

Covid-19 se přeceňuje. Náš imunitní systém pandemii zvládne

KAREL DRBAL *POHLED IMUNOLOGA* 29. BŘEZNA 2020

Každý virus, každá bakterie má jiný potenciál nás poškodit. Náš imunitní systém je naštěstí dostatečně dobře vybavený na to, aby mohl zvládnout i ty nejzákeřnější výtvořiny přírody. Proč jsme tak šokováni, když poprvé vidíme pohyb viru po světě v hlavním vysílacím čase?

Z pohledu imunologa je jasné, že se v médiích, ale i mezi některými vědci, nebezpečí koronaviru SARS-CoV-2, a jím vyvolaným onemocněním COVID-19, hodně přeceňuje. Virus totiž už nakazil velkou část obyvatelstva po celém světě. Velká většina infikovaných, ano, myslím tím více jak 99%, se mu přirozeně již ubránila nebo v blízké budoucnosti ubrání a prodělá sezónní respirační infekci různé intenzity. S rouškami a mytím rukou jako samozřejmou a běžnou součástí našeho života, jak to už dříve pochopili v jihovýchodní Asii. Je období chřipky, cholery a tuberkulózy, je třeba chránit sebe a okolí. Je to úplně normální.

Je pozitivita na infekci virem SARS-CoV-2 totéž, co COVID-19 onemocnění?

Není. Infekce virem SARS-CoV-2 postihne nakonec velkou část světové populace, a to i v případě těch nejpřísnějších karanténních opatření. Tato opatření povedou pouze k pomalejšímu šíření infekce. V důsledku karantény se setkáme s virem s nižší pravděpodobností, a může to následně znamenat i vyšší citlivost pro další vlnu viru. Ta může přijít na podzim, a na ní nemusí být populace připravená předchozím stykem s virem v této první vlně.

Onemocnění, jako následek této infekce se nazývá COVID-19. D znamená „disease“, tedy nemoc. V tom případě se už musí projevit klinické příznaky, o kterých tu ale psát nebudu. COVID-19 postihne pouze minimální procento

populace a z ní jen velice malá část SARS-CoV-2 pozitivních lidí na toto onemocnění skutečně zemře. Odhad počtu úmrtí se stále snižuje a nakonec skončí na úrovni běžné sezónní chřipky, na kterou u nás ročně zemře několik tisíc lidí a celosvětově až půl milionu. Ovšem 90% z nich, stejně jako u COVID-19, zemře vlastně na následný bakteriální zánět, kterému chřipka otevřela dveře do plic.

Krizový management v čase paniky aneb ani ta pandemie už není to, co bývalo

Tak tu máme pandemii. Vyhlásilo jí WHO a to, spolu se špatnou situací v Itálii, následně donutilo téměř všechny ohrožené státy zavést poměrně silně omezující opatření, která vyvolala paniku. Mimo jiné tím donutily své občany spolupracovat. Rozhodování v čase šířící se infekce a s tím související paniky, je nepochybně těžká věc. Dnes se rozhoduje pod tlakem veřejnosti a většinou v zájmu omezených lékařských kapacit pro péči o kriticky nemocné.

Rychlost vstupu této nemoci do našich životů překvapila všechny, včetně vědců a krizových manažerů. A právě proto je stále potřeba připomínat, že smyslem krizových opatření má být identifikace a ochrana ohrožených skupin (seniorů nad 70 let a zdravotníků), izolace a léčba kriticky nemocných, tedy těch s nejvyšší náloží infekčního viru. Je to vždy pouze úplný vrcholek ledovce.

To zvládla Čína, bohužel až od poloviny ledna, tedy až po měsíci a půl po objevení nového viru. To je neodpustitelné! Nejprve nechala infekci rozjet, zlikvidovat část lékařů a sester, aby pak pro izolaci epicentra ve Wuchanu nasadila vojenský režim. Klíčová byla izolace celých polních nemocnic s podtlakovým režimem, ale hlavně lékařského personálu. Celé jednotky dvanácti lékařů se tu měnily okamžitě, když jeden z nich byl zjištěn jako SARS-CoV-2 pozitivní. Od počátku podobný přístup zvolily další jihoasijské země v čele s Jižní Koreou, Taiwanem a Japonskem. Zde (Čína, Korea) proběhl vrchol podobně rychle jako u sezónní chřipky a dnes

jsou čísla již velice nízká. Ale i tam je stále nutné se mít na pozoru, testovat pacienty s klinickými příznaky a izolovat je.

V Evropě to zatím nejlépe zvládají Německo, Švédsko, Holandsko, a to s menšími karanténními opatřeními. Situaci bohužel to vůbec nezvládla Itálie a Španělsko, a to ani s přísnou karanténou, protože ta přišla pozdě. Tyto dvě země mají navíc mnohem horší zdravotní management, včetně nízkého počtu personálu (2-3x méně než Německo nebo Švédsko). Když srovnáme způsob ochrany zdravotníků v Číně (až od poloviny ledna) a v Itálii, je v tom rozdíl dobře půl století. Dodnes si tam lékaři stříhají a lepí igelitové pytlíky na odpad jako ochrannou pomůcku místo skafandru. Vysoký průměrný věk a zdravotní stav obyvatel Itálie a Španělska také nepřispívají ke zdárnému vývoji. A to už vůbec nemluvím o chabé součinnosti obyvatelstva na vyhlášeném stavu nebezpečí. Od počátku to bylo na jihu Evropy dost „free“, na rozdíl od Asie. Prostě se tam zaspalo a vážnost situace nebyla správně odhadnutá.

Vědecká data, na základě kterých dochází ke konkrétnímu rozhodnutí krizového managementu, jsou velice omezená. To je běžné na počátku každé epidemie. I s omezenými daty by však mělo být zacházeno s kritickým úsudkem. Bohužel ani vědci nejsou imunní vůči nekritickým sdělením typu srovnání současného onemocnění COVID-19 se španělskou chřipkou v roce 1918-1919, na kterou zahynulo 50 milionů lidí, tedy několikanásobně více, než v první světové válce. Považuji to za krajně nevhodné a neetické chování, protože to jsou výroky bez dat a kritického úsudku, vedené s přesvědčením, že lidé pak budou opatrnější. Data, která dnes máme k dispozici o SARS-CoV-2 nejsou spolehlivá, někdy ani nejsou dostupná a ti samí vědci to většinou ve své analýze neopomenou zmínit. Nicméně analýzu přesto udělají a publikují. Její význam je ovšem nulový. Nicméně modely, které se vytváří, budou stále přesnější a přesnější. A právě vývoj trendu je klíčem k pochopení úrovně závažnosti onemocnění COVID-19.

Z hlediska vývoje infekce a onemocnění vidíme pozitivní vývoj v jihovýchodní Asii, kde je místy COVID-19 již v úplném útlumu (Čína, Jižní

Korea) a křivka počtu mrtvých kopíruje počet pozitivních případů. Ano, je pravda že jinde (Singapur, Taiwan, Japonsko) dochází po období klidu k nárůstu, a proto je stále nutné monitorovat a izolovat nemocné – čti: COVID-19 nemocné, nikoli SARS-CoV-2 infikované. Odhady promořenosti populace virem SARS-CoV-2 se dnes v epicentru Wuchanu pohybují kolem 85% populace. Můžeme tomu věřit?

Z reálně dostupných a modelových dat můžeme očekávat, že promořenost populace virem SARS-CoV-2 v Evropě bude již nyní na úrovni nízkých desítek procent a po měsíci od vrcholu detekce viru na úrovni hodně přes 50%, a to je dobře. To už věděla Angela Merkelová v únoru. Ano, je to svým původním povoláním vědkyně.

Bude zásadní vyhodnotit tato data zpětně a porovnat je s prognózami. Primárním parametrem je stanovení protilátek, které jsou dlouhodobým otiskem prodělané infekce v každém z nás, tedy naší imunitní odpovědi proti viru. Bude také zajímavé i zpětné srovnání s krizovým rozhodováním v té které zemi.

Co znamená ochrana stáda?

I ty země, například Británie a Holandsko, kde původně odborníci zvažovali jít jinou cestou, tedy přirozené promoření populace virem SARS-CoV-2, postupně ustupují šíření viru a tlaku veřejnosti. Logika této strategie spočívá v tom, že se dosáhne stavu imunity stáda (z angl. “herd immunity“), kdy bude většina z nás imunní – ochráněná proti následným infekcím téhož viru. Tento stav je také chtěným výsledkem klasického očkování.

Dnes na této alternativní cestě zůstává pouze Švédsko, USA, Japonsko a některé další státy jihovýchodní Asie. Ale i zde odborníci epidemiologové spolu s politiky stále čelí většímu a většímu tlaku pandemie i veřejnosti po zavedení přísných karanténních opatření. Tato alternativní logika mírných opatření a izolace pouze COVID-19 pozitivních, nikoli SARS-CoV-2 pozitivních, se opírá o přirozený průběh respiračních infekcí tohoto typu.

S tím souvisí i otázka vývoje vakcín, a je na místě upozornit, že v EU neexistuje společná zdravotní politika očkování. Výsledkem je, že si každý stát řídí očkovací kalendář svými vyhláškami. Jejich spektrum je široké, ale z vědeckého pohledu je na tom dnes nejlépe právě Švédsko, protože časuje dávky do pozdějšího věku, kdy je imunitní systém novorozence již plně vyvinutý.

Situace k 26. 3. 2020

Z dostupných čísel nyní vychází, že infekční vlna se dá karanténními opatřeními zvládnout během měsíce a velká část populace zůstane přirozeně imunizovaná, tedy chráněná proti dalším vlnám stejného nebo podobného viru. Jediným vážným problémem, který pandemie odhalila je nedostatečná kapacita a rozdílná kvalita managementu zdravotních systémů ve světě. Současná opatření slouží vedle zpomalení pandemie právě k zabezpečení kapacit nemocnic.

Razance přenosu této přenositelné choroby z Číny do světa je opravdu překvapivá, problém teď má aktuálně New York a izolovaný Irán. Naopak v Číně a Jižní Koreji již proběhl vrchol podobně rychle jako u sezónní chřipky a dnes jsou tam čísla velice nízká. Ale i tam je třeba se stále mít na pozoru a testovat pacienty s klinickými příznaky a izolovat je.

Přesto znovu tvrdím, že smyslem opatření nemá být ochrana většinové populace. Ba právě naopak. Má to být ochrana ohrožené populace. Při původně deklarované přenositelnosti viru ($R_0 > 3$, kdy nakažený jedinec nakazí průměrně víc jak 3 další osoby) a vzhledem k popsanému velkému množství produkovaného viru během akutních stavů, musí zákonitě dojít k plošnému rozšíření viru. Vývoj je pozitivní, R_0 se nyní dostává pod 2, to znamená, že jeden infikovaný nakazí méně než dva další. Pozor, jiné infekce jsou mnohem více přenosné, u spalniček je $R_0 = 12$. Proto je plošné rozšíření SARS-CoV-2 jen otázkou času a jde jen o to, jak se síla a množství viru, se kterým se velká část z nás setká, rozloží v čase a dávce.

Počet mrtvých zatím kopíruje křivku záchytu pozitivních případů, a to není nic výjimečného. Naopak. Říká nám to, že virus nesílí. Hodnota smrtnosti klesá ke 4%, ale reálně bude již hluboko pod 1%, protože počet pozitivních je silně podhodnocený. To je běžné u každé virové infekce. Přece neotestujeme každého pacienta na všechny viry, že? Ani teď to neděláme. Dalším důvodem, proč jsou počty obětí COVID-19 spočívá v tom, že příčinná souvislost mezi SARS-CoV-2 infekcí a smrtí není průkazná.

Jedná se tedy o první případ infekčního onemocnění, kde sledujeme tohoto nepřítele v přímém přenosu a bojíme se ho. Hodně to vypovídá o nás samotných i o naší společnosti. Bohužel, jsme zatím získali mnohem méně dat o našem imunitním systému, který jediný nás skutečně může ochránit.

Způsob a výsledky detekce viru SARS-CoV-2

Za vědecké selhání považuji, že za více jak 3 měsíce od objevení viru nemáme téměř žádná vědecká data o detailech imunitní odpovědi proti SARS-CoV-2. Zatím jsou dostupná data z testů jediné pacientky z Wuchanu, které byly provedené v Austrálii. Vypadá to na klasickou odpověď proti respiračnímu viru, jako je například chřipka. Zároveň nám chybí plošná data z testování pacientů z Číny na protilátky, které tam prováděli. Tato část diagnostiky je opožděná ve srovnání s většinou přímou detekcí RNA viru, která probíhá masově i u nás. Bohužel se při zjištění virové RNA nevykazuje také množství viru (virová nálož) v testu, s důrazem na infekčnost vzorku, ani neutralizační funkce protilátek. Netestuje se ani celková protilátková odpověď v širší populaci. Prý na to není čas, ale právě tyto informace jsou podstatné pro určení naší schopnosti infekci odolat.

Celosvětově zveřejňované údaje o počtu SARS-CoV-2 pozitivních se vykazují jako kumulativní, souhrnné. To vypadá děsivě, ale je to pouze výsledek masivního testování rychle se šířícího viru, nic víc. Když si vypočítáme poměr pozitivních ke všem provedeným testům, už to tak

hrozivě nevypadá. A co je úplně nejdůležitější, tato čísla příliš nestoupají. Naopak.

Česko se posledních 13 dnů drží na úrovni 60-70 pozitivních testů / 1000 testů, a je pod celosvětovým průměrem (kolem 100 pozitivních / 1000 testů).

I tento poměr, který by celosvětově odpovídal 10% infikované populace, je podhodnocený, protože se zdaleka netestují všichni nakažení s mírným průběhem a testování se zpožďuje v mnoha zemích. Čína opět data neposkytuje nebo jen sporadicky.

Velkým nedostatkem takových analýz je nedostupnost informací o typu a počtu provedených testů a počtu skutečně nemocných COVID-19, nikoli pouze infikovaných virem SARS-CoV-2.

Jsou koronavirové infekce skutečně takovým nebezpečím?

Srovnejme si předchozí pandemie příbuznými viry SARS-CoV-1 (2002/2003) a MERS (2013/2014). Oba jsou to příbuzné beta-koronaviry, které měly ovšem nižší úroveň přenositelnosti a vyšší smrtnost. Tato čísla nemůžeme ani po letech přesně určit, protože neznáme správné číslo, kolik lidí bylo reálně infikovaných. To je v obou případech silně podhodnocené a výsledkem bývá hrozivá smrtnost, tedy podíl úmrtí z počtu nakažených. Pro SARS-CoV-1 je to 10%, pro MERS 34%. Obě infekce byly WHO označené za pandemie. Problém ovšem tkví v samotné definici pandemie, kterou WHO změnila, a která dnes zahrnuje vlastně téměř jakoukoli virózu, která obletí svět. A to je velká většina viróz. U zoonóz, tedy infekcí, které mohou přeskóčit ze zvířete na člověka, jsou to všechny. Zoonózy, kam patří i beta-koronavirové infekce, totiž nerespektují karanténu. Přenašeči některých koronavirů jsou i ptáci. Jsem zvědavý, jak bude v blízké budoucnosti WHO reagovat svými vyhláškami.

Data, které dnes máme k dispozici, hovoří o tom, že v oblastech, kde byl SARS nebo MERS aktivní, jsou dnes desítky procent lidí, kteří s ním přišli

do styku. Ve výsledku jsou to miliony, spíše desítky až stovky milionů lidí. Připomínám, že v oficiálních statistikách byly evidované jen tisíce případů. Dalším rezervoárem viru jsou zvířata. Velbloudi na Blízkém východě jsou ze 60% infikovaní virem MERS – zatím tím nejvíce smrtícím beta-koronavirem.

Při pohledu zpět je situace taková, že tyto dva pandemické kmeny beta-koronavirů způsobily smrt několika tisícům lidí po celém světě a pak postupně zmizely nebo dále mutují. Změnily svůj kabát. Bez takto drastických karanténních opatření. Je třeba přiznat, že rychlost přenosu SARS-CoV-2 je vyšší než v předchozích případech a biologie tohoto mutanta není ještě plně odkrytá. Zatím přesně nevíme, v čem se konkrétně liší klinické projevy od předchozích koronavirů nebo od viru chřipky na úrovni molekulárních a buněčných procesů, a to hlavně vzhledem k trvalému plicnímu poškození. Co způsobuje ztrátu chuti u mladých lidí? Bude ještě víc překvapení?

Bohužel ani u těchto infekcí, ale ani u chřipky nemáme přesná data o celkové promořenosti populace daným mutantním virem. Existuje jen velice málo studií, které zpětně analyzují, co se tehdy vlastně stalo. Většina z nich se zaměřuje na virus samotný, detekci jeho genetické informace – nukleové kyseliny – a mutací v ní. Mnohem méně studií zajímá odpověď našeho imunitního systému. A to je zásadní, protože onemocnění je právě výsledkem nerovnováhy mezi virem a imunitní reakcí vedené proti němu, jak vysvětlím dále.

Jaký je rozměr infekčních hrozeb a pravděpodobnost, že na ně dnes zemřeme?

Žijeme v relativně bezpečném světě, ale ne každý má to štěstí, že jeho imunitní systém funguje tak, jak má. Může to být způsobené genetickou výbavou, ale v naprosté většině případů je příčina jinde. Často je to obezita nebo stáří. To jsou také hlavní predispozice možných obětí viru SARS-CoV-2.

Pojďme se zde bavit o číslech, která se vám budu snažit objasnit z pohledu imunologa. Začnu pár příklady infekčních a neinfekčních chorob. Bacily moru jsou tu s námi na planetě stále přítomné a smrtnost moru je více jak 30%. Virus HIV byl zákeřný v tom, že napadl přímo buňky imunitního systému, a to je opravdu problém. Dodnes nemáme funkční vakcínu – 1,7 milionu ročně onemocní a 0,8 milionu zemře. Bacily tuberkulózy v sobě dnes nosí čtvrtina lidí na světě – 10 milionů ročně onemocní akutní tuberkulózou a 1,5 milionu zemře, a my přestáváme očkovat. Prvoci malárie infikují 230 milionů a zemře na ně 0,4 milionu lidí ročně. Vakcína stále není. Mohl bych pokračovat dále. To jsou skutečné celosvětové infekční hrozby. Přesto, když si dnes srovnáme riziko smrti v důsledku infekčních nemocí se stavem před 100 lety nebo i před 50 lety, je minimální. Naopak, na vzestupu jsou různé choroby související s věkem, protože naše populace celosvětově stárne. Přestali jsme prostě být zvyklí na zprávy o infekčních hrozbách.

Pro srovnání – na nepřenositelné choroby dnes ročně umírá 41 milionů lidí, což tvoří celých 71% ze všech úmrtí. A právě většina z těchto chorob je pravou příčinou smrti na infekci SARS-CoV-2, tedy onemocnění COVID-19. Je to obezita, ateroskleróza, nádory a respirační choroby. To vše jsou vlastně chronické zánětlivé stavy. I u seniorů nad 70 let je COVID-19 smrtící hlavně v těchto případech.

Proto jsou statistiky velice ovlivněné těmito takzvanými komorbiditami. I proto je dnes velice těžké rozklíčovat pravou příčinu smrti. Stejně je to u jiných virových onemocnění, počínaje chřipkou. Navíc ve většině případů dochází ke koinfekcím více viry najednou a také některými druhy bakterií, které bývají mnohem více smrtící. Provedeme-li test pouze na SARS-CoV-2, ale ne na virus chřipky, ne na bakterie, nemůžeme je logicky vyloučit jako příčinu smrti.

Dovolte mi krátkou exkurzi do našeho těla. Lidské tělo obsahuje biliony jaderných buněk, a z nich tvoří imunitní buňky celou polovinu. Zároveň každý z nás ve svém těle trvale hostí desítky bilionů bakterií (celkem 0,2 kg), a to až 150 tisíc druhů. Dohromady obsahují stokrát více genů, než

máme svých vlastních genů. Vyznejte se v tom, řeknete. Jsme lidé nebo bakterie? No, vlastně je potřebujeme. Bez bakterií by nedošlo ke zdárnému vývoji našeho těla, a ani dospělé tělo by nefungovalo správně. Je to symbióza, a s viry je to v podstatě to samé. Imunitní systém zůstává v klidu.

Tiká v našich tělech časovaná bomba?

Potenciál virů a bakterií je naprosto šokující. Představte si, že se jedna jediná bakterie (o objemu 0,1 krychlového mikrometru) může rozmnožit tak, že její potomstvo za necelé dva dny vyplní celou naši planetu Zemi. Nevěříte? Spočítejte si to. U virů je to ještě rychlejší proces. Pochopitelně se tomu tak nestane. Jsou omezované ve svém růstu nejen zdroji, ale hlavně naším imunitním systémem.

Jak ale vidíte, mají neuvěřitelný potenciál, a to i potenciál se měnit, mutovat v čase. Také virus SARS-CoV-2 již během své cesty výrazně zmutoval. Tím se mění i jeho nebezpečnost, a ta většinou časem klesá. Takový postupný přenos z člověka na člověka a případně i na zvířata a zpět postupně virus oslabuje a vyředuje až do té doby, než opět dojde k větší změně, která se právě stala ve Wuchanu. A právě takový oslabený virus je ideální pro promoření celé populace. Je to vlastně takové přírodní očkování, kterých každý z nás během svého života prodělal nespočet. Tím se náš imunitní systém neustále učí.

Jak vypadá běžný průběh koronavirové infekce a odpověď imunitního systému?

Co se stane, když do našeho těla vstoupí nový virus v novém kabátě, které naše tělo vidí poprvé, například SARS-CoV-2? Máme schopnost rozpoznat to nebezpečí, poškození tkání a stav alarmu v našem těle? Ano, náš imunitní systém je velice schopným hasičem, který čeká na to, až někde v těle vzplane požár jako následek infekce – zánět. Pak nastupují jednotlivé fáze obrany. Je jich více a jsou přesně sehrané. Od minut a hodin po vzplanutí, kdy je tělo buněčným bojištěm a vzniká akutní zánět, přes dny, kdy se uklidní počáteční zánětlivá odpověď a nastaví velice přesná odpověď na konkrétní mutaci viru, až po týdny, kdy se vytvářejí

neutralizační protilátky, které nás potom dokážou ochránit po dlouhou dobu. Celou tu dobu musí být v těle udržena rovnováha.

To znamená, že není vždy lepší, když tento obranný systém funguje rychleji a účinněji. Dnes víme, že velká část život ohrožujících stavů je způsobená právě přehnanou imunitní odpovědí. Odpověď proti respiračním virům je toho příkladem. Je tomu tak u chřipky a také u koronavirů. Kdyby tedy měla fungovat vakcína, musela by se imunitní odpověď citlivě tlumit.

Když se imunitní odpověď přežene a nedokáže utlumit zánět v plicní tkáni, je výsledkem nevratné poškození – fibróza. To je také hlavní příčinou smrti na COVID-19. Klíčem pro léčbu COVID-19 je zvládnutí aktivního zánětlivého stavu, který nesmí přejít do chronického zánětu a fibrózy. Proto se začíná používat přesně načasovaná imunosupresivní léčba. Je to nový trend nejen u respiračních chorob. Jde to proti logice, kterou jsme se učili před 20 lety, ale právě utlumení a zpomalení imunitní odpovědi, a tím i poškození našeho těla, je nepochybně tou správnou cestou i v případě COVID-19.

Vakcíny a léčiva

Kdo dočetl až sem, dostane bonus – informace o vývoji vakcín a nových léčiv jsou myslím i v případě COVID-19 předčasné. V době, kdy by po dlouhém testování přišly na trh, tu už žádný případ COVID-19 nebude, a populace bude „proočkováná“ přírodní infekcí. Léčiva, která dnes máme k dispozici pro jiné choroby – od jiných antivirotik, přes antimalarika až po protinádorová chemoterapeutika – můžou být ovšem nasazena ihned. A také jsou nasazovaná. Jedná se o takzvaný „repurposing“, tedy použití již schválené látky k jinému účelu. Jen musí být vhodně kombinovaná individuálně podle stavu každého pacienta. To se klinika musí do budoucna naučit.

Co je ovšem velice nadějný způsob ochrany proti všem infekčním chorobám, je takzvaná pasivní imunizace. Moc se to nezmiňuje, ale tyto super-protilátky jsou skutečnou nadějí. Z krve vyléčených jedinců velice rychle dokážeme připravit univerzální lidské neutralizační protilátky proti neměnným částem povrchu viru. Jedna dávka nám poskytne ochranu na 1

měsíc. Takové protilátky jsou již známé pro více virů – chřipka, vzteklna, HIV, dengue, Zika, Ebola a další. Jejich použití je otázkou času, ostatně dnes už máme dva tucty těchto super-protilátek v klinických testech fáze I až III, a lze očekávat jejich reálné použití během následujících několika let.