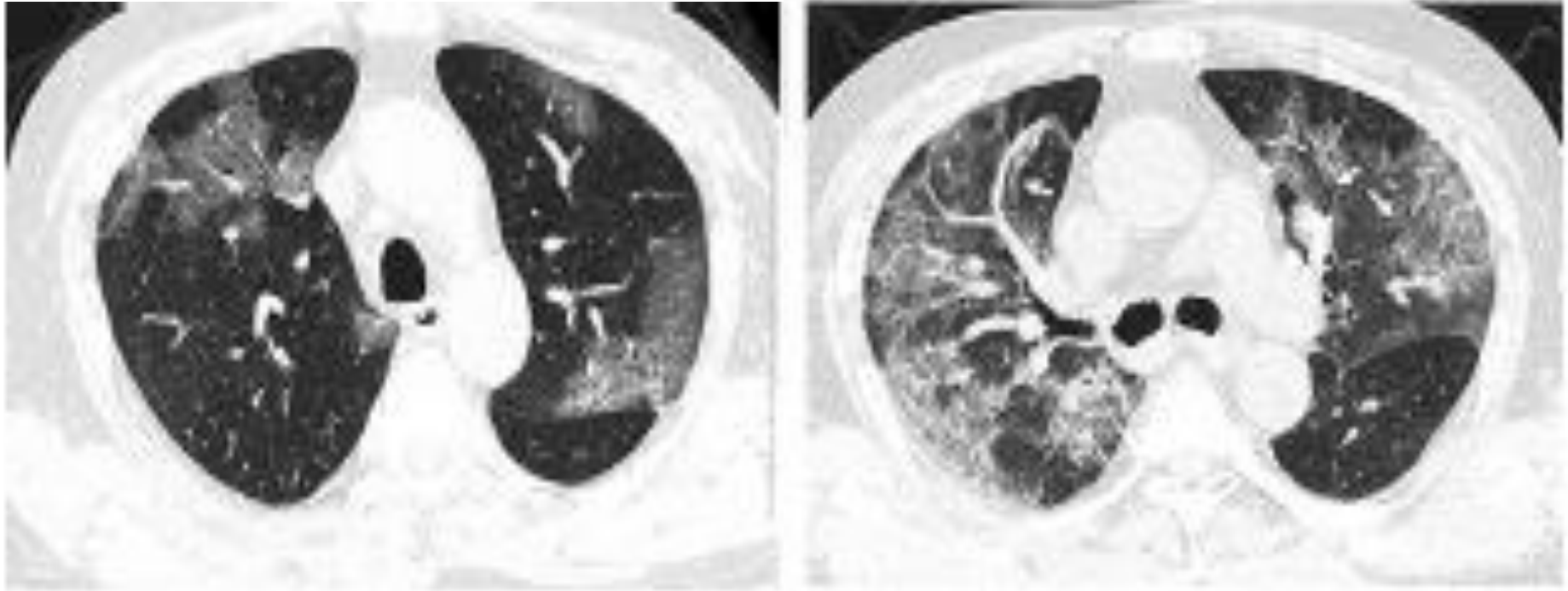
Citlivost různých orgánů k SARS-CoV-2 podle distribuce receptorů ACE2



SARS-CoV-2

- má velmi silnou vazebnou afinitu k humánním buněčným receptorům pro angiotenzin-convertující enzym 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

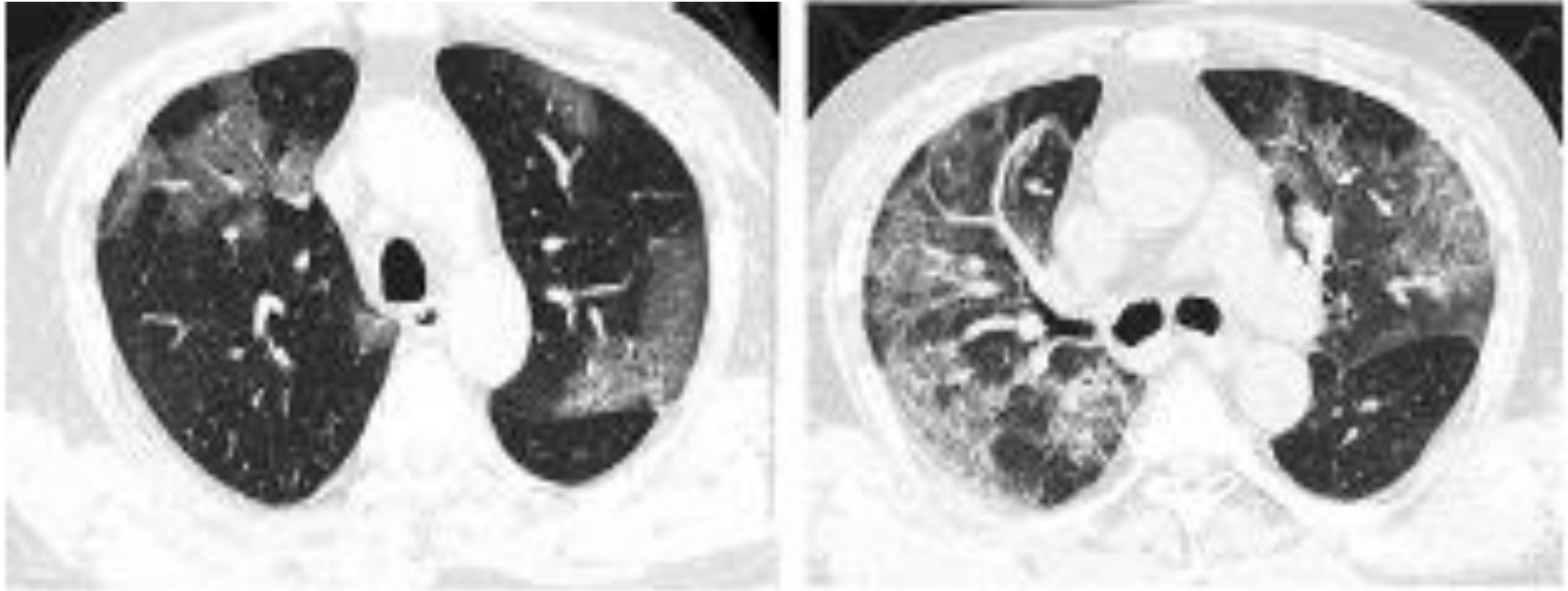
CT scan COVID-19



Po inkubační době 2-14 dnů - **velmi časně změny na CT plic**

- Abnormality již v počáteční fázi u většiny pacientů
- 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
 - V čase přibývá ložisek GGO a konsolidací
 - Horší prognóza u starších, kde progredují konsolidace
 - **Konsolidace = indikátor progresu plicní destrukce**

CT scan COVID-19



- Doporučeno dlouhodobé sledování CT obrazu
 - Nelze zatím vyloučit, že mohou být přetrvávající dlouhodobé změny, včetně vzniku plicní fibrózy – jak bylo u SARS a MERS.
- SARS a MERS – iniciální abnormality častěji unilaterální
- Pleurální efuze, kavitace, noduly a lymfadenopatie – nejsou typické pro COVID-19

Dg. je založena na průkazu agens PCR

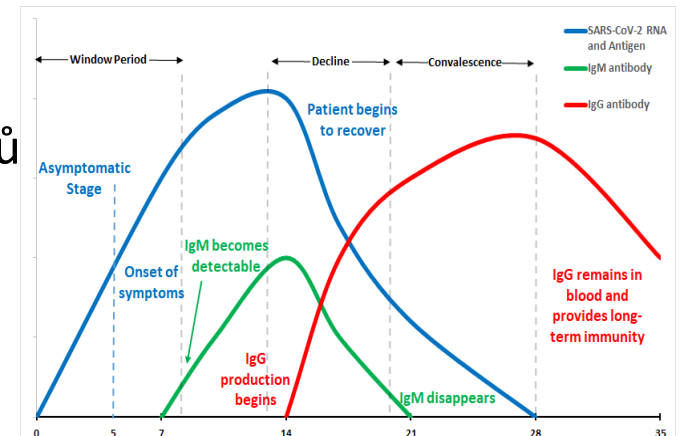
- Nicméně **pacienti s horečkou a/nebo kašlem a GGO obrazem na periferii a v zadní části plic na CT, současně s normálním nebo sníženým počtem bílých krvinek – dg. COVID-19 je vysoce suspektní**

Diagnóza COVID-19

- **RT-PCR metoda** = zlatý standard, průkaz agens
 - vysoká specifita, sensitivita závisí na typu testu
- **Biologický materiál**
 - Horní cesty dýchací (HCD)
 - nasofaryngeální a oropharyngeální výtěr
 - Dolní cesty dýchací (DCD)
 - pokud je materiál z HCD negativní (sputum, endotracheální aspirát, bronchoalveolární lavage)

- **ELISA**

- Detekce protilátek IgM a IgG proti proteinům
- Sérokonverze protilátek
 - IgM za 3-6 dnů
 - IgG za 10-18 dnů



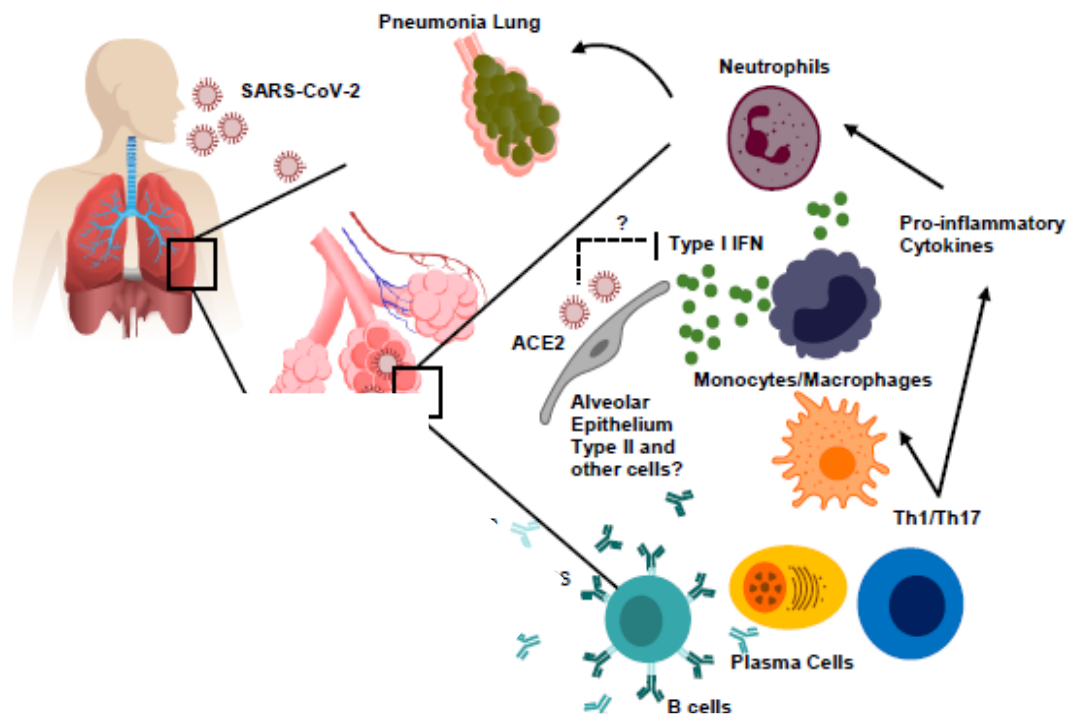
Diagnóza COVID-19

Častý laboratorní nález

- Norm. KO a norm. nebo vyšší počet neutrofilů
- Pokles lymfocytů
- Vyšší IL-6, vyšší CRP
- 1/3 pacientů pokles CD4 (72-408 bb/mm³)

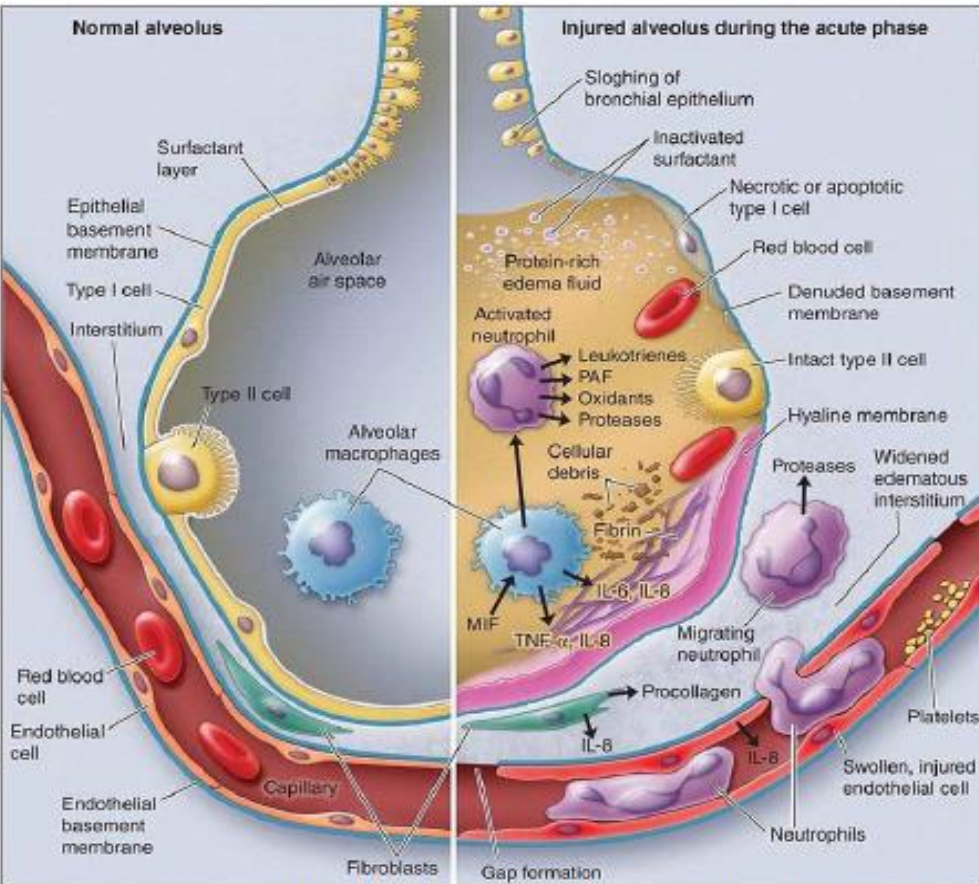
Předpokládaná patofyziologie COVID-19

- Zachycení SARS-CoV-2 v aerosolu
- Vazba SARS-CoV-2 s cílovými buňkami, které exprimují receptor pro ACE2 (alveolární bb. 2. typu)
- Suprese antivirové odpovědi IFN
- Nekontrolovaná virová replikace
- Influx neutrofilů a monocytů/makrofágů
- Hyperprodukce prozánětlivých cytokinů
- Zánětlivá reakce



Podmínky pro vznik „citokinové“ bouře

„Cytokinová bouře“ - COVID-19

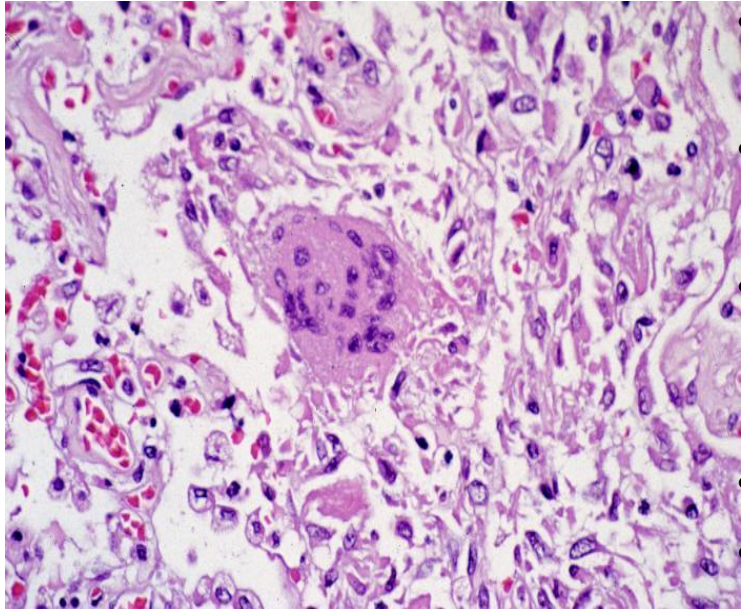


From Ware LB, et al. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334-49

- Přesný sled patofyziologických reakcí není jasný
- Přímé poškození plic nebo systémový inzult (endotoxin)
- \uparrow prozánětlivé cytokiny (plicní nebo systémové)
- \uparrow aktivované neutrofily (kapiláry \rightarrow intersticiium \rightarrow alveolární prostor)
 - \uparrow TNF- α + \uparrow interleukiny + \uparrow kyslíkové radikály + \uparrow aktivované neutrofily + \uparrow metabolity kysl. Arachidonové...

\Rightarrow \uparrow permeabilita a následný influx tekutiny bohaté na proteiny do alveolárního prostoru

„Cytokinová bouře“ - COVID-19



SARS - destrukce plicní tkáně (alveolů)
- tzv. cytokinová bouře

- Zřejmě obdobný patofyziologický mechanismus u SARS-CoV-1 a SARS-CoV-2
- Během infekce uvolňován **prozánětlivý IL-6**
- klíčový mediátor cytokinové bouře
- Nadprodukce IL-6 vede k excesivní zánětlivé reakci, která destruuje plicní tkáň → ARDS
- Marker rizika – hladina sérového **ferritinu**
- Příčina – vs. genetické varianty imunitní odpovědi vedoucí k nekontrolované imunitní odpovědi, ARDS a MODS

„interleukinové (cytokinové) bouře“

tzn. lepší clearance patogenního agens, současně ale těžké poškození plicní architektury

intenzita zánětlivé reakce

= **prediktor míry plicního poškození**

„Cytokinová bouře“ - COVID-19

„cytokinová bouře“ - vs. příčina vysoké mortality

- Pandemie chřipky r. 1918
 - 50 až 100 milionů úmrtí.
- SARS r. 2003 (podle studií z Hongkongu)
- Ptačí chřipka H5N1
- Hantavirová infekce s plicním syndromem
- COVID 19

Léčba COVID-19

SARS-CoV-2 = nový virus

- Tzn. nikdo nemá předchozí imunitu
- Celá lidská populace je potenciálně citlivá na infekci COVID-19
- Neexistuje žádná vakcína (na rozdíl od chřipky)
- Neexistuje žádná specifická léčba nemoci.

Léčba lehkých případů, bez nutnosti hospitalizace

- Klidový režim
- Tekutiny
- Antipyretika
- Vitamíny

Léčba COVID-19

1. Nová léčiva

- vývoj a studie vyžadují relativně dlouhou dobu

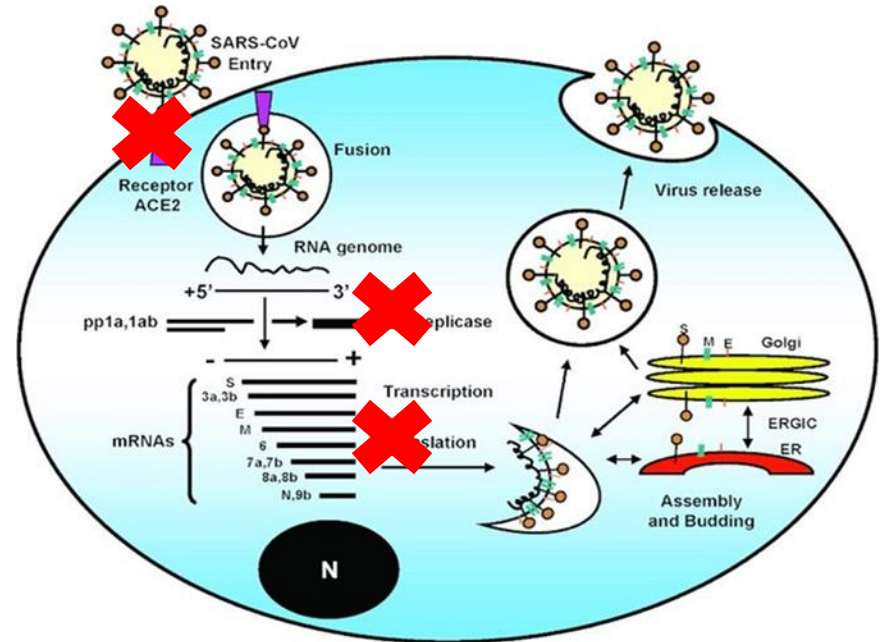
2. Starší léčiva

- Splněny preklinické studie i klinické studie 1.-3. fáze
- Primárně indikována k léčbě jiného onemocnění
- V současné době za určitých okolností u závažnějších průběhů a na základě in vitro aktivity proti SARS-CoV-2 nebo příbuzným virům, s omezenými klinickými zkušenostmi, jsou v terapeutických protokolech používána léčiva:
 - Chloroquine
 - Hydroxychloroquine
 - Lopinavir, ritonavir
 - Remdesivir
 - Azitromycin
 - Tocilizumab
- COVID-19 kovalescentní plasma

Léčba COVID-19

Hydroxychlorochin

- Antimalarický a protizánětlivý efekt, silnější účinek in vitro než chlorochin
- Inhibice virových enzymů, včetně RNA polymerázy, glykosilace virových enzymů
- Interference s buněčnými receptory, včetně inhibice receptoru ACE2
- Acidifikace povrchové membrány a inhibice fúze virového obalu s povrchovou membránou hostitelské buňky
- Imunomodulace uvolněných cytokinů...



In vitro

- Aktivní proti SARS-CoV-2

Předběžná data

- Rychlejší clearance a negativita PCR

Nežádoucí účinky

- Prodloužení intervalu QT, renální poškození
- Opatrnost při DM, G6PD deficitu
- Interakce léčiv

Léčba COVID-19

Azitromycin

- Makrolidové antibiotikum
- Prevence bakteriální superinfekce a imunomodulační efekt
- Snižují zánětlivou reakci a excesivní produkci cytokinů u respiračních infekcí...
- Přímý efekt na virovou clearance není zřejmý...
- Spíše jako doplňková léčba

Nežádoucí účinky

- Prodloužení QT intervalu
- Lékové interakce

Léčba COVID-19

Remdesivir

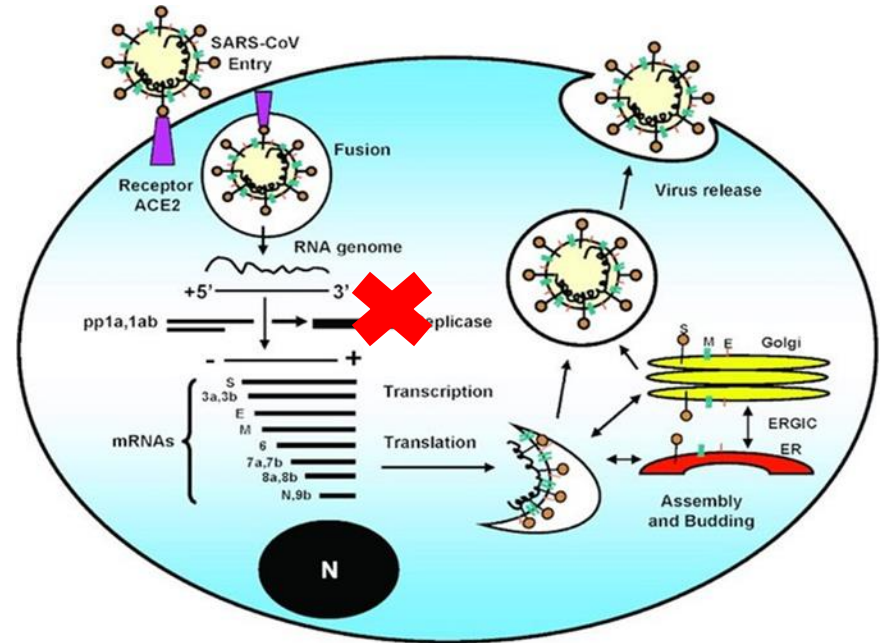
- V současné době nejperspektivnější léčivo
- Adenosinový (nukleotidový) analog (prodrug) s širokým spektrem antivirové aktivity
- Inhibuje mnoho různých RNA virů, včetně SARS-CoV-1 a MERS. Předpokládá se aktivita také na SARS-CoV-2.
- Původně vyvíjen k léčbě eboly

Remdesivir jako „falešná“ báze je integrován do nově se syntetizujícího řetězce RNA, čímž inhibuje RNA polymerázu a další prodlužování nové RNA předčasně ukončí

- Vysoká genetická bariéra (dosud nebyly detekovány rezistentní mutace)
- Apl. i.v. 30 min. infuze QD po dobu 10 dnů

Bezpečnost

- Bez signifikantních nežádoucích účinků



Multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie

- V několika zemích
- U různých forem závažnosti COVID-19
- Výsledky nejdříve koncem dubna 2020

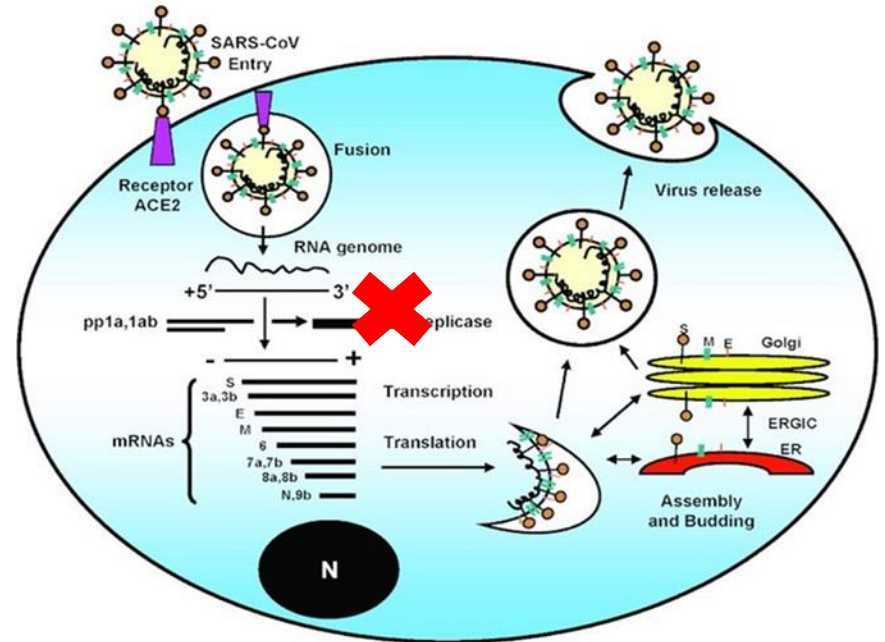
Léčba COVID-19

RNA polymeráza (replikáza)

- Klíčový enzym pro zahájení virové replikace u mnoha RNA virů
- Cílové vazebné místo pro některá testovaná léčiva

Další testované inhibitory RNA polymerázy

- **Galidesivir** - široké spektrum aktivity proti více než 20 RNA virům – coronaviry, filoviry, togaviry, bunyaviry, arenaviry, paramyxoviry, flaviviry
- **Favipiravir** – široké spektrum účinku na RNA viry
 - Již aplikován v Guinei na ebolu
 - Studie COVID-19
 - Favipiravir + LPV/r



Léčba COVID-19

Lopinavir; ritonavir

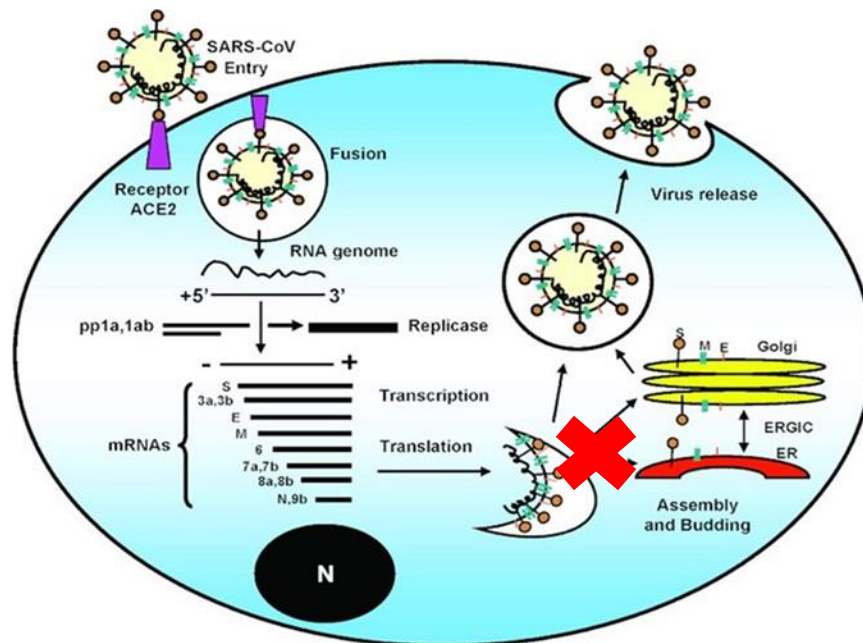
- Inhibitory proteínázy HIV
- Cílovým vazebným místem je proteínáza – klíčový enzym pro virovou replikaci
- LPV/RTV by mohl subprimovat aktivitu SARS-CoV-2
- In vitro aktivní proti SARS-CoV-1 a MERS-CoV a jiným koronavirům

Preklinická data

- Zatím nejednoznačná ESICM a SCCM doporučení
- Naznačují možnost podání u kriticky nemocných s COVID-19

Nežádoucí účinky

- Prodloužení intervalu QT
- Riziko i pacientů s onemocněním jater a hepatitidou
- Lékové interakce



Studie s dalšími inhibitory proteínáz (HIV, HCV)

- Darunavir/cobicistat + thymosin
- Darunavir/r + oseltamivir + chloroquine
- Danoprevir (HCV) + ritonavir + oseltamivir

Léčba COVID-19

Tocilizumab (ACTEMRA)

- Monoklonální protilátka, inhibitor receptoru pro IL-6
- Kompetitivně inhibuje solubilní i membránové receptory IL-6
 - IL-6
 - Prozánětlivý cytokin, který se účastní řady různých patofyziologických procesů – aktivace T-buněk, indukce sekrece imunoglobulinů, zahájení syntézy proteinů akutní fáze v játrech, proliferace prekurzorů hematopoetických buněk a stimulace jejich diferenciaci...
 - Je produkován různými buněčnými typy, včetně T- a B-buněk, lymfocytů, monocytů a fibroblastů
 - V r. 2010 schválen FDA pro léčbu revmatoidní artritidy
 - V roce 2017 FDA schválen k léčbě syndromu uvolňování cytokinů (CRS), forma bouře cytokinů
- Podle předběžných dat jako doplňková terapie při progresi klinických symptomů, progresi GGO na CT plic, poklesu lymfocytů a nárůstu CRP

Riziko

- GI perforace, hepatotoxicita, reakce při infuzi
- Při trombocytopenii a neutropenii

Léčba COVID-19

COVID-19 kovalescentní plazma

- Pouze ve speciálních klinických studiích

Dárce

- Osoba, která prodělala COVID-19, uzdravila se a má protilátky proti SARS-CoV-2
 - 14 dnů před dárčovstvím zcela bez symptomů
 - Negativní 1 a více stěrů z nasopharyngu
 - Titr protilátek proti SARS-CoV-2 vyšší než 1:320

Příjemce

- Pacient s laboratorně potvrzenou těžkou nebo život ohrožující formou infekce COVID-19
- Musí podepsat informovaný souhlas

Dle MZ ČR 1. 4. 2020

- Dle Doporučeného postupu u dospělých hospitalizovaných pacientů COVID+ v intenzivní péči s klinickými příznaky postižení dýchacího systému, se léčba podáním kovalescentní plazmy (plazmy pacienta po prodělané infekci) obsahující SARS-CoV-2 specifické protilátky, **zvažuje**, a to **pro pacienty s plicním selháním vzniklým v důsledku infekce COVID-19 a nutností umělé plicní ventilace nebo mimotělní podpory plic typu ECMO.**

Léčba COVID-19

Kortikosteroidy

- V léčbě virové pneumonie nejsou doporučeny
- Určitá možnost je možná v případě refrakterního šoku nebo ARDS

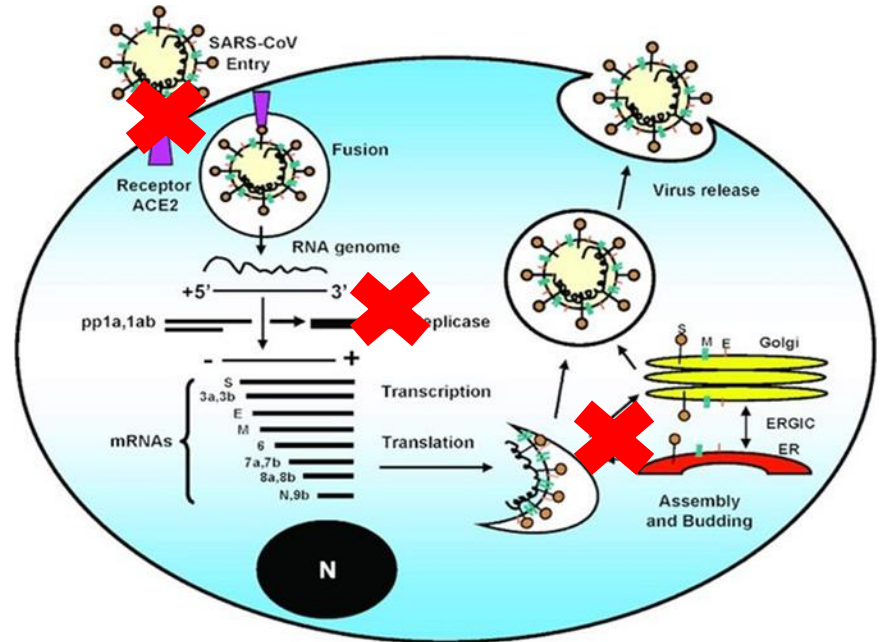
Nesteroidní antirevmatika

- Acetaminophen
 - Antipyretikum 1. volby
- Ibuprofen
 - Někteří neoficiální pozorování naznačila možnost zhoršení symptomů COVID-19 při podávání ibuprofenu. Je možné, že ibuprofen má souvislost se zvýšenou expresí ACE2, což může vést k progresi příznaků.
 - Pozorování však dosud nebyla ověřena relevantními klinickými studiemi.

Léčba COVID-19

Probíhá **> 440 oficiálních klinických studií**

- Registrovány v databázi klin. studií USA **ClinicalTrials.gov**
- Účinnost a bezpečnost látek, k ovlivnění průběhu COVID-19
 - Léčiva různých mechanismů účinku (inhibitory RNA polymerázy a proteinázy, inhibitory připevnění, monoklonální protilátky, antagonisté koreceptorů CCR5, protizánětlivá léčiva, glukokortikoidy, kysl. salicylová, různé vitamíny a řada dalších, včetně tradiční čínské medicíny)
- Potenciální efektivita vakcín



Cílová vazebná místa

- Spike protein viru a ACE2 receptory
- RNA polymeráza
- Proteinázy

Prevence COVID-19

Nespecifická opatření

- Zakrývat ústa a nos při kašli a kýchání kapesníkem, potom ihned do koše
- Nedotýkat se očí, nosu a úst
- Pravidelné mytí rukou – min. 20 vteřin mýdlem a vodou a dezinfekčním prostředkem na bázi alkoholu (nejméně 60 % alkoholu)
- Čistit a dezinfikovat předměty a povrchy, kterých se člověk dotýká, dezinfekčními přípravky v domácnosti
- Vyvarovat se kontaktu s kýmkoli, kdo vykazuje příznaky respiračního onemocnění (kašel, kýchání)
- V případě příznaků, zůstat doma a kontaktovat svého lékaře

Epidemiologická opatření

Ke snížení přenosu infekce a přetížení zdravotního systému:

- Izolace pozitivních jedinců
- Domácí karanténa exponovaných kontaktů
- Společenský odstup celé populace
 - Odstup od jiných jedinců min. 2 m
 - Zabránit shlukování více lidí
 - Uzavření škol a školek
- Opatření pro osoby vstupující nebo opouštějící infikovanou oblast
 - Zákaz cestování
- **Osobní ochrana**
 - Ochranné masky
 - Hygiena a dezinfekce

SARS-CoV-2

Jde o zcela nový virus v lidské populaci, proto nelze zatím definitivně predikovat a zhodnotit

- další chování viru v lidské populaci (epidemie probíhá)
- jak dlouho se budou nová ohniska vytvářet a jak dlouho budou trvat
- Během letních měsíců na severní polokouli přirozeně dochází k poklesu aktivity a přenosu sezónní chřipky
- ??? Bude se tak chovat i SARS-CoV-2 ???

- Děkuji Vám za pozornost...