



Patogeneza i principi liječenja Covid-19

Adriana Vince
Klinika za infektivne bolesti
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

***Primijenjena genomika u COVID-19,
HAZU, Zagreb 27.4.2021***

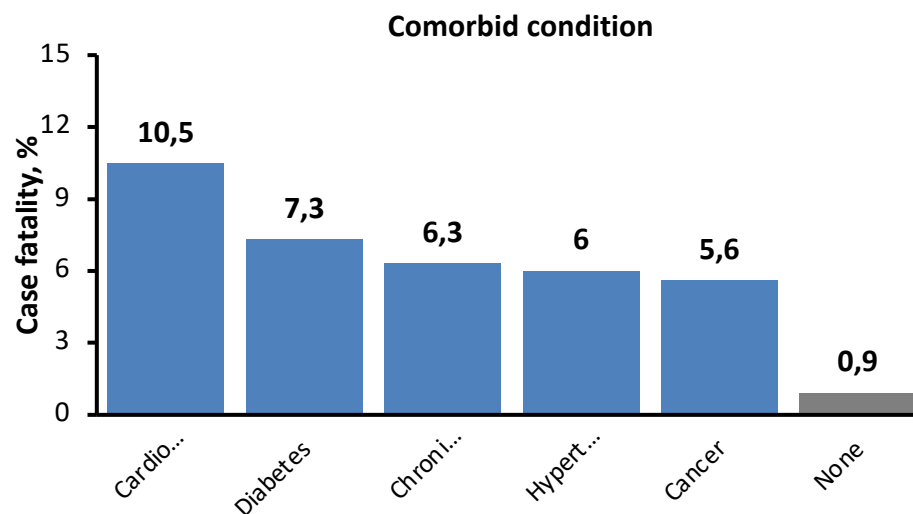
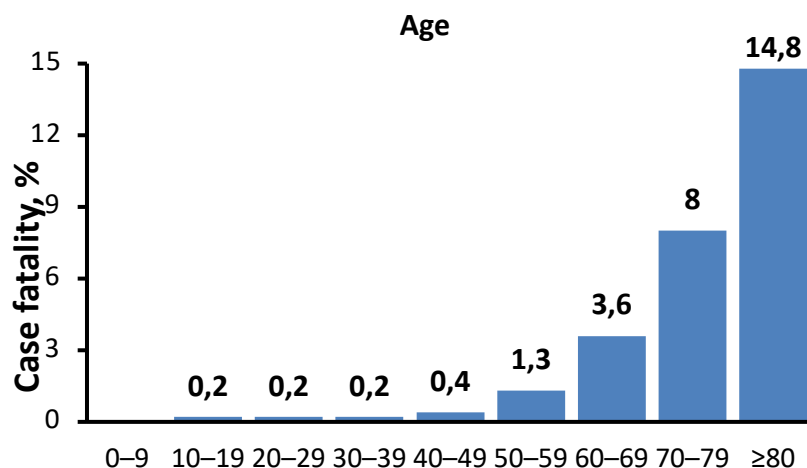


COVID-19

- 14 mjeseci iskustva s novom bolesti
- Prvi bolesnik u RH 25.2.2020
- Širok spektar kliničkih slika
- Još mnogo praznina u poznavanju patogeneze
- Poznati faktori rizika za teži tijek ali patogeneza nije do kraja razjašnjena
- Hrvatska 324.546 dokazanih slučajeva RT-PCR
- 6957 umrlih

Smrtnost u Covid-19 prema dobi i komorbiditetu

Based on 44,672 confirmed COVID-19 cases in China*



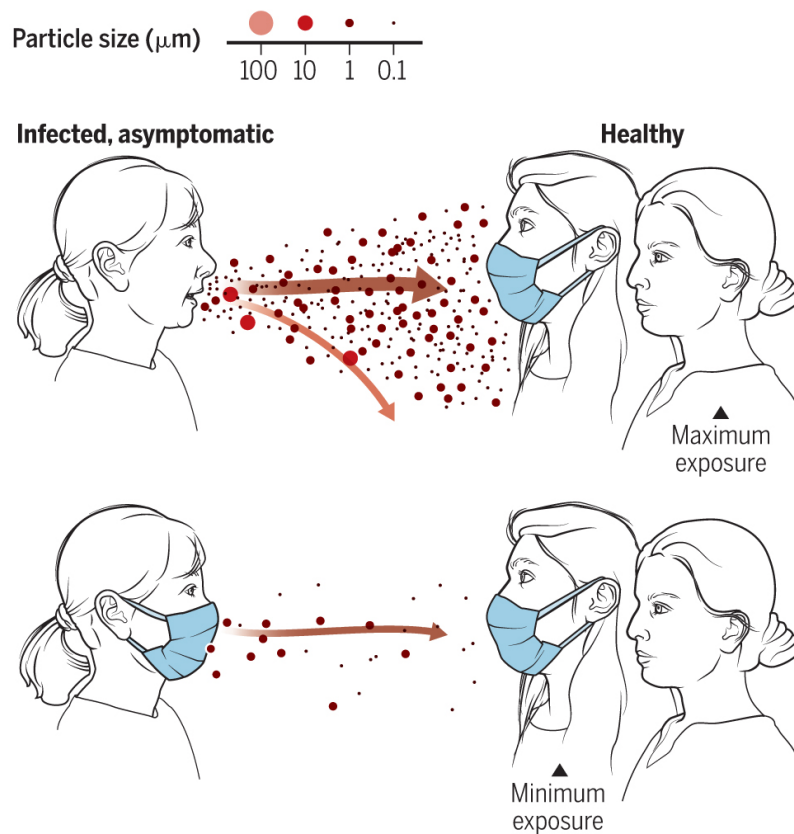
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. China CDC Weekly 2020;2:113-22;
Our World in Data. Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic. Available at:
<https://ourworldindata.org/grapher/coronavirus-cfr> (accessed 17 May 2020)

*Data from 11 Feb 2020;
†As of 17 May 2020

Transmisija virusa respiratornim kapljicama i aerosolom

Masks reduce airborne transmission

Infectious aerosol particles can be released during breathing and speaking by asymptomatic infected individuals. No masking maximizes exposure, whereas universal masking results in the least exposure.



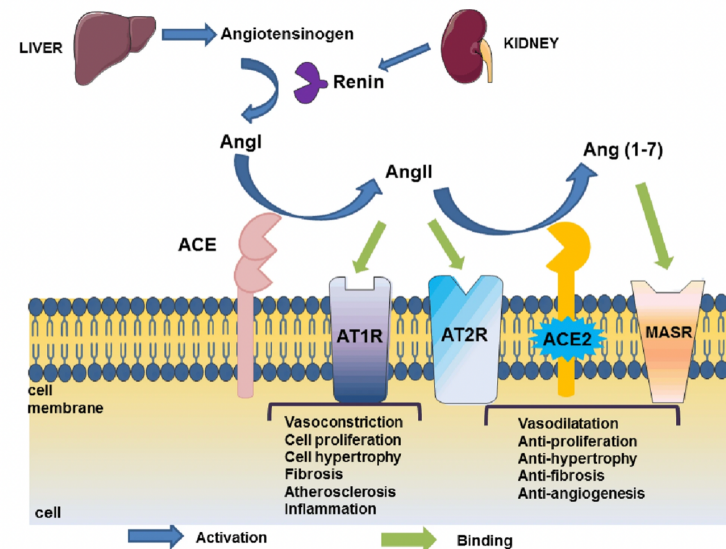
Kimberly A. Prather et al. *Science* 2020;368:1422-1424

ACE-2 receptori

- Angiotenzin konvertirajući enzim 2 , transmembranska karboksipeptidaza koja pretvara ACE2 u ACE i sudjeluje u regulaciji krvnog tlaka
- Izraženi na brojnim stanicama ljudskog tijela
- Gen na X kromosomu
- mRNA detektirana u 72 različita tkiva

Fig. 2

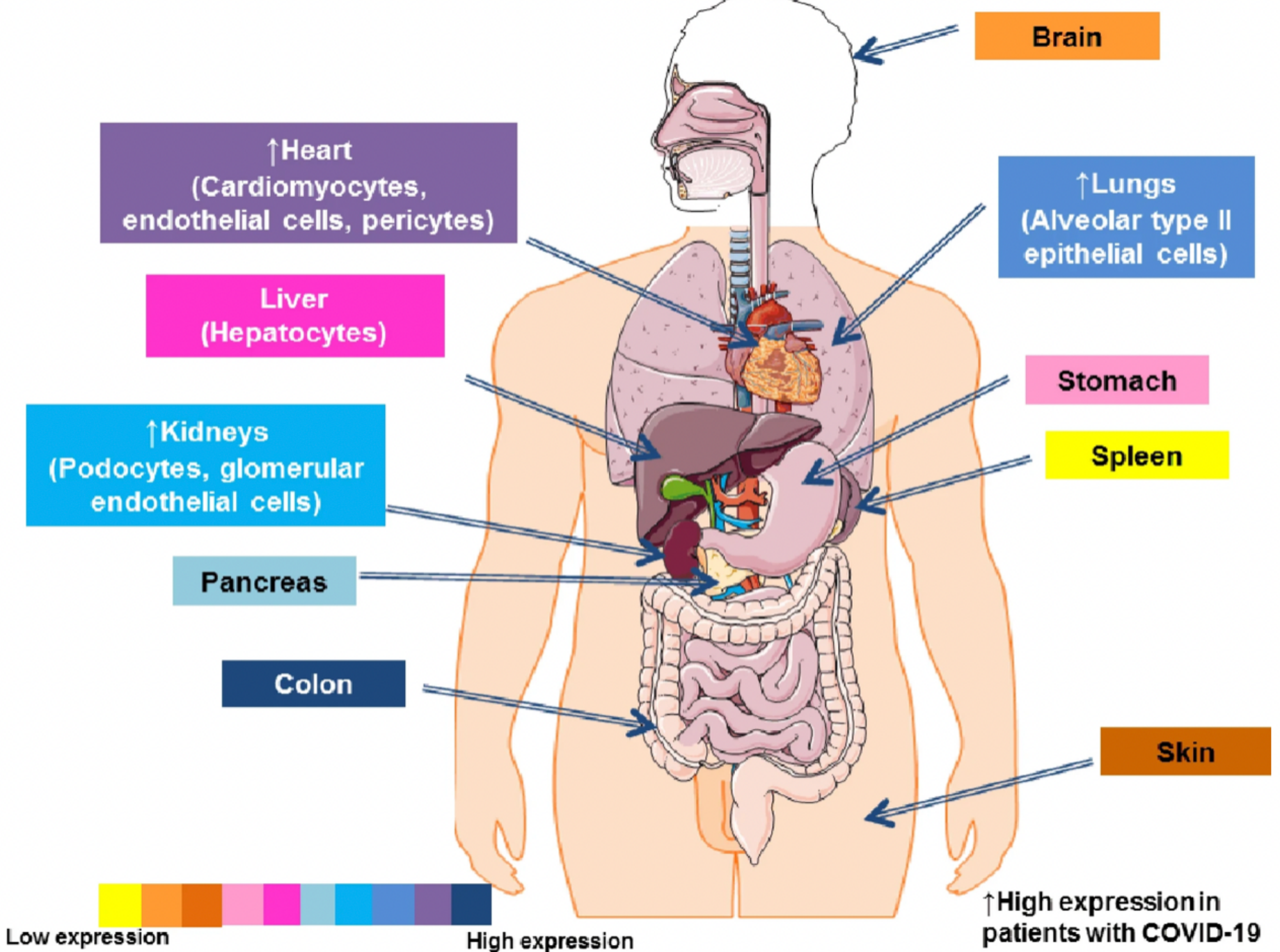
From: [ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2](#)



Li W et al. *Nature* ;2003;426: 450-454. Lu R et al. *Lancet* 2020;395: 565-574.

2003 Medina-Enríquez, M.M., Lopez-León, S., Carlos-Escalante, J.A. *et al.* ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci* **10**, 148 (2020).

Shang, J., Ye, G., Shi, K. *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* **581**, 221–224 (2020).



Medina-Enríquez, M.M., Lopez-León, S., Carlos-Escalante, J.A. *et al.* ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell* 182, 112–119 (2020).

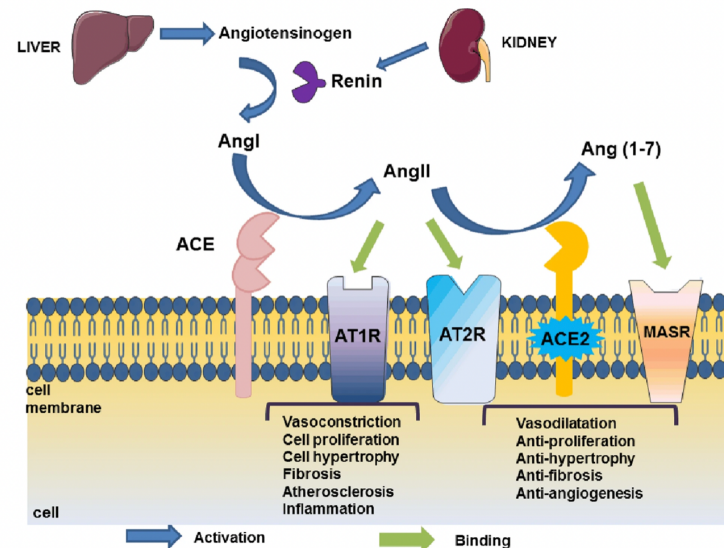
ACE-2 receptori

Kontradiktorni podaci

- Estrogeni povećavaju ekspresiju ACE2- receptora, ali muškarci imaju težu bolest
- Povećana ekspresija nalazi se kod mladih ljudi-lakše bolesni
- Koekspresija proteaza i organ-specifična ekspresija receptora igraju ulogu

Fig. 2

From: ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2



Medina-Enríquez, M.M., Lopez-León, S., Carlos-Escalante, J.A. *et al.* ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci* **10**, 148 (2020).

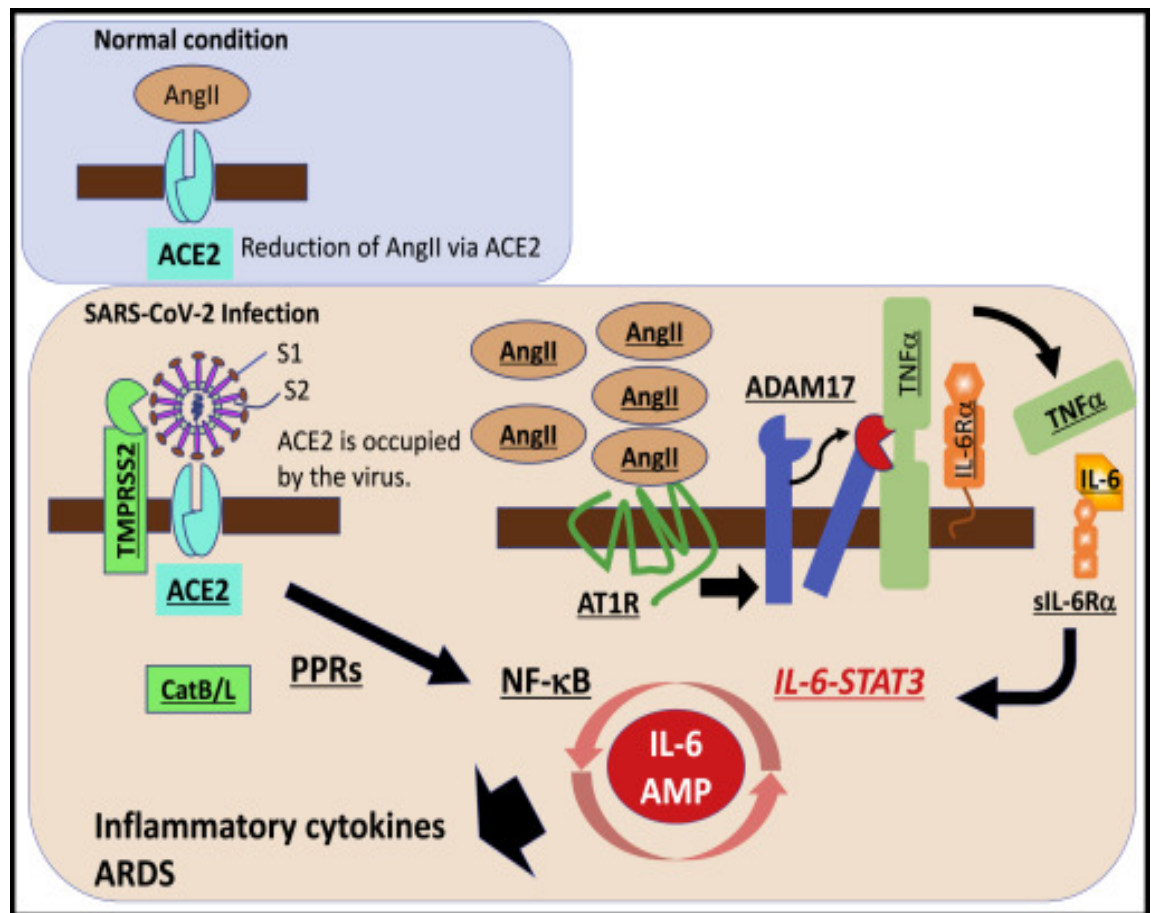
ACE2 /AngII

ACE2 – inhibitor
AngII

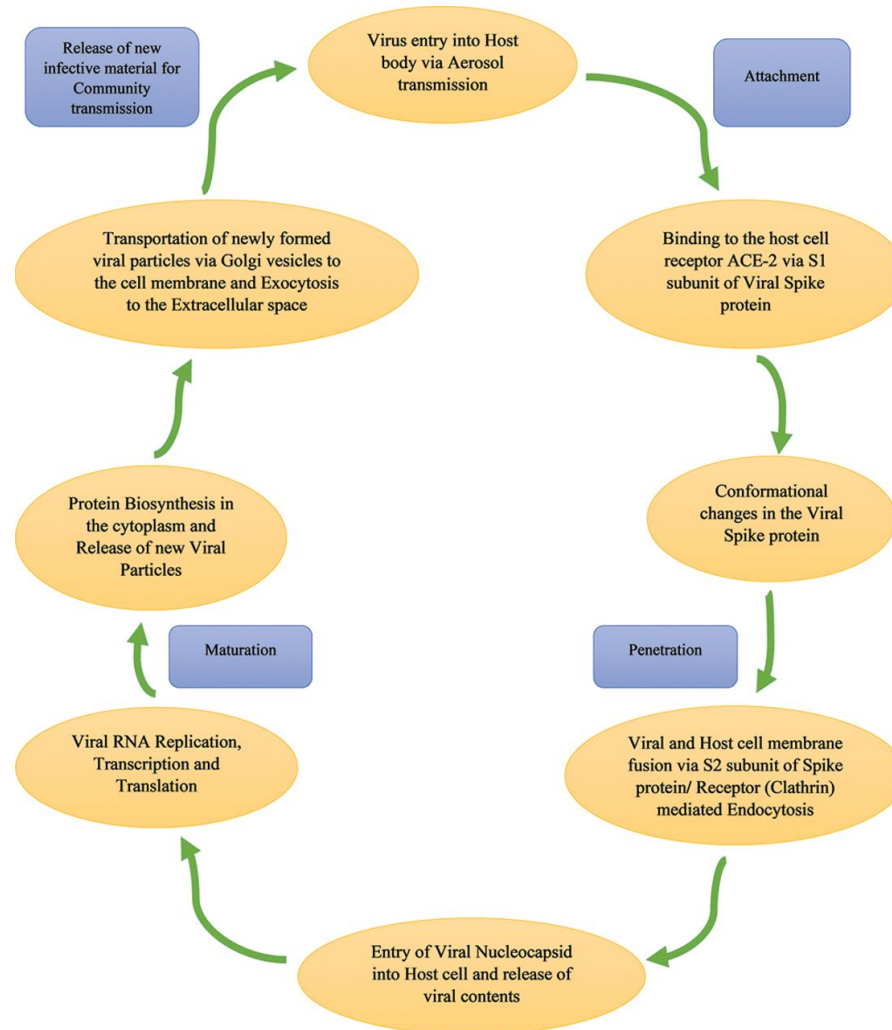
☐ vazokonstrikcija

☐ NFκb

☐ IL6



The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 life cycle.

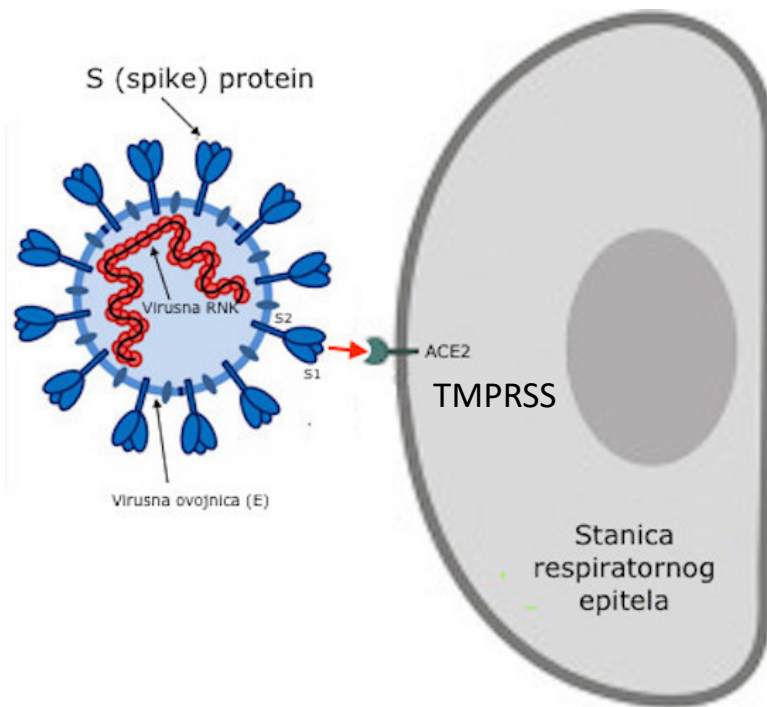


Anant Parasher Postgrad Med J doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577

Inkubacija

- Prosječna inkubacija je 5 dana
- 97% bolesnika razboli se unutar 11.5 dana od kontakta s virusom
- Medijan 7 dana od početka simptoma do hospitalizacije
- Prosječna dob hospitaliziranih se polako pomiče prema mlađoj kao učinak cjepljenja starijih populacija

Asimptomatska faza

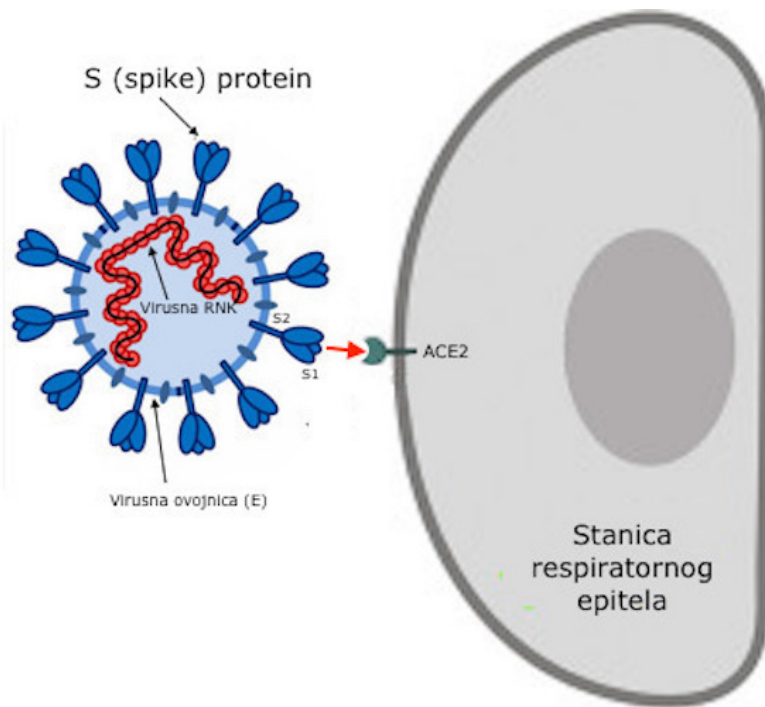


- Prihvaćanje virusa za stanice nosnog epitela
- Umnažanje u stanicama i propagacija lokalno
- Slabi imunološki odgovor i velike koncentracije virusa na sluznici
- Velika infektivnost

Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C. *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* **26**, 681–687 (2020).

Parasher A

Invazivna faza



- Propagacija u stanice gornjeg respiratornog sustava , traheju i bronhe
- Jači imunološki odgovor uz oslobađanje interferona-gamma I CXCL-10 iz stanica
- Pojava temperature, umora, kašlja
- 80% zaraženih ne progredira dalje od te faze uz ovakav imunološki odgovor

Parasher A

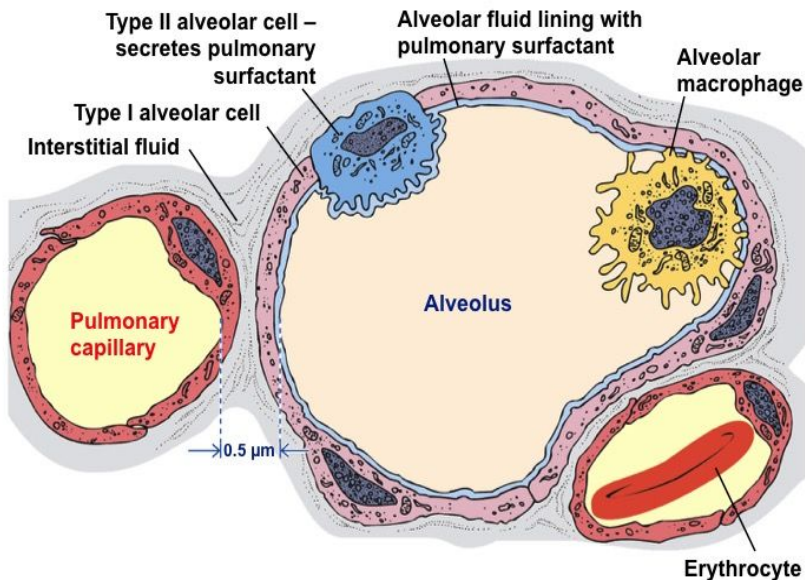
COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment

Postgraduate Medical Journal Published Online First: 25 September 2020. doi: 10.1136/postgradmedj-

2020-138577

Invazija donjeg respiratornog trakta i ARDS

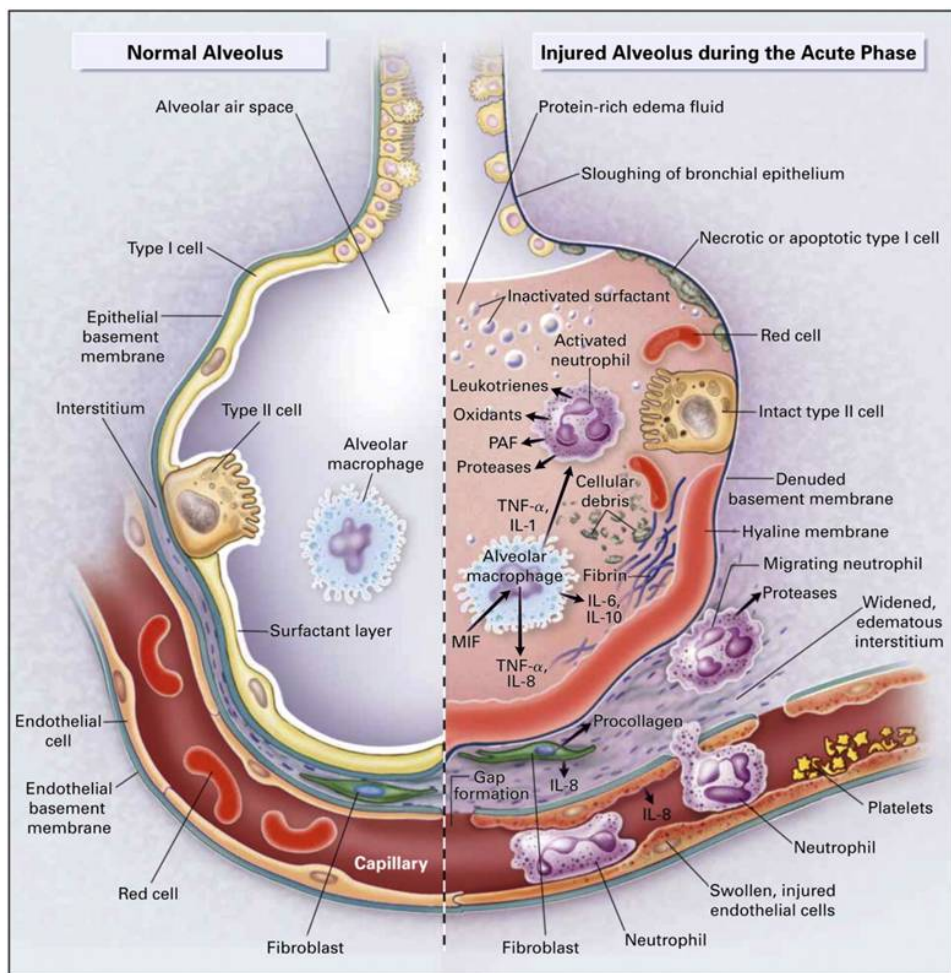
Plućna alveola



- Oko 20% zaraženih dolazi do ove faze bolesti i razvijaju ozbiljne simptome
- Virus ulazi u alveolarne epitelne stanice tipa II koje eksprimiraju ACE-2 te počinje intenzivna replikacija

Ji R, et al. Human type II pneumocyte chemotactic responses to CXCR3 activation are mediated by splice variant A. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Jun;294(6):L1187-96.

Invazija donjeg respiratornog trakta i ARDS



- Zaražena pneumocita 2 i alveolarni makrofagi produciraju čitav spektar imunoloških medijatora: interleukini (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12), tumor necrosis factor- α IFN- λ and IFN- β , CXCL-10, monocyte kemoatraktant protein-1 (MCP-1) i makrofag inflammatory protein-1 α (MIP-1 α).
- Ta **citokinska oluja** privlači dalje upalne stanice neutrofile, CD4 +, CD8+ T stanice
- **Te stanice ubijaju virus ali stvaraju i upalni milje u plućnom tkivu koji dovodi do oštećenja plućnog parenhima**
- **Difuzno alveolarno oštećenje koje kulminira ARDS-om**

Clin J Am Soc Nephrol 3: 578-586, 2008. doi: 10.2215/CIN.0163040

Parasher A COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment *Postgraduate Medical*

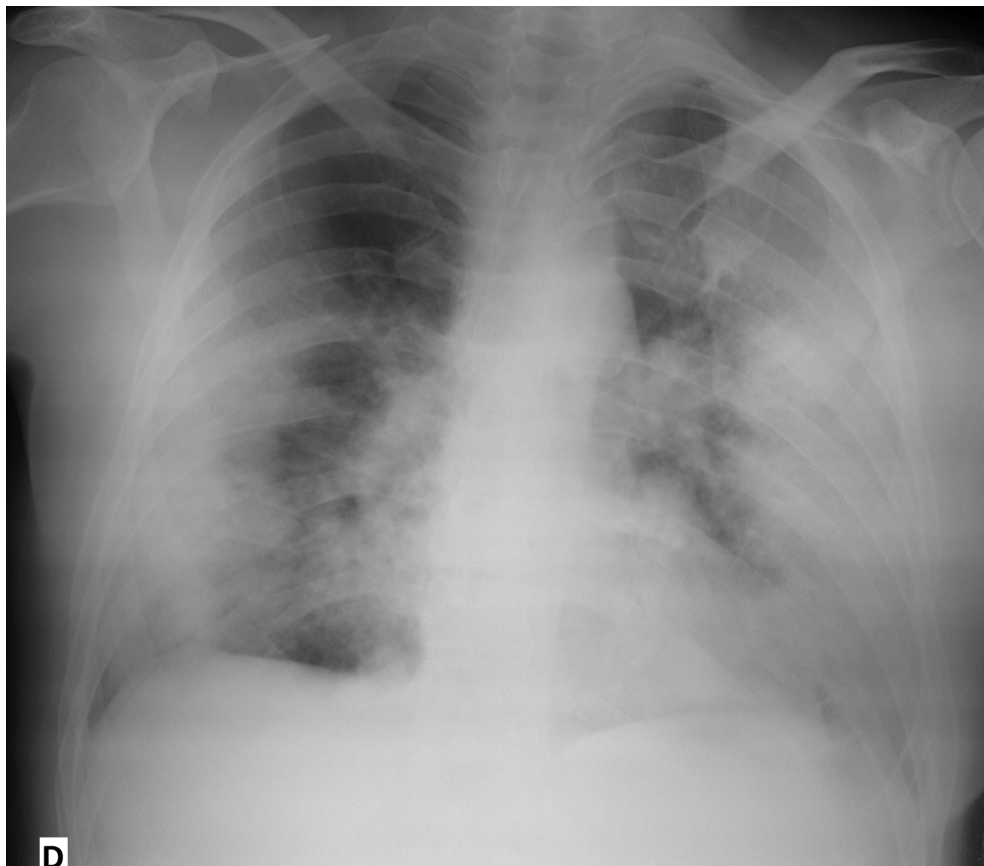
Slijed zbivanja u plućnom tkivu

- aktivacija alveolarnih APC
- oslobađanje citokina (IL-1, IL-6, TNF- α)
- vazodilatacija/ekstravazacija
- neutrofili
- oštećenje tkiva (resp. epitel, vask. endotel)
- disfunkcija endotela
- poremećaj difuzije plinova
- trombotičke mikroangiopatije

Klinička slika

Težina bolesti		Klinička prezentacija
Asimptomatska		Bez simptoma
		Pozitivan bris NF (RT-PCR), uredan Rtg toraksa
Blaga bolest		Vrućica, grlobolja, glavobolja, suhi kašalj, slabost, mialgije, mučnina, povraćanje, anosmia, ageusia, bolovi u trbuhu, proljev
Umjerena		Perzistentan kašalj i vrućica, RTG pneumonija Bez potrebe za supstitucijom kisika
Teška		Pneumonia s hipoksemijom ($po_2 < 92\%$)
Kritična bolest		ARDS, poremećaji koagulacije, šok, encefalopatija, kardijalna dekompenzacija, bubrežna insuficijencija

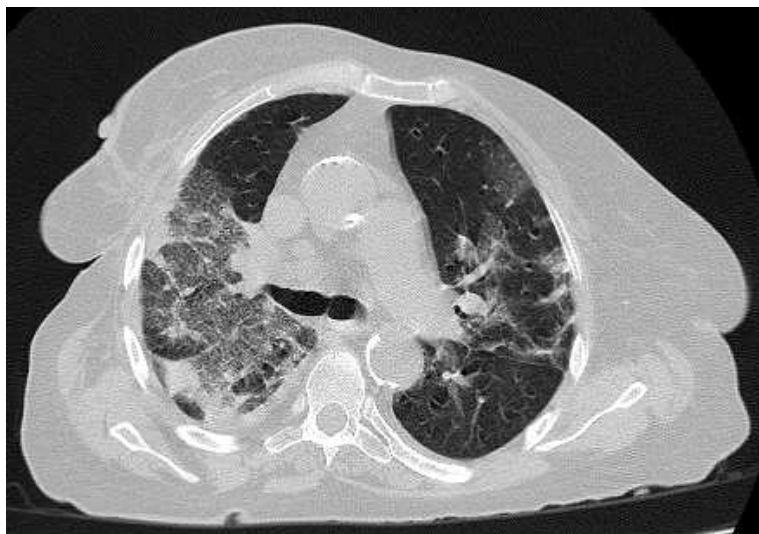
Prema: Wiersinga WJ et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839



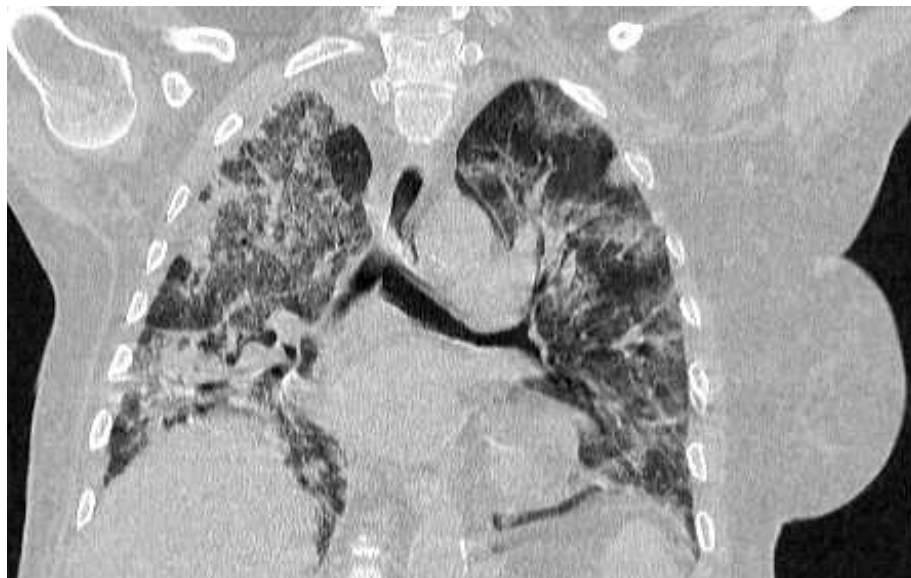
**BOLESNIK 1.: orientacijska snimka prsnog koša ležeći
bilateralni periferni alveolarni infiltrati.**

MSCT u bolesnice s COVID-19 pneumonijom

MSCT toraksa 7.dana bolesti



Bilateralno difuzno, kombinirani uzorci pl. parenhima „zrnatog stakla”, „ludog popločenja” i konsolidacije.



Laboratorijski parametri nepovoljnog tijeka

- Limfopenija
- LDH $\uparrow$
- Feritin
- IL-6

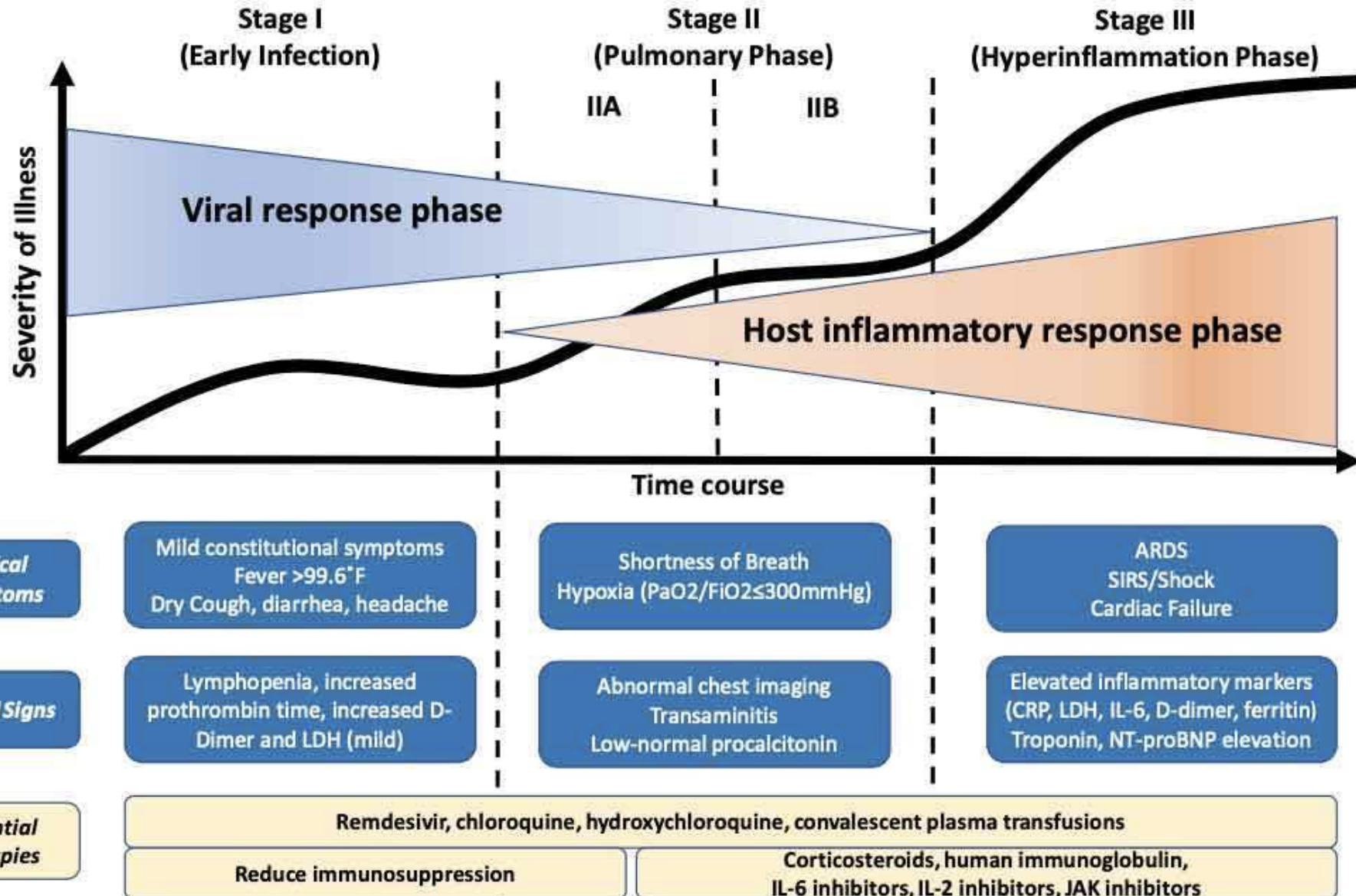
Komplikacije

Učestalost	Komplikacija
	ARDS
	Akutna respiratorna insuficijencija
	Sepsa, multisistemiški upalni sindrom
Česte	DIK
	Venski i arterijski tromboembolijski incidenti (10-25%)
	Miokarditis, akutna kardijalna i bubrežna insuficijencija
	Rabdomioliza
Rijetke	Aspergiloza
	Pankreatitis, neurološke komplikacije, autoimuna hemolitička anemija

Prema: Wiersinga WJ et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839

Liu PP, Blot A, Smith D, Li H. The Clinical Characteristics of COVID-19 Infection in Children

Bifazični model COVID-19 i potencijalni terapijski ciljevi



Da li bifazični model treba reviziju?

- U upalnoj fazi virus igra manju ulogu?
- Sve više dokaza da bolesnici s najtežom kliničkom slikom imaju najveće količine virusa i prolongirano lučenje virusa u respiratornim uzorcima
- Dokaz virusne RNK u krvi kod najtežih bolesnika
- Patohistološki uzorci preminulih bolesnika pokazuju virusnu diseminaciju u razne organe
- Pacijenti koji ne mogu “kontrolirati” virus nemaju specifična antitijela, što korelira s viremijom i mortalitetom
- Oslabljeni interferonski odgovor tip 1

Bermejo-Martin JF, Almansa R, Tedim AP, et al. Mounting evidence of impaired viral control in severe COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Apr 15]. *Lancet Microbe*. 2021;10.1016/S2666-5247(21)00084-7. doi:10.1016/S2666-5247(21)00084-7

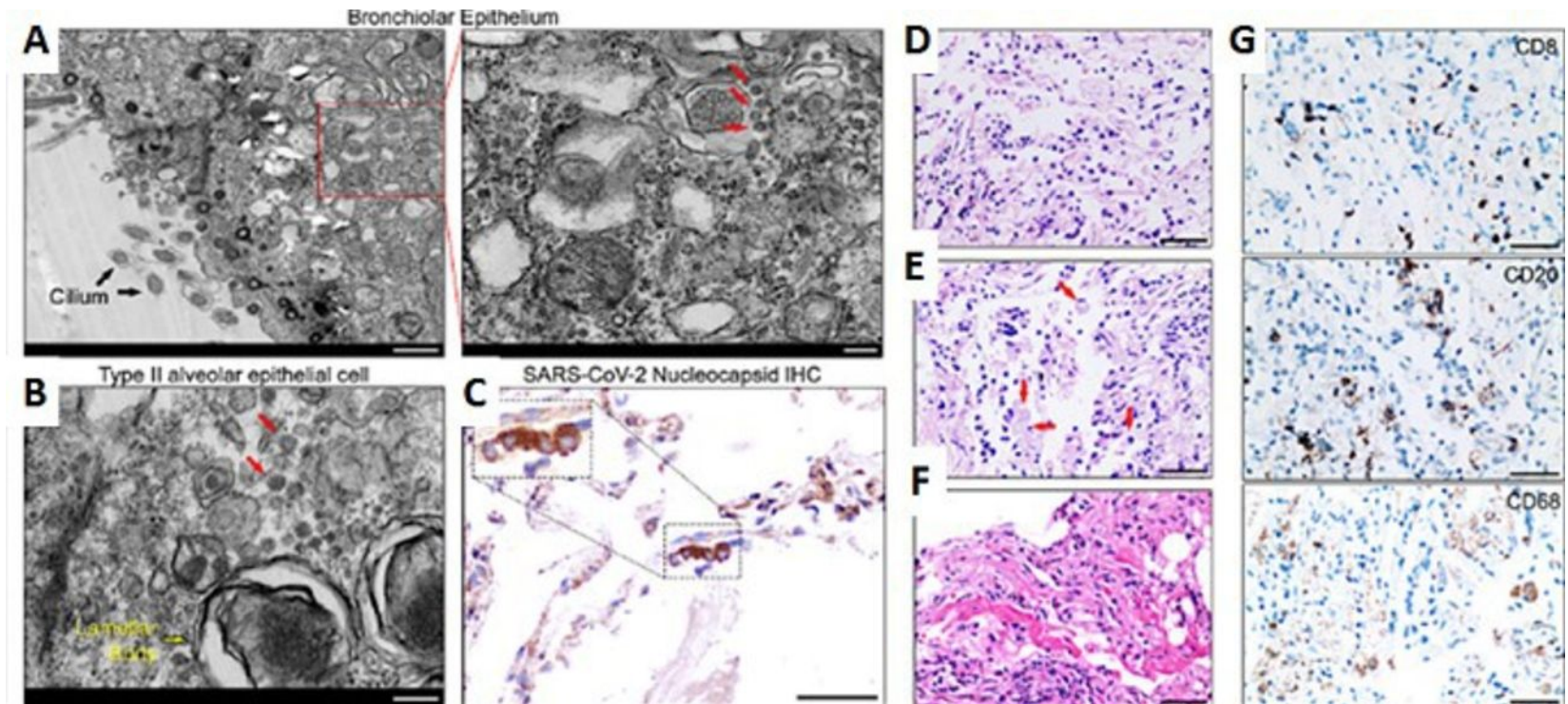
Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020; published online July 13. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.

Trombotičke komplikacije povezane s endotelitisom

- Švicarski autori su dokazali endotelitis u različitim tkivima bolesnika *post mortem*:
 - Apoptoza stanica
 - Upalna infiltracija
 - Prisutnost virusa
- Potreba za stabilizacijom endotela (antiupalna th, statini, antikoagulantna th)
- Ali očito potreba za učinkovitim antivirusnim lijekom koji bi se davao što ranije kod rizičnih bolesnika i paralelno s antiupalnim liječenjem

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Histopathological changes in lungs of COVID-19 patients.



Vishwajit Deshmukh et al. J Clin Pathol 2021;74:76-83

Klinička podjela COVID-19

- Bez pneumonije (blagi oblici)
- Sa pneumonijom
 - Srednje teška (bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom)
 - Teška (potreban kisik u liječenju)
 - Kritična (potrebne mjere intenzivne medicine)

PRINCIPI LIJEČENJA

- **Antivirusni lijekovi**
 - Remdisivir
- **Protuupalni lijekovi**
 - Kortikosteroidi
 - Ciljani imunomodulatorni lijekovi
 - Tocilizumab
 - Sarilumab
 - Inhibitori tirozin kinaze
- Antikoagulantni lijekovi
- Kisik

PRINCIPI LIJEČENJA

- **Remdisivir**-jedini antivirusni lijek odobren od FDA i EMA
- Adenozin nukleozid analog- -inhibitor RNK polimeraze
- Za hospitalizirane pacijente s pneumonijom uz supstituciju kisikom, a koji nisu na MV
- Studija pokazala kraće vrijeme oporavka u bolesnika koji nisu na MV
- Nema podataka za bolesnike s lakšim oblicima bolesti

PRINCIPI LIJEČENJA

– Inhibitori IL-6 receptora

– **Tocilizumab:**

- Jednokratna dza tocilizumab 8 mg/kg TT do 800 mg) **u kombinaciji s dexamethasone** (6 mg daily for up to 10 days) u određenih pacijenata koji imaju brzu respiratornu dekompenzaciju. :
- Unutar 3 dana od hospitalizacije , zaprimljeni u JIL (ICU) unutar 24 sata koji zahtjevaju MV, neinvazivnu ventilaciju, or high-flow nasal canula (HFNC) oxygen ($>0.4 \text{ FiO}_2/30 \text{ L/min}$ of oxygen flow) **(BIIa)**;
- Unutar 3 dana od hospitalizacije, nisu u JIL-u, imaju brzo sniženje saturacije kisikom i zahtjevajueinvazivnu ventilciju ili HFNC oxygen uz značajno povišenje markera upale ($\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$) **(BIIa)**

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>

Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial

PRINCIPI LIJEČENJA

– Inhibitori IL-6

- There are insufficient data for the Panel to recommend either for or against the use of **sarilumab** for hospitalized patients with COVID-19 who are within 24 hours of admission to the ICU and who require invasive mechanical ventilation, noninvasive ventilation, or high-flow oxygen (>0.4 FiO_2 /30 L/min of oxygen flow).
- The Panel **recommends against** the use of anti-IL-6 monoclonal antibody therapy (i.e., siltuximab) for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial **(BI)**

PRINCIPI LIJEČENJA

– Antikoagulantna terapija

- Hospitalizirane odrasle osobe s COVID-19 trebaju dobiti profilaktičku dozu antikoagulantne terapije
- Bolesnici s COVID-19 koji dožive tromboembolijski incident ili imaju visoku sumnju na incident trebaju dobiti managed terapijske doze antikoagulantne terapije

PRINCIPI LIJEČENJA

JAK inhibitori

- There are insufficient data for the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) to recommend either for or against the use of baricitinib in combination with remdesivir for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients, when corticosteroids can be used.
- In the rare circumstance when corticosteroids cannot be used, the Panel recommends **baricitinib** in combination with **remdesivir** for the treatment of COVID-19 in hospitalized, non-intubated patients who require oxygen supplementation (**BIIa**).
- The Panel recommends against the use of **baricitinib** without **remdesivir**, except in a clinical trial (**AIII**).
- There are insufficient data for the Panel to recommend either for or against the use of baricitinib in combination with corticosteroids for the treatment of COVID-19. Because both baricitinib and corticosteroids are potent immunosuppressants, there is potential for an additive risk of infectins

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>

PRINCIPI LIJEČENJA

- Kortikosteroidi
- (RECOVERY) trial, which randomized 2104 patients with COVID-19 to receive 6 mg daily of dexamethasone for up to 10 days and 4321 to receive usual care, found that dexamethasone reduced 28-day all-cause mortality (21.6% vs 24.6%; age-adjusted rate ratio, 0.83 [95% CI, 0.74-0.92]; $P < .001$).⁹⁵ The benefit was greatest in patients with symptoms for more than 7 days and patients who required mechanical ventilation

Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, et al.

Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report.

medRxiv. Published online June 22, 2020. doi:10.1101/2020.06.22.20137273:24

Blagi oblici COVID-19

- Lječe se simptomatski
- Mirovanje, antipiretici, nadoknada tekućine
- Nema specifičnog antivirusnog lijeka
- U nekim zemljama registriran favipiravir
- Rezultati kliničkih studija dvojbeni
- Primjena kortikosteroida se ne preporuča
- Pacijenti s poznatim faktorima rizika trebaju se češće javljati liječniku

Srednje teški oblici

- Lječe se simptomatski
- Mirovanje, antipiretici, nadoknada tekućine, antitusici, kontrole, praćenje saturacije kisikom
- Primjena kortikosteroida se ne preporuča u ambulantnim uvjetima
- Pacijenti s faktorima rizika-hospitalizacija?

Teški oblici

- Pojava hipoksemije $<92\%$, hospitalizacija
- Uz suplementaciju kisikom indicirana je primjena remdesivira i.v/5 dana
- Od sedmog dana bolesti indicirana je primjena kortikosteroida
- Tocilizumab kod osoba s povišenim vrijednostima IL-6 >50 ng/L I CRP >75
- Razvoj respiratorne insuficijencije uz tahidispneju-mehanička ventilacije
- Currently, insufficient evidence exists to make recommendations regarding earlier vs later intubation

Preporuke za liječenje COVID-19

Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

- www.hdib.hr
- *Begovac J, Dušek D, Krajinović V, Kutleša M, Papić N, Roglić S, Santini M, Tešović M, Vince A:*

KLINIČKO ZBRINJAVANJE PACIJENATA S COVID-19

Novi peroralni antivirusni lijekovi

Direktno djelujući antivirusni lijekovi:

- Molnupiravir, ribonukleozid analog (Merck), završena faza II
- AT-527 (Roche), inhibitor virusne RNA polimeraze
- Upamostat-inhibitor proteaze, faza II/III
- Favipiravir –studija u SAD faza II

Post-COVID sindrom

- Perzistiranje simptoma dulje od 4 tjedna...različite patogeneze
- U svih pacijenata koji su bili hospitalizirani pratiti po otpustu simptome u timu obiteljske medicine i po potrebi uključiti multidisciplinarni tim; specijaliste infektologa, pulmologa, kardiologa, neurologa, psihijatra..psihologa
- Najvažnije na vrijeme dijagnosticirati kasni tromboembolijski incident
- Potrebna edukacija liječnika i pacijenta

HVALA NA POZORNOSTI!

