

Podkladový materiál pre vládu SR k predĺženiu núdzového stavu

Učené pre	Vláda SR
Dátum	2/2/2021

Hlavný súhrn

- Kritická epidemiologická situácia (v priemere približne 5000 potvrdených prípadov denne, 3653 hospitalizovaných, 316 ventilovaných pacientov, 103 úmrtí denne)
- Kmeň B117 je infekčnejší (48-75%) a smrteľnejší (1.35x – 1.91x) ako predošlé varianty SARS-CoV-2.
- Reprodukčné číslo daného kmeňa je príliš vysoké (0.4 – 0.7 bodov navyše) pre bežnú kontrolu nefarmaceutickými intervenčnými prostriedkami, ktoré zaberajú iba s marginálnym efektom.
- Predĺženie zákazu vychádzania je momentálne kľúčové. Akékoľvek zvýšenie kontaktov medzi domácnosťami bude mať za následok rýchlu eskaláciu epidemickej situácie.
- Súčasne je nevyhnutné vytvoriť národný program na sekvenáciu vzoriek a diferenciálnu diagnostiku vzoriek za účelom poznania geografickej reprezentácie a dynamiky šírenia kmeňa B117.

Závažná epidemiologická situácia

Pretrvávajúca kritická epidemiologická situácia v súvislosti s SARS-CoV-2 na Slovensku, ktorá sa manifestuje rekordnými počtami hospitalizovaných pacientov a kapacitné ťažkosti zdravotníctva. Negatívne na vývoj na Slovensku môže aktuálne, a obzvlášť v budúcnosti vplývať rozšírenie prevalence nového SARS-CoV-2 variantu B.1.1.7 či iných variant. Prítomnosť tohto a iných variant bol už potvrdený skúmaním SAV ako aj ÚVZ.

Napriek opatreniam prijatým 1.1.2021 a náznakoch zlepšenia situácie v určitom poklese prípadov pokračuje nepriaznivý rast počtu hospitalizovaných pacientov, za ostatných 7 dní počet pacientov vzrástol o 175 na aktuálne hospitalizovaných 3653 osôb (COVID-19 pozitívnych, alebo suspektných). Vzrástol aj počet ventilovaných pacientov na 316. Táto záťaž zdravotníctva sa nebezpečne blíži bodu v ktorom bude potreba radikálnych riešení ako napríklad žiadosť do okolitých krajín na hospitalizáciu Slovenských pacientov.

Pokračuje aj nárast úmrtí na, resp. s covid. Celkovo eviduje ÚDZS 5755 úmrtí na prípadné s covid infekciou (4711 s primárnou príčinou smrti covid, 1044 úmrtí s covid). V týchto dňoch tak priemerne zomiera 103 pacientov denne.

Okrem závažnej situácie navyše je dokázaná prítomnosť infekčnejšieho variantu SARS-CoV-2 variant B117. Prítomnosť tohto variantu podčiarkuje závažnosť situácie ako vysvetľuje ďalej.

Základné vlastnosti variantu B117

Smrtnosť

Navzájom nezávislé štúdie potvrdzujú vyššiu smrtnosť kmeňa B117 v porovnaní s ostatnými variantmi:

- Londýnska Škola Hygieny a Tropickej Medicíny reportuje *relative hazard of death* na úrovni **1.35x väčšej** ako predošlé kmene (95%CI: 1.08 – 1.68) [1]. V štúdií bola použitá veľká vzorka – 2 583 úmrtí (z nich 384 na kmeň B117) z 1.2 milióna infekcií. Súčasne štúdia reportuje, že relatívne navýšenie rizika je rovnomerné naprieč všetkými vekovými skupinami.
- Imperial College v Londýne reportuje *case fatality ratio* na úrovni **1.36x väčšej** ako predošlé kmene (95%CI: 1.18 – 1.56) [2]. Táto štúdia tiež potvrdzuje rovnomerné navýšenie rizika naprieč všetkými vekovými skupinami.
- Univerzita v Exeteri reportuje *mortality hazard ratio* na úrovni **1.91x väčšej** ako predošlé kmene (95%CI: 1.35 – 2.71) [3];
- Public Health England (britský úrad verejného zdravotníctva) reportuje *death risk ratio* na úrovni **1.65x väčšej** ako predošlé kmene (95%CI: 1.21 – 2.25) [3].

Infekčnosť

Výrazne vyššia infekčnosť je tiež reportovaná:

- Londýnska Škola Hygieny a Tropickej Medicíny reportuje infekčnosť **vyššiu o 56%** (95%CI: 50-74%) [4];
- Recenzovaná štúdia publikovaná v Eurosurveillance reportuje infekčnosť **vyššiu o 75%** (95%CI: 70-80%) [5];
- Pre-print kolaborovanej britskej štúdie (Imperial College, PHE, Edinburgh, Birmingham, Wellcome) reportuje infekčnosť **vyššiu o 74%** (95%CI: 56-95%) [6];
- Public Health England reportuje reprodukčné číslo R_t **vyššie o 48%** (95%CI: 27-74%) [7]. V praxi to znamená, že oblasť s reprodukčným číslom R_t 0.8 bez variantu B117 by mala R_t 1.19 (95%CI: 1.04 – 1.35), keby tam bol prítomný iba variant B117.

Genetika

Kmeň B117 je definovaný 17-timi mutáciami (14 nesynonymných, 3 delécie), z ktorých 8 je lokalizovaných na spike-ovom proteíne. Minimálne 3 mutácie sú biologicky významné. Mutácia N501Y, ktorá hrá významnú úlohu na prichytení sa na ľudský receptor ACE2 [8, 9]. Mutácia P681H sa nachádza v regióne, ktorý je dôležitý pre infekčnosť a transmisiu [10, 11]. Delícia na pozícií 69/70 je spojená so zvýšenou virálnou infekčnosťou in vitro [12, 13]. Tieto zmeny však nemajú vplyv na účinnosť vakcíny. Pfizer aj Astra Zeneca potvrdili, že ich očkovacie látky vyvolajú dostatočnú imunitnú odpoveď aj na ochranu pred kmeňom B117.

Kontrola šírenia

Z dát britského úradu verejného zdravotníctva (PHE) vyplýva, že kontrola kmeňa B117 je extrémne náročná v rámci repertoáru nefarmaceutických intervenčných metód. Reprodukčné číslo daného kmeňa nekleslo pod hodnotu 1 ani počas tamojšieho, novembrového lockdown-u, ktorý je porovnateľný so slovenskými opatreniami prijatými 31. decembra 2020. Prevalencia kmeňa sa vtedy v Spojenom Kráľovstve skoro stonásobila, kým u ostatných kmeňov klesla o tretinu [6]. V Írsku, relatívny počet vzoriek indikujúcich prítomnosť kmeňa (merané ako absencia S génu) narástol z 16.3% na 46.3% v priebehu dvoch týždňov [14].

Vo svetle týchto dát akékoľvek uvoľnenie opatrení nesie so sebou riziko okamžitej eskalácie epidemickej situácie do bezprecedentných rozmerov. Minimalizácia kontaktov

v populácií (zákaz vychádzania, zákaz stretávania sa medzi domácnosťami, v prípade možnosti práca z domu, etc) hrá kľúčovú úlohu pri kontrole šírenia.

Zatvorenie hraníc za účelom ochrany pred novými importmi kmeňa B117 je riešenie ku ktorému sa uchylujú viaceré štáty. Napríklad, Spojené Kráľovstvo vyžaduje povinnú 14-dennú štátnu karanténu (v designovaných hotelových zariadeniach) pri vstupe do krajiny. Portugalsko výrazne obmedzilo medzinárodné cestovanie na obdobie dvoch týždňov. Rakúsko a Nemecko vyžadujú negatívny PCR test pred vstupom do krajiny a súčasne legitímny dôvod na vstup / pobyt.

Národný sekvenačný program

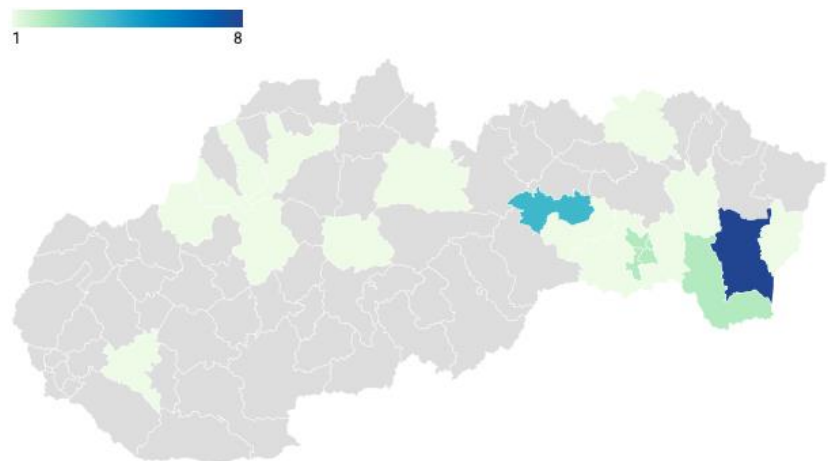
Slovensko prakticky vôbec nesekvenuje svoje pozitívne vzorky vďaka čomu sa na naše územie dostali v októbri a novembri kmene z Čiech, ktoré už obsahovali deléciu 69/70. Svetovým lídrom je momentálne Veľká Británia, ktorá sekvenuje 10% svojich vzoriek. Finančná podpora pre národný sekvenačný program je nevyhnutná ak sa má v budúcnosti zabrániť importu nových kmeňov na naše územie.

Geografické zastúpenie variantu B117 v Slovenskej Republike

Analýza pozitívnych vzoriek u ľudí, ktorí sa vrátili zo Spojeného Kráľovstva po 20-tom Decembri 2020.

Úrad Verejného Zdravotníctva SR uchovával vo svojich laboratóriách pozitívne vzorky všetkých ľudí, ktorí sa vrátili na Slovensko zo Spojeného Kráľovstva po 20-tom decembri 2020. Vzorky boli nasledovne analyzované metódou RT-PCR dňa 1. februára 2021 a 26% týchto vzoriek bolo pozitívnych na variant B117.

Obraz 1: Geografická reprezentácia vzoriek pozitívnych na kmeň B117 u ľudí, ktorí sa vrátili zo Spojeného Kráľovstva po 20. decembri 2020.

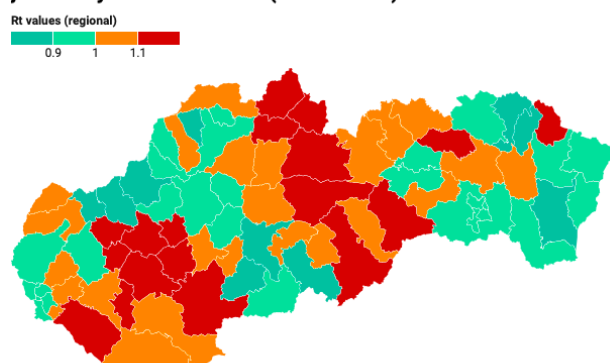


Analýza Inštitútu Zdravotných Analýz o miestach s pravdepodobným výskytom variantu B117

Pomocou matematického modelu EpiNow2 [15, 16] sme vypočítali hodnoty reprodukčného čísla pre všetky okresy Slovenska ku 14-tému a 20-tému januáru 2021. Po dvoch respektíve troch týždňoch relatívne prísnych proti-epidemických opatrení, ktoré zahŕňajú zákaz vychádzania a stretávania sa medzi domácnosťami, sme očakávali výrazný pokles hodnôt R_t naprieč regiónmi Slovenska. Identifikovali sme 18, respektíve 6 okresov s výrazne vysokou hodnotou $R_t > 1.10$, čo je atypické pre bežné kmene SARS-CoV-2 a sú teda dobrým indikátorom pre pravdepodobný výskyt nového kmeňa B117.

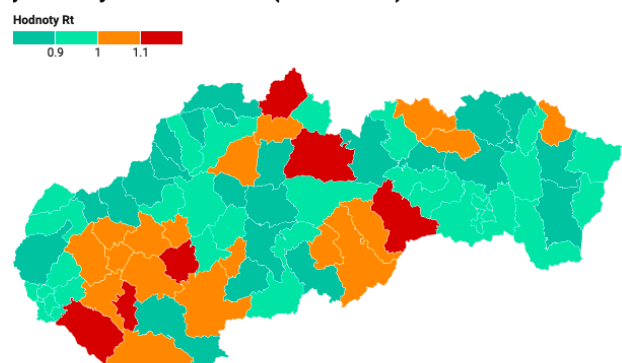
Obraz 2: Geografická vizualizácia hodnôt reprodukčného čísla v okresoch SR ku dňu 14. januára 2021 (panel A) a 20. januára 2021 (panel B).

Geografická vizualizácia hodnôt reprodukčného čísla v jednotlivých okresoch SR (14.01.2021)



Map data: ZBGIS® • Get the data • Created with Datawrapper

Geografická vizualizácia hodnôt reprodukčného čísla v jednotlivých okresoch SR (20.01.2021)



Map: EpiNow2 • Source: IZA • MZ SR • Map data: ZBGIS® • Get the data • Created with Datawrapper

Dôvody na predĺženie mimoriadneho stavu

Vláde SR predkladáme tento dokument a žiadame o predĺženie núdzového stavu z nasledovných dôvodov:

- K variantu B117 treba pristupovať ako k novej epidémii. Epidemiologické vlastnosti (smrtnosť, infekčnosť, reprodukčné číslo) sú materiálne odlišné od predošlých kmeňov.
- Bežné nefarmaceutické intervenčné prostriedky majú limitovaný efekt. Reprodukčné číslo u nového kmeňa je materiálne vyššie, v dôsledku čoho vidíme, že reštriktívne opatrenia zaberajú neskôr a pomalšie.
- Epidemická situácia sa dokáže veľmi rýchlo eskalovať. Akékoľvek uvoľnenie opatrení dokáže v priebehu jedného týždňa eliminovať úspechy, ktoré boli ťažko dosiahnuté januárovými obmedzeniami.

Záverom, nepredĺženie núdzového stavu bude mať za následok veľmi rýchlu eskaláciu epidemickej situácie, ktorú bude prakticky nemožné ďalej manažovať.

Použitá literatúra

- [1] Davies N, Diaz-Ordaz K, Keogh R. 2021. Relative fatality hazard in Pillar 2 tested individuals with VOC. LSHTM, (nepublikované).
- [2] Ferguson N. 2021. Non-parametric analysis of fatal outcomes associated with B.1.1.7. Imperial College London, (nepublikované).
- [3] NERVTAG podkladový materiál ku kmeňu B.1.1.7:
<https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b117>
- [4] Nicholas G. Davies, Sam Abbott, Sebastian Funk et al., Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England, LSHTM pre-print, https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/uk-novel-variant/2020_12_23_Transmissibility_and_severity_of_VOC_202012_01_in_England.pdf
- [5] Kathy Leung et al., Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020, Eurosurveillance, 2021, <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/26/1/eurosurv-26-1-3.pdf?expires=1612132852&id=id&accname=guest&checksum=736D5D55DA69367F93C3255D1AAF095A>
- [6] Erik Volz, Neil M Ferguson et al., Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data, medRxiv pre-print, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.30.20249034v2.full.pdf>
- [7] New evidence on VUI-202012/01 and review of the public health risk assessment, PHE internal document:
<https://khub.net/documents/135939561/338928724/New+SARS-COV-2+variant+-+information+and+risk+assessment.pdf/b56d4591-0466-1a18-28dc-010e0fdeef53?t=1608569319930>
- [8] H. Gu et al., Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. Science. 369, 1603–1607 (2020).
- [9] Tyler N. Starr et al., Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding, Cell., 182, 1295–1310.e20 (2020). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420310035>
- [10] M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Pöhlmann, A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells, Molecular Cell, 78, 779–784 (2020):
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276520302641>
- [11] T. P. Peacock et al., The furin cleavage site of SARS-CoV-2 spike protein is a key determinant for transmission due to enhanced replication in airway cells, bioRxiv pre-print: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.30.318311v1>

[12] S. A. Kemp et al., Neutralising antibodies drive Spike mediated SARS-CoV-2 evasion, medRxiv pre-print,,
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.05.20241927v1>

[13] S. Kemp et al., Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 Spike deletion Δ H69/V70. Cold Spring Harbor Laboratory (2020), bioRxiv pre-print:
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.14.422555v2>

[14] NPHET COVID Update 21 January 2021, <https://www.gov.ie/en/press-release/2fc81-statement-from-the-national-public-health-emergency-team-thursday-21-january/>

[15] S. Abbott, K. Sherratt, S. Flasche, A. J. Kucharski, S. Funk et al., Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. Wellcome Open Res. 5 , 112 (2020).

[16] epiforecasts/EpiNow2 (epiforecasts, 2020;
<https://github.com/epiforecasts/EpiNow2>).