

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ

SARS-COV-2 / COVID-19

Συγγραφείς:

Βέκιος Διονύσιος
Γκίκα Θάλεια
Κραβαριώτη Διονυσία
Λύρας Γεώργιος
Μαλιφατούρατζης Αλέξιος
Μπάκος Ιάσων - Γεώργιος
Μπιτζίκι Σοφία
Νικολή Κατερίνα
Παλαιολόγου Ευαγγελία
Σιδηροπούλου Ράνια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ :

1. Βιολογία του ιού SARS-CoV-2	σελ.2
2. Παθογένεια.....	σελ.7
3. Διάγνωση.....	σελ.11
4. Σύγκριση με άλλες νόσους.....	σελ.19
5. Θεραπεία.....	σελ.25
6. Ομάδες κινδύνου και επιδημιολογικά.....	σελ.32
7. Οδηγίες για επαγγελματίες υγείας.....	σελ.38
8. Γλωσσάρι.....	σελ.43

1. Βιολογία του ιού SARS-CoV-2

Γενικά

Οι κορωνοϊοί είναι μια υπο-οικογένεια RNA ιών, της οικογένειας Coronaviridae, ευρέως διαδεδομένοι τόσο στα θηλαστικά όσο και στα πτηνά, που προκαλούν αναπνευστικές, εντερικές και πιο σπάνια νευρολογικές και ηπατικές διαταραχές. Προκαλούν λοιμώξεις με μετάδοση μέσω της κοπρανοστοματικής ή/και της αναπνευστικής οδού. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τους είναι πως τα RNA τους είναι από τα μεγαλύτερα RNAs που μπορούν να βρεθούν σε ιούς και επιστρατεύουν ένα σύνολο πολύπλοκων διαδικασιών για τον πολλαπλασιασμό τους ^[1].

Το σχήμα των virions τους είναι μια ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ σφαιρικού και βακιλόμορφου και φέρουν στην επιφάνεια τους βακιλόμορφα μόρια, που συχνά διπλώνονται σε ημισελήνους. Η εικόνα αυτή των ημισελήνων στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο προσομοιάζει στην εικόνα αστρικού στέμματος, γεγονός που οδήγησε και στην ονομασία του ιού ^[1,2].

Οι κορωνοϊοί ταξινομούνται με βάση ιδιαιτερότητες στο γονιδίωμα τους σε Alpha, Beta (προέρχονται από θηλαστικά- κυρίως νυχτερίδες και τρωκτικά), Gamma και Delta (κυρίως από πτηνά). Αυτές χωρίζονται σε περεταίρω υποκατηγορίες, από τις οποίες μόνο επτά είναι ικανές να μεταδοθούν στον άνθρωπο και να του προκαλέσουν κάποια παθολογία ^[2,3].

Συγκεκριμένα : Οι HCoV-OC43, HCoV-HKU1 (betaCoVs της A υποκατηγορίας), HCoV-229E και HCoV-NL63 (alphaCoVs) προκαλούν ήπια συμπτώματα τύπου κοινού κρυολογήματος και αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού σε ανοσοεπαρκείς, ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού ^[2-4].

Οι SARS-CoV, SARS-CoV-2 και MERS-CoV (betaCoVs της B και C υποκατηγορίας αντίστοιχα) προκαλούν συμπτώματα που ποικίλουν σε σοβαρότητα και μπορεί να αφορούν το αναπνευστικό ή και άλλα συστήματα. Ιδιαίτερα για τους SARS-CoV και MERS-CoV-2 η θνητότητα έφτανε έως το 10% και το 35% αντίστοιχα, ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου ^[2-4].

SARS-CoV-2

Ο ιός SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια των Coronaviridae, στην υποοικογένεια των κορωνοϊών και συγκεκριμένα στο B lineage των βήτα-κορωνοϊών. Στην υποοικογένεια αυτή ανήκει και ο ιός SARS-CoV (82% γενετική ομοιότητα) που ευθύνεται για την πανδημία του 2002-2003. Ξεριστές αυτού του ιού αποτελούν οι νυχτερίδες του γένους *Rhinolophus*, από τις οποίες μπορεί να μεταδοθεί στον άνθρωπο. Οι νυχτερίδες αυτές φαίνεται να αποτελούν το κύριο reservoir τόσο του SARS-CoV, όσο και του SARS-CoV-2 ^[4,5].

Είναι ένας RNA ιός στο γονιδίωμα του οποίου υπάρχουν 15 γονίδια. Τα κυριότερα γονίδια κωδικοποιούν τη νουκλεοκαψιδική πρωτεΐνη (N), τη spike πρωτεΐνη (S) τη μικρή πρωτεΐνη SM και τη γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης (M) με τη συμπληρωματική γλυκοπρωτεΐνη (HE) ^[5].

Οι πρωτεΐνες S και N φαίνεται να είναι κομβικής σημασίας στην προσπάθεια για τη δημιουργία εμβολίου ενάντια στον ιό, αφού οι αντίστοιχες πρωτεΐνες του SARS-CoV1 ήταν γνωστό ότι οδηγούσαν σε ισχυρή ανοσολογική απόκριση με μεγάλη χρονική διάρκεια ^[6].

Με ποιον τρόπο εισάγεται ο ιός στα κύτταρα του οργανισμού;

Κατά τη μόλυνση με τον ιό η πρωτεΐνη S του ιού διμερίζεται σε S1 και S2. Το S1 περιέχει το τμήμα του ιού που συνδέεται με υποδοχέα (receptor binding domain, RBD). Το τμήμα αυτό έχει τη δυνατότητα σύνδεσης με τον τομέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης που έχει ενεργότητα πεπτιδάσης. Το τμήμα S2 έχει τη δυνατότητα σύνδεσης με την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου του ξενιστή. Ταυτόχρονα με τη σύνδεση του S1 με το MEA, το S2 εκθέτει μία από τις θέσεις διάσπασής του και υφίσταται πρωτεόλυση από τις πρωτεάσες του ξενιστή. Η τελευταία διαδικασία είναι κομβικής σημασίας για να υπάρξει μόλυνση από τον ιό.

Ιδιαιτερότητες του SARS-CoV-2.

Ο SARS-CoV-2 εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία προς το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης 2 (MEA2), το οποίο χρησιμοποιεί ως υποδοχέα, για να συνδεθεί και να εισβάλει στα κύτταρα. Το τμήμα ενός ιού που προσδένεται σε έναν υποδοχέα (receptor-binding domain/RBD) καθορίζει τόσο το εύρος των ξενιστών, όσο και το είδος των υποδοχέων που μπορεί να προσδεθεί, ενώ αποτελεί από τα πιο μεταβλητά-επιρρεπή σε μεταλλάξεις τμήματα του ιού. Στον SARS-CoV-2 έχουν βρεθεί 6 τέτοια τμήματα που προσδένονται με τον υποδοχέα, τα οποία εντοπίζονται στην πρωτεΐνη S ^[8-12]. Αν και εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία ως προς τους υποδοχείς/μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης 2, αναλύσεις έχουν δείξει πως δεν είναι ιδανική και πως είναι χειρότερη από τη βέλτιστη ευαισθησία που εμφανίζουν αντίστοιχα RBDs του SARS-CoV. Αυτό είναι ένα γεγονός που συνάδει με τη δράση της φυσικής επιλογής και όχι του ανθρώπινου παράγοντα για την προέλευση του ιού ^[8,12].

Η δεύτερη ιδιαιτερότητα αφορά στη θέση διάσπασης πολυβασικής φουρίνης και στις O-συνδεδεμένες γλυκάνες. Πιο συγκεκριμένα η περιοχή ανάμεσα στα 2 τμήματα S1 και S2 (τις 2 μονάδες που σχηματίζουν την πρωτεΐνη S) είναι μια πολυβασική θέση διάσπασης-RRAR (polybasic cleavage site) ^[9,12]. Στην περιοχή αυτή προσδένεται μια προλίνη (proline), η οποία στρέφει το μόριο και προδιαθέτει στην πρόσδεση O-συνδεδεμένων γλυκανών (O-linked glycans) στις θέσεις S673, T678 και S686 που **αγκαλιάζουν (flank)** τη θέση διάσπασης ^[13]. Αυτό είναι κάτι που παρατηρείται μόνο στον SARS-CoV-2 και όχι στα άλλα μέλη της υποοικογένειας που ανήκει (lineage B) αλλά στο lineage A. Ωστόσο, αυτή του η ιδιαιτερότητα δεν έχει ακόμα συνδεθεί με κάποια λειτουργία του ιού σε ζωικά μοντέλα και αποτελεί αντικείμενο που χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ^[12,14].

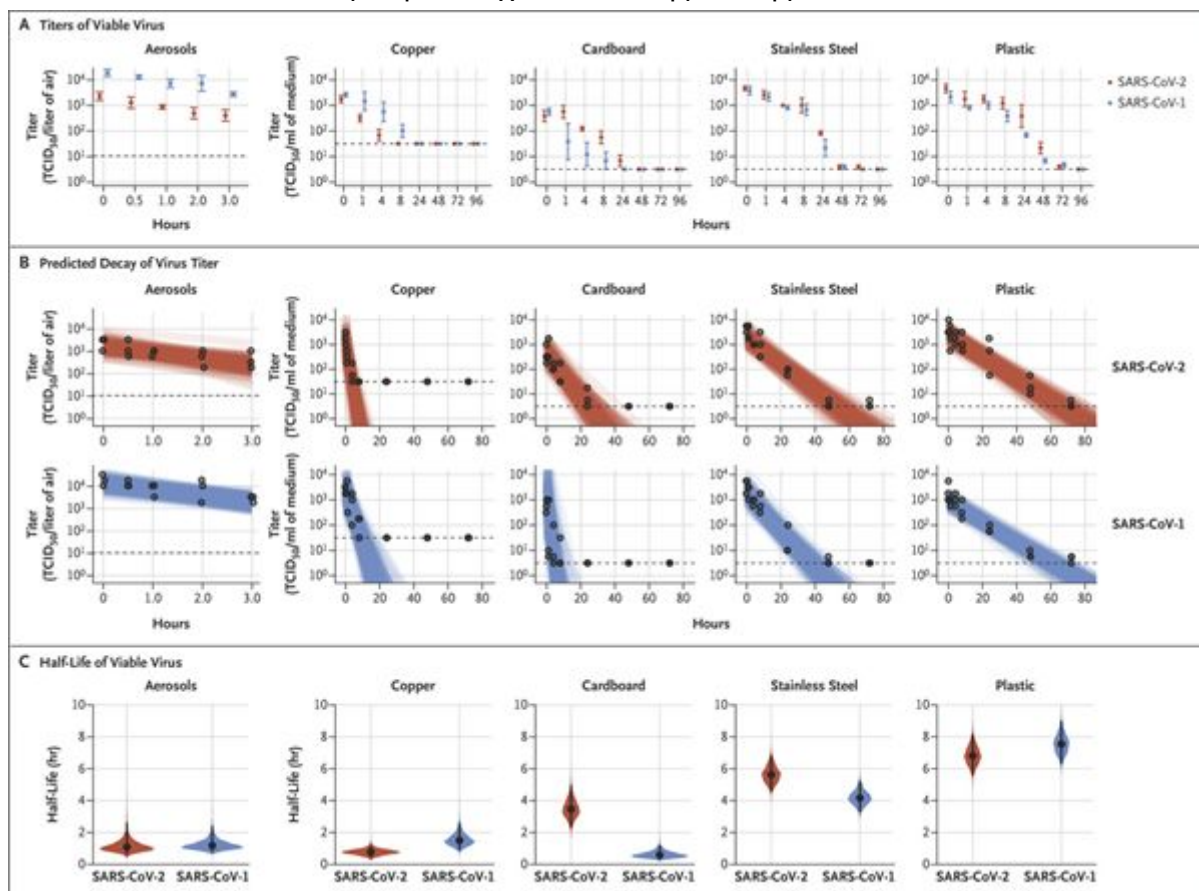
Προέλευση του SARS-CoV-2

Υπάρχουν 3 κύριες θεωρίες όσον αφορά στην προέλευση του. Πιο συγκεκριμένα:

- Να έδρασε η φυσική επιλογή στον ιό όταν ξενιστές ήταν τα ζώα και έπειτα να μεταδόθηκε στον άνθρωπο. Ο ιός αυτός εμφανίζει μεγάλη ομοιότητα με άλλους ιούς της οικογένειας των κορωνοϊών, όπως με τον SARS-CoV (SARS-CoV-like) και εκεί στηρίζεται η θεωρία αυτή, καθώς ο ιός RaTG13 που απομονώθηκε από νυχτερίδες *Rhinolophus* εμφάνισε 96% γενετική ομοιότητα με τον SARS-CoV-2, με τη διαφορά να εντοπίζεται στην RBD περιοχή ^[5,8]. Αντίστοιχη ομοιότητα εμφάνισε και ο κορωνοϊός που απομονώθηκε από *Manis javanica* ο οποίος μάλιστα είχε ταύτιση και στα 6 πιθανά RBDs ^[14]. Η μόνη βασική διαφορά και στις 2 περιπτώσεις έγκειται στο ότι και οι 2 προαναφερθέντες ιοί δεν έχουν πολυβασικές θέσεις διάσπασης ^[12,16]. Είναι κάτι όμως που μπορεί να αποκτηθεί μέσω μετάλλαξης ή να υπάρχει ήδη σε κάποιο σχετικό ιό που δεν έχει βρεθεί ακόμα.
- Η φυσική επιλογή να έδρασε στον ιό όσο αυτός βρισκόταν σε μολυσμένους ανθρώπους. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι ο ιός μεταδόθηκε από κάποιο ζώο στον άνθρωπο και έπειτα από άνθρωπο σε άνθρωπο χωρίς να γίνει αντιληπτός μέχρι να αποκτήσει το σύνολο των μεταλλάξεων, που αναφέρθηκαν πιο πάνω, και να έχει έτσι τις προδιαγραφές για να προκαλέσει μία πανδημία ^[15,17]. Ανάλυση του γενετικού υλικού του SARS-CoV-2 έχει δείξει πως όλες οι μορφές προέρχονται από τον ίδιο πρόγονο. Η επιδημία στην Κίνα ξεκίνησε με τα πρώτα κρούσματα να είναι Νοέμβριο με Δεκέμβριο του 2019. Επομένως, σε εκείνο το διάστημα αλλά και τους προηγούμενους μήνες κάποιος ιός, όπως για παράδειγμα ο ιός που βρέθηκε στο *Manis javanica* (Sunda Pangolin), άρχισε να μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο και σταδιακά απέκτησε το σύνολο των μεταλλάξεων που απαιτούνται (δηλαδή των πολυβασικών θέσεων διάσπασης), ώστε να πάρει την μορφή του SARS-CoV-2 ^[12].
- Η φυσική επιλογή να έδρασε σε ιό που χρησιμοποιούνταν σε εργαστήρια. Πιο συγκεκριμένα στον κόσμο υπάρχουν διάφορα εργαστήρια επιπέδου βιοασφάλειας 2 (biosafety level 2), στα οποία πραγματοποιείται επιστημονική βασική έρευνα και χρησιμοποιούνται κορωνοϊοί SARS-CoV-like σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων^[4]. Αναφέρονται περιστατικά όπου τέτοιοι ιοί διέφυγαν από το εργαστήριο ^[20]. Σε μια αντίστοιχη περίπτωση θα μπορούσε να αποκτήσει τις απαραίτητες μεταλλάξεις και έπειτα να διαφύγει. Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποιος ιός καταγεγραμμένος ο οποίος να έχει ικανοποιητική γενετική ομοιότητα. Η εκδοχή αυτή φαίνεται ακόμα πιο απίθανη, αν λάβει κανείς υπόψη του πως η παρουσία των Ο-συνδεδεμένων γλυκάνων προϋποθέτει σε συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου και όχι σε απλές κυτταροκαλλιέργειες ^[12,21]. Τέλος η πιθανότητα να αποκτηθεί η μετάλλαξη των θέσεων βασικής διάσπασης σε έναν ιό που δεν τις έχει - όπως έχει αναφερθεί και ανωτέρω δεν υπάρχουν ιοί του B-lineage των κορωνοϊών που να έχουν αυτό το χαρακτηριστικό- είναι πολύ μικρή και θα απαιτούσε συνεχή μόλυνση των κυττάρων in vivo και in vitro ^[19].

Πόσο επιβιώνει ο νέος κοροναϊός στις επιφάνειες και με ποιους τρόπους είναι δυνατή η μετάδοσή του;

Ο SARS-CoV-2 φαίνεται ότι παραμένει περισσότερες ώρες σε επιφάνειες που αποτελούνται από πλαστικό ή ανοξείδωτο ατσάλι σε σχέση με χάλκινες ή χάρτινες επιφάνειες. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine, οι ερευνητές κατάφεραν να απομονώσουν ζωντανά δείγματα του ιού μετά από 72 ώρες παραμονής του σε πλαστικά ή ατσάλινα υλικά. Παρ' αυτά, η ποσότητα του ιού που παρέμεινε ήταν σημαντικά ελαττωμένη. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τον SARS-CoV-1. Όσον αφορά στις άλλες επιφάνειες, δεν ανιχνεύτηκε βιώσιμο δείγμα ιού σε χάλκινη επιφάνεια μετά από 4 ώρες, ενώ για το χαρτί το χρονικό διάστημα που απαιτούνταν για την μη ανίχνευση βιώσιμου δείγματος ιού ήταν 8 ώρες. Τόσο ο τίτλος του SARS-CoV-1 όσο και του SARS-CoV-2 φάνηκε να έχουν εκθετική μείωση μετά. ^[7]



2. Παθογένεια

Η παθογένεια του SARS-CoV-2 δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, όμως έχουν γίνει σημαντικά βήματα. Γνωρίζουμε πως ο ιός, όπως έκανε παλαιότερα και ο ιός SARS-CoV, μολύνει κύτταρα χρησιμοποιώντας το μεμβρανικό ένζυμο “Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγιολτενσίνης 2” (MEA2). Το ένζυμο αυτό εντοπίζεται σε κύτταρα των πνευμόνων, της καρδιάς, του στόματος, της γλώσσας, του εντέρου, των νεφρών και πιθανόν στα χολαγγειοκύτταρα^[22,23,24,37]. Έρευνες έχουν δείξει πως όταν ξεκινήσει η λοίμωξη τα επίπεδα του MEA2 μειώνονται σταδιακά και αυτό ευοδώνει την βλάβη των πνευμόνων^[22].

Με την είσοδο του ιού στα κύτταρα, αυτά σταματούν τις φυσιολογικές λειτουργίες τους. Για τα κύτταρα του πνεύμονα αυτό σημαίνει και παύση της κάθαρσης της βλέννης με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή της, καθώς και άλλων σωματιδίων, στις κυψελίδες. Το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται, ξεκινάει η διαδικασία της φλεγμονής και συσσωρεύονται κύτταρα όπως τα μονοκύτταρα^[23]. Αυτά ενισχύουν περαιτέρω τη φλεγμονή παράγοντας πληθώρα κυτταροκινών (IL1B, IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF, GCSF, GMCSF, IFNγ, IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNFα, VEGF)^[25]. Οι κυτταροκίνες μπορούν να φτάσουν σε όλο το σώμα και, σε συνδυασμό με την ιαιμία που ακολουθεί τη φλεγμονή του πνεύμονα, να οδηγήσουν τελικά σε Πολυοργανική Ανεπάρκεια. Στον πνεύμονα η φλεγμονή θα οδηγήσει σε αμφοτερόπλευρη πνευμονία, καταστροφή του τοιχώματος των κυψελίδων και Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)^[23]. Ιστολογική εξέταση που έγινε στον πνεύμονα ενός θύματος του ιού έδειξε άμφω διάχυτη βλάβη των κυψελίδων με εξίδρωμα. Τα πνευμονοκύτταρα είχαν αποσπαστεί και είχαν σχηματιστεί υάλινες μεμβράνες. Άλλα πνευμονοκύτταρα βρέθηκαν να έχουν παθολογική μορφολογία. Ήταν διογκωμένα, με μεγάλους πυρήνες, αμφίφιλο κοκκιώδες κυτταρόπλασμα και προεξάρχοντα πυρηνοειδή. Ο διάμεσος χώρος είχε εικόνα φλεγμονώδους διήθησης με μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα^[27].

Ο ιός επηρεάζει τους ασθενείς σε διαφορετικό βαθμό και η νόσος κυμαίνεται από ήπια, ίσως ασυμπτωματική, έως και αρκετά σοβαρή, ώστε να οδηγήσει στον θάνατο. Οι περισσότεροι ασθενείς που μολύνθηκαν θα εμφανίσουν ήπια προς μέσης βαρύτητας λοίμωξη του αναπνευστικού και θα αναρρώσουν χωρίς να χρειαστούν ειδική φροντίδα. Μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης εμφανίζουν άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών και άτομα με σοβαρές συννοσηρότητες όπως Καρδιαγγειακή Νόσο, Σακχαρώδη Διαβήτη, Υπέρταση, Χρόνιες νόσους του Αναπνευστικού και Καρκίνο^[26,27].

Η μετάδοση του ιού γίνεται κυρίως μέσω σταγονιδίων τα οποία απελευθερώνουν οι ασθενείς με τον βήχα, το φτέρνισμα και λιγότερο με την ομιλία. Υπάρχουν δύο είδη σταγονιδίων που μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιήσει ο ιός, τα “Αναπνευστικά Σταγονίδια” με μέγεθος >5μm και οι “Πυρήνες Σταγονιδίων” με μέγεθος <5μm. Ιοί που χρησιμοποιούν τους “Πυρήνες Σταγονιδίων” θεωρείται πως μεταδίδονται αερογενώς. Με τον βήχα παράγονται κυρίως “Αναπνευστικά Σταγονίδια” τα οποία και χρησιμοποιεί ο SARS-CoV-2. Αερογενής μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί σε νοσοκομειακό περιβάλλον κατά τη διάρκεια χειρισμών του

αεραγωγού, όπως η βρογχοσκόπηση και ο μηχανικός αερισμός. Επιπλέον, πιθανώς να συμβεί σε κλειστούς χώρους όπου είναι μεγάλο το ιικό φορτίο στον αέρα^[41]. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε ένα άρθρο στο New England Journal of Medicine που αναφέρει πως ο ιός έχει τη δυνατότητα παραμονής στον αέρα για 3 ώρες και επομένως η αερογενής μετάδοση είναι πιθανή. Ωστόσο, αυτό δεν αντιπροσωπεύει την καθημερινότητα, καθώς για τη διεκπεραίωση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν τεχνολογικά μέσα για να εισάγουν τον ιό σε “Πυρήνες Σταγονιδίων”. Όμως, όπως εξηγήθηκε πιο πάνω, με τον βήχα απελευθερώνονται κυρίως “Αναπνευστικά Σωματίδια”^[41,42]. Άλλος τρόπος μετάδοσης είναι μέσω επαφής με μολυσμένες επιφάνειες και μετέπειτα επαφής με τον βλεννογόνο του στόματος, της ρινός ή των οφθαλμών^[23,24,26-28]. Τέλος, αν και έχουν βρεθεί ζωντανοί ιοί στα κόπρανα μερικών ασθενών σε κάποια Case Reports, δεν έχει αποδειχθεί μετάδοση με την κοπρανοστοματική οδό^[27]. Υπολογίζεται πως κάθε ασθενής μεταδίδει τον ιό σε 2 υγιή άτομα.^[28,29]

Η περίοδος επώασης του ιού είναι 4-6 μέρες, αν και το εύρος είναι από 1 έως 14 ημέρες^[24,27-31]. Η μέση ηλικία των ασθενών, ανάλογα με την κάθε έρευνα, κυμαίνεται από 47 έως 59 ετών, παρόλο που μπορεί να μολυνθούν άτομα οποιασδήποτε ηλικίας. Σε κάποιες μελέτες φαίνεται να προσβάλλονται περισσότερο οι άντρες, χωρίς όμως αυτό να είναι σταθερό εύρημα^[22,25,29,30,32]. Υποψία για λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 υπάρχει, όταν ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα χαρακτηριστικά της λοίμωξης και έχει έρθει τις τελευταίες 14 ημέρες σε επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα^[29]. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο υψηλός πυρετός (87,9 - 92,8%), ο ξηρός βήχας (57,6 - 76,5%) και το αίσθημα κόπωσης (32,5 - 75,0%). Αν και ο πυρετός είναι το πιο συχνό σύμπτωμα, δεν είναι αναγκαστικά και το πρώτο που θα εμφανιστεί. Επίσης δεν είναι σε όλους το ίδιο υψηλός. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυαλγίες (14,8 - 39,6%), δύσπνοια (13,3 - 45,6%), διάρροια (3,7 - 39,6%), φαρυγγαλγία (13,9 - 25,2%), παραγωγικό βήχα (8,8 - 33,4%), απώλεια της γεύσης ή της οσμής (33,9%), κεφαλαλγία (7,2 - 17,7%), ναυτία/έμετο (5,0%), ρινική καταρροή (4,0 - 4,8%) και αιμόπτυση (0,9%)^[22,27,30-33,40]. Δερματικά συμπτώματα είναι πιθανό να εμφανιστούν, κυρίως ερυθρηματώδες εξάνθημα^[38]. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται εργαστηριακά.

Τα κυριότερα ευρήματα από τις εξετάσεις αίματος είναι λεμφοπενία (43,1 - 83,2%), λευκοπενία (33,7%), θρομβοπενία (36,2%), υποαλβουμιναιμία (75,8%), αυξημένη τιμή των CRP (58,3 - 91,9%), TKE (41,8%), LDH (57,0%), D-dimers (43,2%), προκαλσιτονίνη (34,7%) και αυξημένη κρεατινίνη (6,7%)^[22,30,31,33]. Επιπλέον, φαίνεται πως ο ιός μπορεί να προκαλέσει βλάβη, παροδική συνήθως, στο ήπαρ, μολονότι ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός. Εργαστηριακά μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των ενζύμων AST, ALT (14.8 - 53.1%) και ίσως το GGT^[37]. Τα ευρήματα αυτά είναι πιο έντονα σε ασθενείς με σοβαρότερη λοίμωξη.

Ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι την ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι περίπου 7 μέρες, μέχρι την εμφάνιση σοβαρής δύσπνοιας 8 μέρες, μέχρι την ανάπτυξη του ARDS 9 μέρες και μέχρι την ανάγκη για μηχανικό αερισμό ή για εισαγωγή στην ΜΕΘ 10,5 μέρες. Ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι τον θάνατο είναι 14 μέρες^[25,31].

Όπως αναφέρθηκε, ο ιός δεν προκαλεί σε όλους τον ίδιο βαθμό λοίμωξης. Κάποιοι θα έχουν ήπια λοίμωξη (80,0% των περιστατικών), ενώ κάποιοι θα εμφανίσουν σοβαρή λοίμωξη

[27,29,35]. Η μέση ηλικία όσων εμφανίσουν σοβαρή λοίμωξη είναι 7-12 χρόνια μεγαλύτερη από την μέση ηλικία όσων θα εμφανίσουν ήπια λοίμωξη [22,30,32]. Ο διαχωρισμός των περιστατικών σε ήπια και σοβαρά φαίνεται στον παρακάτω πίνακα [34].

Τύπος Λοίμωξης	Ευρήματα
Ήπια	Ήπια κλινικά συμπτώματα [Πυρετός<38οC (που υποχωρεί χωρίς θεραπεία), με ή χωρίς βήχα, χωρίς δύσπνοια, χωρίς να συνυπάρχει χρόνια ασθένεια] Χωρίς ακτινογραφικά ευρήματα πνευμονίας
Μέτρια	Πυρετός, συμπτώματα από το αναπνευστικό, Ακτινογραφικά ευρήματα πνευμονίας
Σοβαρή	Πληροί κάποιο από τα ακόλουθα κριτήρια: 1. ≥ 30 αναπνοές/λεπτό 2. $SpO_2 < 93\%$ στην ηρεμία 3. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ *Ασθενείς με ταχεία επιδείνωση (>50%) στη CT εντός 24-48 ωρών πρέπει να αντιμετωπίζονται ως σοβαρή λοίμωξη
Πολύ Σοβαρή	Πληροί κάποιο από τα ακόλουθα κριτήρια: 1. Αναπνευστική ανεπάρκεια, ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής 2. Shock 3. Πολυοργανική ανεπάρκεια, ανάγκη εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Από όλους τους ασθενείς περίπου 5,0% χρειάζεται να νοσηλευτούν στη ΜΕΘ και 3,4% θα εμφανίσει ARDS [30]. Τα νούμερα αυτά αυξάνονται για νοσηλευόμενους ασθενείς σε 20,3-25,9% και 15,6-32,8% αντίστοιχα. Άλλες επιπλοκές, εκτός του ARDS, που μπορεί να εμφανιστούν στους ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται νοσηλεία, είναι η οξεία καρδιακή βλάβη (7,2-19,7%), η οξεία νεφρική βλάβη (0,3-7,9%), το shock (1,0-6,8%) και οι διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (1,8%) [31-33,39].

Η οξεία καρδιακή βλάβη φαίνεται να ξεκινάει από τη βλάβη των περικυττάρων των μικρών αγγείων της καρδιάς, καθώς έχει βρεθεί πως αυτά τα κύτταρα εμφανίζουν σημαντική έκφραση του ACE2. Η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας θα οδηγήσει τελικά σε μυοκαρδιακή βλάβη, η οποία είναι ακόμη πιο σοβαρή σε άτομα με προϋπάρχουσα νόσο της καρδιάς [43]. Η οξεία νεφρική βλάβη πιθανόν να οφείλεται σε συνδυασμό της έμμεσης δράσης των κυτταροκινών στην αγγειακή κυκλοφορία και της άμεσης δράσης του ιού στα νεφρικά κύτταρα. Συγκεκριμένα, γνωρίζουμε πως ο SARS-CoV μπορούσε να προκαλέσει, μέσω του ACE2, άμεση οξεία σωληναριακή νέκρωση, ενώ δεν υπήρχαν στοιχεία προσβολής των

σπειραμάτων. Επομένως είναι δυνατόν και ο SARS-CoV-2, που επίσης χρησιμοποιεί το ACE2, να έχει την ίδια παθογένεια. Την θεωρία αυτή ενισχύει το γεγονός πως στο νεφρό το ACE2 εκφράζεται κυρίως στην ψυκτροειδή παρυφή των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και λιγότερο στα ποδοκύτταρα, αλλά καθόλου στο ενδοθήλιο του σπειράματος και στα μεσαγγειακά κύτταρα ^[22,44,45].

3. Διάγνωση

Η διάγνωση μιας νόσου αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής προσέγγισης. Εν μέσω μιας πανδημίας, τα εμπόδια που πρέπει να ξεπεράσει ο θεράπων ιατρός και το σύστημα υγείας ως σύνολο είναι πολλά και μεγάλα. Σε αυτές τις συνθήκες αναδεικνύεται η σημασία μιας οργανωμένης διαγνωστικής διαδικασίας, η οποία θα βοηθήσει τους γιατρούς να αποφασίσουν πως θα βοηθήσουν τους ασθενείς, ενώ θα δώσει ζωτικές πληροφορίες στους επιδημιολόγους που μελετούν τη διασπορά, την έκταση και γενικά όλες τις πτυχές της νόσου COVID-19.

Υποψήφιοι για διάγνωση

Η υποψία για τη διάγνωση της COVID-19 γίνεται κυρίως με βάση τα κλινικά σημεία (βήχας, δύσπνοια κ.α.), την τοπική επιδημιολογία και την ύπαρξη ή μη ιστορικού έκθεσης σε άλλο κρούσμα. Λόγω των αυξημένων περιστατικών που πληρούν τα κριτήρια, πολλές χώρες αναγκάζονται να επιλέξουν ποιους ασθενείς θα εξετάσουν. Οργανισμοί όπως ο WHO, ο CDC και ο ΕΟΔΥ δίνουν οδηγίες ο καθένας για την επιλογή αυτή.

Συγκεκριμένα, υποψία τίθεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού. Η υποψία γίνεται πιο σοβαρή εάν τα συμπτώματα είναι έντονα. Η πιθανότητα να πάσχει ο ασθενής από COVID-19 και όχι από κάποια άλλη λοίμωξη του αναπνευστικού, ιική ή βακτηριακή, αυξάνει ανάλογα με το αν ο ασθενής διαμένει σε γεωγραφική περιοχή με κρούσματα, αν έχει ταξιδέψει σε περιοχή ή χώρα με κρούσματα και φυσικά αν είχε επαφή με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο κρούσμα τις τελευταίες 14 ημέρες. Για να θεωρηθεί ότι ήρθε σε επαφή πρέπει να βρισκόταν εντός 2 μέτρων από το άτομο χωρίς να φοράει προστατευτικό εξοπλισμό ^[46]. Η εξακρίβωση του τελευταίου κριτηρίου είναι πρακτικά δύσκολη, καθώς δεν γνωρίζουν όλοι αν ήρθαν σε επαφή με πάσχοντες, ενώ υπάρχει και η θεωρία πως γίνεται και εξάπλωση της νόσου από ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΔΥ, άτομα με υποψία για COVID-19 πρέπει να μην αναζητήσουν ιατρική περίθαλψη σε νοσοκομείο ή ιατρείο, αλλά να επικοινωνήσουν με τον ιατρό τους ή τον ΕΟΔΥ τηλεφωνικώς. Άτομα που δουλεύουν στο σύστημα υγείας ακολουθούν διαφορετικά κριτήρια ^[47].

Στην Ελλάδα συγκεκριμένα ο ΕΟΔΥ αναφέρει ότι σε εργαστηριακό έλεγχο θα πρέπει να οδηγηθούν οι εξής ομάδες:

1. Ασθενείς με Σοβαρή Οξεία Λοίμωξη του Αναπνευστικού (Severe Acute Respiratory Illness) που χρειάζονται νοσηλεία ή που νοσηλεύονται.

2. Νοσηλεύόμενοι ή φιλοξενούμενοι σε μονάδες ηλικιωμένων ή χρονίως πασχόντων που εκδηλώνουν οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού με πυρετό και βήχα ή δύσπνοια.
3. Προσωπικό υπηρεσιών υγείας που εκδηλώνουν οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού με πυρετό.
4. Ηλικιωμένοι (> 70 έτη) ή άτομα με σοβαρή χρόνια υποκείμενη νόσο (π.χ. χρόνια πνευμονοπάθεια, χρόνια καρδιαγγειακό νόσημα, σακχαρώδης διαβήτης, σοβαρή ανοσοκαταστολή) που εκδηλώνουν οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού με πυρετό και βήχα ή δύσπνοια ^[48].

Ο CDC (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών των Η.Π.Α.) προτείνει, εφόσον δεν υπάρχει δυνατότητα για έλεγχο όλων των πιθανών κρουσμάτων, να γίνεται έλεγχος με σειρά προτεραιότητας η οποία δίνεται στους ασθενείς που απαιτούν νοσοκομειακή φροντίδα, καθώς και στους εργαζομένους στο σύστημα υγείας που εμφανίζουν συμπτώματα και είχαν στενή επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα τις προηγούμενες 14 ημέρες. Σε δεύτερη σειρά προτεραιότητας είναι οι συμπτωματικοί ασθενείς με υψηλότερο ρίσκο επιπλοκών (π.χ. η ηλικιωμένοι, χρονίως νοσούντες, ανοσοκατεσταλμένοι), καθώς και οι εργαζόμενοι πρώτης γραμμής με συμπτώματα ^[49].

Σύμφωνα με τον WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), τα κριτήρια με βάση τα οποία η κάθε χώρα θα προβεί σε διαγνωστικές διαδικασίες αλλάζουν, ανάλογα με την εξάπλωση της νόσου και έτσι, συνοπτικά, χώρες χωρίς επιβεβαιωμένο κρούσμα θα έπρεπε να εξετάζουν όλους τους πιθανούς ασθενείς, ενώ χώρες με επιβεβαιωμένα κρούσματα που μεταδίδονται στον πληθυσμό θα πρέπει να ακολουθήσουν διαγνωστικούς αλγορίθμους και να αντιμετωπίσουν με φειδώ τον εργαστηριακό έλεγχο. Σε περιπτώσεις εξάπλωσης της νόσου στην κοινότητα, όπως έχει ήδη γίνει σε πολλές χώρες, ο WHO προτείνει ίδια σειρά προτεραιότητας όπως ο CDC, προσθέτοντας όμως και στην πρώτη γραμμή τα κρούσματα που αποτελούν τα πρώτα σε μια κλειστή ομάδα, όπως είναι τα σχολεία, οι φυλακές κ.α. ^[50].

Δειγματοληψία

Ο SARS-COV-2 είναι ένας ιός που προσβάλλει κυρίως το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα ^[51]. Η διάγνωση μέσω PCR γίνεται με λήψη δείγματος από το ανώτερο ή το κατώτερο αναπνευστικό. Από το ανώτερο, το δείγμα μπορεί να προέρχεται είτε από την στοματοφαρυγγική κοιλότητα είτε από την ρινοφαρυγγική κοιλότητα και συλλέγεται με στυλεό. Συλλογή δείγματος από το κατώτερο συνιστάται αν ο ασθενής παρουσιάσει παραγωγικό βήχα, οπότε μπορεί να γίνει και συλλογή πτυέλου, βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ή ενδοτραχειακής αναρρόφησης και έλεγχος του για τον ιό. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο διασωλήνωσης και υποστήριξης της αναπνοής. Τα δείγματα που λαμβάνονται από το κατώτερο αναπνευστικό αναμένονται να έχουν υψηλότερη διαγνωστική αξία από αυτά του ανώτερου ^[52], ενώ σύμφωνα με τον CDC τα ρινοφαρυγγικά δείγματα είναι αναγκαία, ενώ τα οροφαρυγγικά βοηθητικά. Αν συλλεχθούν και τα δύο, τοποθετούνται στο ίδιο σκεύος για ανάλυση με καλύτερα αποτελέσματα, αλλά και για οικονομική αποδοτικότητα. Για την συλλογή πτυέλων δε συνίσταται η επαγωγή παραγωγικού βήχα ^[53]. Ο ιός ανιχνεύεται κυρίως στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (95% σε μία έρευνα με 200 δείγματα), μετά στα πτύελα (72%) και τέλος, στα ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα (32%) και

παραμένει για μερικές μέρες παραπάνω στο κατώτερο αναπνευστικό από ότι στο ανώτερο [54].

Το RNA του SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί στο αίμα και στα κόπρανα [55]. Δεν έχει βρεθεί κάποια εξέταση που να χρησιμοποιεί τα κόπρανα, ενώ στο αίμα κυρίως ανιχνεύουμε αντιγόνα, παρά τα νουκλεϊκά οξέα του ιού.

Σημειωτέον ότι ο ρόλος των εργαστηριακών δεδομένων για τη διαφορική διάγνωση της COVID-19 δεν έχει διευκολυνθεί ακόμα και συνεπώς είναι επιρρεπής για αλλαγές. Ανατρέξτε στις οδηγίες του ΕΟΔΥ για λεπτομέρειες ως προς την διαδικασία που ακολουθείται για την συλλογή δειγμάτων στην Ελλάδα [56].

RT-PCR

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ή αλλιώς polymerase chain reaction (PCR) είναι μία μέθοδος βιοχημείας και μοριακής βιολογίας για την απομόνωση και τον πολλαπλασιασμό μιας αλληλουχίας DNA, η οποία γίνεται στο εργαστήριο. Η ανίχνευση του RNA, που αντί για δύο κλώνους-αλυσίδες έχει μία, γίνεται αφού “μεταφραστεί” αυτό σε DNA με το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση ή αλλιώς reverse transcriptase (RT). Για τον ιό SARS-CoV-2 λοιπόν, που είναι ένας RNA ιός, χρησιμοποιείται η RT-PCR, η οποία αποτελεί το golden standard της διάγνωσης της COVID-19. [57,58]

Αρχικά, έγιναν μεγάλες προσπάθειες για την αλληλούχηση όλου του γενετικού κώδικα του ιού [59]. Πλέον η αλληλούχηση του πλήρους κώδικα γίνεται μόνο ερευνητικά για μελέτη επιδημιολογικών στοιχείων και μεταλλάξεων του ιού, καθώς και βελτιστοποίηση των διαγνωστικών δοκιμασιών.

Η εύρεση του ιού, όπως αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο, γίνεται σε δείγμα από το ανώτερο ή το κατώτερο αναπνευστικό. Μέσω της RT-PCR γίνεται εύρεση συγκεκριμένων αλληλουχιών του γενετικού κώδικα οι οποίες έχουν επιλεγεί με βάση την αρχική αλληλούχηση που έγινε από οργανισμούς, πανεπιστήμια ή κυβερνητικούς φορείς. Τα αποτελέσματα βγαίνουν σύντομα, από μερικές ώρες έως και δύο μέρες μετά [60].

Ένα θετικό τεστ επιβεβαιώνει την διάγνωση. Αν το τεστ είναι θετικό όμως, προτείνεται η επανάληψη για επιβεβαίωση, καθώς υπάρχει πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος [61]. Αντιστοίχως, είναι γνωστό πως υπάρχουν και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, για αυτό το τεστ μπορεί να επαναληφθεί, ίσως με δείγματα από διαφορετική ανατομική τοποθεσία, εάν κριθεί αναγκαίο από τους θεράποντες ιατρούς [62]. Εργαζόμενοι σε συστήματα υγείας που έχουν υπερφορτωθεί, όπως αυτό της Ιταλίας, αναφέρουν ότι κάποιοι ασθενείς χρειάζονται δύο επαναλήψεις του τεστ για επιβεβαίωση [75].

Πρέπει να τονιστεί ότι η σωστή διάγνωση έγκειται στη σωστή λήψη δείγματος, από τη σωστή ανατομική περιοχή, τη σωστή χρονική στιγμή. Όπως αναφέρεται στην παραπάνω παράγραφο, η επιλογή του ρίνο- ή στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος (ή ο συνδυασμός τους), επηρεάζει τη στατιστική ακρίβεια του ελέγχου, ενώ η λήψη δείγματος από το κατώτερο αναπνευστικό έχει καλύτερα αποτελέσματα, αλλά επιφέρει κινδύνους για τους ιατρούς χωρίς προστατευτικό εξοπλισμό, λόγω των σταγονιδίων αερολύματος που δημιουργούνται [62].

Δεν υπάρχει ακόμα εκτενής βιβλιογραφική μελέτη της ακρίβειας του τεστ, ούτε ως προς την ευαισθησία, ούτε ως προς την ειδικότητα. Σύμφωνα με τις εργαστηριακές οδηγίες του WHO, η ειδικότητα φαίνεται να είναι 95% όταν στο δείγμα υπάρχουν αρκετά μόρια RNA (>10), ενώ η ευαισθησία ίσως να επηρεάζεται από άλλους ιούς του αναπνευστικού συστήματος, αλλά όχι πάντα και όχι σε όλα τα μέρη της διαδικασίας της PCR ^[63].

Παραλείπονται λεπτομέρειες για τους μοριακούς μηχανισμούς που διέπουν την ανεύρεση του ιού με την RT-PCR, καθώς και ποιανών εταιριών και οργανισμών τα διαγνωστικά εργαλεία χρησιμοποιούνται, παρόλο που έχουν ενδιαφέρον καθώς αντικατοπτρίζουν τη ραγδαία εξέλιξη της γνώσης πάνω στον SARS-CoV-2. Μια περίληψη αυτών, έως τις 20/3/2020, βρίσκεται εδώ ^[62].

Στις 28/3 ο FDA (Food and Drug Administration) των Ηνωμένων πολιτειών ενέκρινε το ID NOW, ένα τεστ που ισχυρίζεται πως δίνει θετικά αποτελέσματα σε 5 λεπτά και αρνητικά σε 13. Το τεστ βασίζεται στην ανίχνευση ενός συγκεκριμένου γονιδίου στο δείγμα και για την ώρα είναι διαθέσιμο μόνο στην Αμερική ^[64].

CT Scan

Όπως στις περισσότερες νόσους του αναπνευστικού συστήματος, η απεικόνιση αποτελεί ακρογωνιαίον λίθο για τη διάγνωση και τη διαχείριση. Από την αρχή της πανδημίας διαπιστώθηκε πως στην αξονική τομογραφία υπάρχουν κοινά ευρήματα σε όλους τους ασθενείς ^[65], κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη διάγνωση, όσο και για τον έλεγχο της έκτασης και της βαρύτητας της νόσου ^[66]. Παραταύτα, πολλοί οργανισμοί ακτινολογίας, με κυριότερη την Εταιρεία Ακτινολογίας της Αμερικής, ισχυρίζονται πως δε θα έπρεπε να χρησιμοποιείται η CT ως διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής, αλλά κυρίως για την παρακολούθηση της νόσου ^[67].

Η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού από τον SARS-CoV-2 έχει στην αξονική τομογραφία κάποια κοινά χαρακτηριστικά στους περισσότερους ασθενείς. Συγκεκριμένα, το κυριότερο εύρημα είναι η εικόνα σκίασης θολής υάλου που ανευρίσκεται αμφοτερόπλευρα και σε πολλαπλούς λοβούς, περιφερικά ή οπίσθια και κυρίως στους κατώτερους λοβούς. Μπορεί να συνυπάρχει πύκνωση που οφείλεται σε συλλογή υγρού, όμως αυτό ανευρίσκεται σπανιότερα και κυρίως στους ηλικιωμένους. Επίσης, είναι πιθανό να διακρίνεται σημείο αεροβρογχογράμματος. Με την πρόοδο της νόσου δημιουργείται εικόνα “τρελού μωσαϊκού”, λόγω του οιδήματος του διάμεσου ιστού, δηλαδή εικόνα θολής υάλου μαζί με πάχυνση των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων ^[68].

Σπανιότερα παρατηρείται βρογχεκτασία και πάχυνση υπεζωκότα, ενώ ακόμη πιο σπάνια μπορεί να αναπτυχθούν πλευριτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, λεμφαδενοπάθεια, σπηλαιοποίηση, σημείο της άλω ή και πνευμοθώρακας. Τα άτυπα αυτά ευρήματα, ίσως να υποψιάζουν τον ακτινοδιαγνώστη για τη συμμετοχή και βακτηρίου ^[69]. Κάποιες έρευνες αναφέρουν ότι τα τελευταία ευρήματα δεν ανευρίσκονται στην τυπική λοίμωξη από COVID-19 ^[70].

Υπάρχουν τέσσερα στάδια που αναγνωρίζονται από τον αξονικό και βαθμολογούνται με βάση ένα score ευρημάτων. *Στάδιο 1* (0-4 μέρες) ή Αρχική Φάση, με παρουσία Θολής Υαλού και score 2 ± 2 , *Στάδιο 2*: (5-8 μέρες) ή Προοδευτικό Στάδιο, με παρουσία crazy raving pattern (“τρελό μωσαϊκό”) και score 6 ± 4 , *Στάδιο 3*: (9-13 μέρες) ή Στάδιο Κορύφωσης, με παρουσία πυκνώσεων και score 7 ± 4 , ενώ στο τελικό *Στάδιο 4*: (>14 ημέρες) ή Στάδιο Υποχώρησης, όπου υπάρχει υποχώρηση του raving pattern και λύση των πυκνώσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτήν την έρευνα δεν συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με ARDS. Η κορύφωση των ευρημάτων παρατηρείται γύρω στις 10 ημέρες ^[71].

Υπάρχει αξία στην αναφορά στα κριτήρια για το εξιτήριο, με βάση τα διαγνωστικά δεδομένα που έχουν ήδη αναλυθεί. Αυτά είναι: 1. Ο ασθενής πρέπει να είναι άπυρετος για 3 ημέρες, 2. Τα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να παρουσιάζουν βελτίωση, 3. Πρέπει να υπάρχει βελτίωση της εικόνας στην αξονική και 4. Δυο διαδοχικές αρνητικές δειγματοληψίες για την ανίχνευση του νοκλείου οξέος του ιού που να απέχουν 24 ώρες ^[72].

Όσον αφορά στη διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας, σε γενικές γραμμές είναι ευαίσθητη αλλά όχι ειδική ως εξέταση. Σε μια μελέτη με 1014 ασθενείς στη Wuhan όπου πραγματοποιήθηκε και RT-PCR και CT scan για την αξιολόγηση της COVID-19, μια “θετική” αξονική για τη νόσο είχε ευαισθησία 97%, με την RT-PCR να χρησιμοποιείται ως δείκτης αναφοράς. Αντιθέτως, η ειδικότητα υπολογίζεται πως ήταν στο 25%. Η χαμηλή ειδικότητα μπορεί να οφείλεται σε άλλες παθολογίες του πνεύμονα με παραπλήσια ευρήματα στην αξονική. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν αναπαραχθεί από διάφορες μελέτες σε όλη την υφήλιο με παρόμοια αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας ^[73].

Μια άλλη μελέτη συγκρίνει την RT-PCR με την αξονική ως προς το χρόνο. Σε 51 ασθενείς έγινε ανάλυση του στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος (45 ασθενείς) ή των πτυέλων (6 ασθενείς). Στους 36 η πρώτη PCR επιβεβαίωσε την παρουσία του SARS-CoV-2, σε 12 η δεύτερη, σε 2 ήταν αναγκαίο να διεξαχθεί τρίτη PCR και σε έναν τέταρτη. Σε όλους εκτός από τον τελευταίο η RT-PCR ήταν θετική σε 3 +/- 3 μέρες από την αρχή των συμπτωμάτων. (initial onset). Όσον αφορά στην αξονική, 50/51 ασθενείς είχαν ευρήματα συμβατά με ιική πνευμονία. Οι 36 είχαν τα τυπικά ευρήματα, όπως περιγράφονται παραπάνω, ενώ οι 14 είχαν άτυπη εικόνα. Σε αυτό το δείγμα πληθυσμού, η ανεύρεση της νόσου με τη CT ήταν πιο αξιόπιστη και πιο γρήγορη από την RT-PCR ^[74]. Επίσης, ασθενείς με αρνητική RT-PCR από στοματοφαρυγγικό επίχρισμα αλλά με ευρήματα στην αξονική έχει βρεθεί πως τελικά αναπτύσσουν θετική PCR ^[75], ενώ μπορεί έως και οι μισοί ασυμπτωματικοί ασθενείς να έχουν ευρήματα στην CT ^[76]. Από την άλλη, έως και 18% των ασθενών σε διαφορετική έρευνα είχαν φυσιολογική ακτινογραφία και αξονική τομογραφία, ποσοστό το οποίο μειώθηκε στο 3% σε άτομα με σοβαρότερη νόσο ^[77].

Αντισώματα - Μοριακά

Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 ιό, το ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί ένα πολύπλοκο σύστημα κυττάρων και κυτταροκινών και τελικά αντισωμάτων ειδικών για την νόσο. Αυτά τα αντισώματα παράγονται μερικές μέρες μετά την έναρξη της νόσου και συγκεκριμένα πρώτα παράγονται τα IgM αντισώματα και στην συνέχεια τα IgG τα

οποία είναι ακόμα πιο ειδικά. Στην ανίχνευση αυτών των μοναδικών για τον ιό αντισωμάτων βασίζονται οι μοριακές δοκιμασίες. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα που παρουσιάζουν έναντι όλων των άλλων διαγνωστικών εργαλείων είναι ότι τα αντισώματα παράγονται και κυκλοφορούν στο αίμα για αρκετό καιρό μετά την λοίμωξη, με αποτέλεσμα να είναι οι τέλειοι στόχοι για ένα τεστ που θα επιβεβαιώνει ότι κάποιος έχει περάσει την COVID-19, ακόμα και αν εμφάνισε ήπια ή και καθόλου συμπτώματα. Βέβαια, οι ορολογικές εξετάσεις βρίσκονται υπό ανάπτυξη και σίγουρα δεν υπάρχει αρκετό βιβλιογραφικό υλικό για την συγκεκριμένη νόσο. Παρόλα αυτά, τεράστιες προσπάθειες καταβάλλονται καθημερινά βασισμένες σε παραπλήσια τεστ που υπάρχουν ήδη για τα αντισώματα άλλων λοιμώξεων, όπως της Influenza.

Εφόσον επιτευχθεί η ανάπτυξη ενός τεστ αντισωμάτων με μεγάλη ακρίβεια, και μόνο τότε, θα βοηθήσουν αυτά τα διαγνωστικά εργαλεία τόσο το σύστημα υγείας αλλά και το κοινωνικό σύνολο. Λόγω της ευκολίας στην χρήση τους αλλά και του σχετικά φθηνού κόστους τους, αποτελούν την καταλληλότερη εξέταση για τον πληθυσμό. Συγκεκριμένα, αυτά τα testing kit που δρουν παρόμοια με τα εμπορικά τεστ εγκυμοσύνης, αλλά με αίμα, θα μπορούν να επιβεβαιώνουν εάν κάποιος έχει ήδη περάσει την νόσο, και συνεπώς μπορεί να επιστρέψει στην καθημερινότητα του. Φυσικά, αυτό προϋποθέτει μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια, γιατί αλλιώς θα είναι ιδιαιτέρως ζημιογόνο να νομίζει κάποιος ότι έχει νοσήσει και συνεπώς είναι προστατευμένος, ενώ δεν είναι.

Λόγω της ανάγκης αυτής για εξακρίβωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας, τα ήδη υπάρχοντα τεστ δεν έχουν υιοθετηθεί πλήρως από τα κράτη. Πολλές εταιρείες, ειδικά προς τα τέλη Μαρτίου, κυκλοφόρησαν διαγνωστικά πακέτα βασισμένα σε αυτήν την τεχνολογία, και μάλιστα κάποια έχουν λάβει έγκριση για χρήση εκτάκτου ανάγκης από τον FDA στην Αμερική. Στην Ελλάδα ανακοινώθηκε στις 30 Μαρτίου ένα testing kit, αλλά παραμένει ακόμα να φανεί κατά πόσο θα χρησιμοποιηθεί. Οργανισμοί, όπως το Gates Foundation συνεργάζονται με κυβερνητικά σώματα για την εξέλιξη αυτών των εργαλείων <https://www.gatesfoundation.org/TheOptimist/Articles/coronavirus-interview-dan-wattendorf>

Όπως και με την PCR, γίνεται συνειδητή επιλογή να μην αναλυθούν περεταίρω οι μοριακοί μηχανισμοί πίσω από αυτά τα τεστ, ούτε και η εκτενής έρευνα που γίνεται για τη βελτίωση τους. Παραμένει όμως ένα τρέχον θέμα με εξαιρετικό ενδιαφέρον.

Άλλες Προσπάθειες

Είναι σημαντικό να παρακολουθούμε προσεκτικά τι κάνουν και άλλα κράτη, ιδιαίτερα αυτά τα οποία έχουν καλά αποτελέσματα. Η Γερμανία και η Ταϊβάν διεξάγουν μεγάλο αριθμό διαγνωστικών τεστ και φαίνεται να επωφελούνται από αυτό, ενώ σε άλλες χώρες όπως στη Νότια Κορέα, η εξέταση μεγάλου ποσοστού του πληθυσμού υπό ειδικές συνθήκες (σε ειδικές σκηνές, με drive-through εξέταση κ.α.) πρέπει να αποτελέσουν παράδειγμα προς μίμηση.

4. Σύγκριση με άλλες νόσους

Ομοιότητες με τον ιό της γρίπης

Η κλινική εικόνα των ατόμων που προσβάλλονται από τον ιό SARS- CoV-2 και από εκείνον της γρίπης είναι παρόμοια. Δηλαδή, και οι δύο ιοί προκαλούν νόσο του αναπνευστικού συστήματος καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα, από ασυμπτωματική και ήπια, μέχρι σοβαρή που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Επιπλέον, αμφότεροι οι ιοί μεταδίδονται με την επαφή, τα σταγονίδια καθώς και με μολυσμένα υλικά και αντικείμενα. Συνεπώς, και στις δύο νόσους απαιτούνται τα ίδια μέτρα προστασίας της Δημόσιας Υγείας προκειμένου τα άτομα να προφυλαχθούν από τη μόλυνση ^[91]. Επιπρόσθετα, όπως και με τη γρίπη, τα αντιικά φάρμακα, εάν είναι αποτελεσματικά, πιθανότατα θα πρέπει να ξεκινήσουν νωρίς, στο στάδιο της μόλυνσης ή να χρησιμοποιηθούν προληπτικά ενώ τα αντιβιοτικά φάρμακα δεν δρουν στους ιούς αυτούς αλλά σε βακτηριακές λοιμώξεις^[79,118]. Ακόμη, τόσο στη γρίπη όσο και στην Covid-19, οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με υποκείμενες χρόνιες παθήσεις και οι ανοσοκατεσταλμένοι φαίνεται πως κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν σοβαρή λοίμωξη ^[91]. Τέλος, υπάρχουν κάποια δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η διασπορά του Sars-CoV-2 θα περιοριστεί τους καλοκαιρινούς μήνες με την άνοδο της θερμοκρασίας, όπως συμβαίνει και με άλλους ιούς, όπως στην περίπτωση του ιού της γρίπης. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αποδειχθεί με σιγουριά και παράλληλα, αυτό δεν αποκλείει τη πιθανότητα μόλυνσης κατά τη διάρκεια θερμότερων περιόδων ^[87,88].

Διαφορές από τον ιό της γρίπης

Αρχικά, η γρίπη και η Covid-19 οφείλονται σε διαφορετικούς ιούς. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τέσσερις τύποι ιών γρίπης: Α, Β, Γ και Δ. Οι ιοί της γρίπης Α και Β μπορούν να προκαλέσουν εποχικές επιδημίες, ενώ οι ιοί τύπου Α είναι οι μόνοι ιοί γρίπης που είναι γνωστό ότι προκαλούν πανδημίες. Επίσης, οι λοιμώξεις τύπου Γ της γρίπης, γενικά, προκαλούν ήπια ασθένεια και δε θεωρείται ότι πυροδοτούν επιδημίες ανθρώπινης γρίπης, ενώ οι ιοί τύπου Δ επηρεάζουν κυρίως τα βοοειδή και δεν είναι γνωστό ότι μολύνουν ή προκαλούν ασθένεια στους ανθρώπους ^[92]. Η νόσος Covid-19, από την άλλη, οφείλεται στον ιό Sars-CoV-2, ο οποίος φαίνεται να προήλθε από τα ζώα και κατάφερε να μολύνει τους ανθρώπους. Πρόκειται για ιό που ανήκει στην ομάδα των ανθρώπινων κορωνοϊών ^[83].

Αναφορικά με τα συμπτώματα, στην Covid-19 αυτά εμφανίζονται σταδιακά, ενώ στη γρίπη απότομα ^[86,90]. Ακόμη, η αναπνευστική δυσχέρεια που χαρακτηρίζει τη νέα νόσο δεν είναι σύνηθες σύμπτωμα της εποχικής γρίπης, αλλά παρουσιάζεται στη γρίπη όταν αυτή γίνεται προχωρημένη και σοβαρή ^[86].

Επιπλέον, ενώ τόσο η γρίπη όσο και η COVID-19 μπορεί να μεταδοθούν με παρόμοιους τρόπους (δείτε την ενότητα Ομοιότητες παραπάνω), υπάρχει επίσης μια πιθανή διαφορά: ο νέος ιός μπορεί να εξαπλωθεί και μέσω της αερομεταφερόμενης οδού, πράγμα που σημαίνει

ότι μικροσκοπικά σταγονίδια που παραμένουν στον αέρα θα μπορούσαν να προκαλέσουν ασθένεια σε άλλους, ακόμη και όταν ο άρρωστος δεν είναι πλέον κοντά^[118].

Η ταχύτητα μετάδοσης είναι, επίσης, ένα σημαντικό σημείο διαφοράς μεταξύ των δύο ιών. Πιο αναλυτικά, η γρίπη παρουσιάζει βραχύτερη περίοδο επώασης. Ακόμη, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων του πρώτου ασθενή με γρίπη μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων του δεύτερου είναι μικρότερο. Αυτό το διάστημα για τον ιό SARS-CoV-2 εκτιμάται ότι είναι 5-6 ημέρες, ενώ για τον ιό της γρίπης είναι 3 ημέρες. Επομένως, η γρίπη φαίνεται πως εξαπλώνεται γρηγορότερα από την COVID-19^[91].

Επιπρόσθετα, οι πρώτες 3-5 ημέρες ασθενείας ή ενδεχομένως το διάστημα κατά την προσυμπτωματική μετάδοση είναι ένας σημαντικός παράγοντας μετάδοσης της γρίπης. Αντίθετα, ενώ μαθαίνουμε ότι υπάρχουν άνθρωποι που μπορούν να αποβάλλουν τον ιό SARS-CoV-2 24-48 ώρες πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων, προς το παρόν αυτό δε φαίνεται να αποτελεί μείζονα πηγή μετάδοσης. Τα δεδομένα αυτά για το νέο ιό, ωστόσο, δεν πρέπει να προκαλούν εφησυχασμό^[91].

Επίσης, ο αριθμός αναπαραγωγής (R_0 - ο μέσος αριθμός των νέων λοιμώξεων που προκύπτουν από ένα μολυσμένο άτομο) της πανδημίας Covid-19 θεωρείται ότι είναι μεταξύ 2 και 2,5, υψηλότερος από αυτόν της γρίπης. Ωστόσο, οι εκτιμήσεις τόσο για τον ιό SARS-CoV-2 όσο και για τους ιούς της γρίπης εξαρτώνται από τον χώρο και τον χρόνο. Έτσι, η άμεση σύγκρισή τους καθίσταται δυσχερής^[91].

Τα παιδιά, ακόμη, είναι σημαντικοί παράγοντες μετάδοσης του ιού της γρίπης στην κοινότητα. Για τον ιό SARS-CoV-2, τα αρχικά δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά επηρεάζονται λιγότερο από τους ενήλικες και ότι τα ποσοστά σοβαρών περιστατικών στην ηλικιακή ομάδα 0-19 είναι χαμηλά. Στοιχεία από μελέτες στην Κίνα υποδεικνύουν ότι τα παιδιά μολύνονται από τους ενήλικες και όχι το αντίστροφο^[91].

Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι ενώ η ποικιλία των συμπτωμάτων για τους δύο ιούς είναι παρόμοια, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή κλινική εικόνα φαίνεται να είναι διαφορετικό. Για τον SARS-CoV-2, μέχρι σήμερα, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το 80% των λοιμώξεων είναι ήπιες ή ασυμπτωματικές, το 15% είναι σοβαρές και απαιτούν οξυγόνο και το 5% είναι κρίσιμες και απαιτούν μηχανικό αερισμό. Τα ποσοστά των σοβαρών και κρίσιμων λοιμώξεων φαίνεται πως θα είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα της γρίπης^[91].

Ακόμη, στις ομάδες που κινδυνεύουν περισσότερο να νοσήσουν σοβαρά από λοίμωξη με γρίπη ανήκουν τα παιδιά και οι έγκυες. Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, τόσο οι έγκυες, όσο και τα παιδιά δε φαίνεται να νοσούν σοβαρά από τον SARS-CoV-2^[91].

Όσο για τη θνητότητα, αυτή φαίνεται να είναι υψηλότερη στην Covid-19 συγκριτικά με τη γρίπη, ειδικά την εποχική. Ενώ η πραγματική θνητότητα του SARS-CoV-2 θα πάρει αρκετό χρόνο για να γίνει πλήρως κατανοητή, τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής, δείχνουν ότι ο δείκτης θνητότητας είναι μεταξύ 3-4% και ο δείκτης θνητότητας λοίμωξης θα είναι χαμηλότερος. Για την εποχική γρίπη, η θνητότητα είναι συνήθως αρκετά κάτω από το 0,1%. Σύμφωνα, μάλιστα, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η covid-19 είναι 10 φορές πιο

θανατηφόρα από την εποχική πλέον γρίπη των χοίρων (H1N1). Ωστόσο, η συγκεκριμένη παράμετρος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα της υγειονομικής περίθαλψης και την πρόσβαση των ατόμων σε αυτή ^[91]. Ακόμη, ο ιός της γρίπης H7N9 (υπότυπος του ιού της γρίπης A), που συνδέεται με υποδοχείς στην κατώτερη αναπνευστική οδό, έχει ποσοστό θνητότητας περίπου 40%, άλλα, μέχρι στιγμής, έχει μεταδοθεί σε λίγες μόνο μικρές ομάδες ανθρώπων ^[81].

Table 1
Case fatality rate and R_0 value of commonly known emerging virus infections.

Virus	Case Fatality Rate (%)	R_0
2019-nCoV	3	1.4–5.5 ^a
SARS-CoV	10	2–5
MERS-CoV	40	<1
Avian H7N9 (2013)	40	<1
H1N1 (2009)	0.03	1.2–1.6
H1N1 (1918)	3	1.4–3.8
Measles Virus	0.3	12–18
Rhinovirus	<0.01	6
Ebola Virus	70	1.5–2.5
HIV	80 ^b	2–4
Small Pox Virus	17	5–7

^a WHO: 1.4–2.5; S. Zhao et al.: 3.3–5.5; J. Read et al.: 3.6–4.0; M. Shen et al.: 4.5–4.9.

^b Without therapy.

Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. 2020

Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι πρόκειται για έναν νέο ιό, κανείς δεν είχε αποκτήσει προηγούμενη ανοσία σε αυτόν, γεγονός που θεωρητικά σημαίνει ότι ολόκληρος ο ανθρώπινος πληθυσμός είναι δυνητικά ευαίσθητος στη μόλυνση COVID-19 ^[89]. Αντιθέτως, ο ιός της γρίπης είναι γνωστός και η μόλυνση από ένα στέλεχος αυτού μία χρονιά, προσφέρει στο άτομο κάποιου βαθμού ανοσία σε παρόμοια στελέχη του ιού της γρίπης για ένα ή περισσότερα έτη. Για παράδειγμα, αν κάποιο άτομο είχε νοσήσει από τον ιό γρίπης A(H1N1), αναμένεται να έχει κάποιου βαθμού ανοσία σε παρόμοια στελέχη του ιού της γρίπης A που μπορεί να κυκλοφορήσουν την τρέχουσα περίοδο. Βέβαια, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι τα αντισώματα είναι, κατά κύριο λόγο, λιγότερο αποτελεσματικά και ο ιός της γρίπης “αλλάζει” τόσο συχνά, με αποτέλεσμα να μην επικρατεί κάθε χρόνο το ίδιο στέλεχος γρίπης. Ακόμη, ο βαθμός προστασίας εξαρτάται από την κατάσταση υγείας του κάθε ατόμου. Νέα, υγιή άτομα, με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα, προστατεύονται σε υψηλότερο βαθμό σε σχέση με άτομα με πιο εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα ^[80].

Εν κατακλείδι, ενώ υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές ουσίες που βρίσκονται σήμερα σε κλινικές δοκιμές και περισσότερα από 20 εμβόλια που βρίσκονται σε εξέλιξη για τον SARS-CoV-2, δεν υπάρχουν, επί του παρόντος, άδειες για εμβόλια και θεραπευτικά προϊόντα. Αντίθετα, στη γρίπη είναι διαθέσιμα τόσο αντιικά φάρμακα όσο και εμβόλια, ενώ το εμβόλιο κατά της γρίπης δεν είναι αποτελεσματικό έναντι του ιού SARS-CoV-2 ^[91].

Σύγκριση με το κοινό κρυολόγημα

Ο ιός του κοινού κρυολογήματος είναι διαφορετικός από εκείνους της γρίπης και της Covid-19. Πρόκειται, συγκεκριμένα, για έναν ρινοϊό. Επίσης, επειδή οι τρεις αυτές ασθένειες προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα, παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να τις διακρίνουμε στηριζόμενοι μόνο σε αυτά. Γενικά, η γρίπη και η Covid-19 είναι βαρύτερες κλινικά από το κοινό κρυολόγημα που χαρακτηρίζεται ως ηπιότερο και με συμπτώματα που είναι λιγότερο έντονα. Τα άτομα με κοινό κρυολόγημα, δηλαδή, είναι πιο πιθανό να έχουν ρινική συμφόρηση ή ρινική καταρροή, ενώ συμπτώματα όπως ο πυρετός, τα φρίκια και τα άλγη εμφανίζονται σπάνια ή και καθόλου συγκριτικά με τις άλλες δύο νόσους. Επιπλέον, αφενός η αναπνευστική δυσχέρεια που παρατηρείται στη νόσο Covid-19 δεν εμφανίζεται στην απλή εποχική γρίπη και σε ένα απλό κρυολόγημα και αφετέρου, ένα απλό κρυολόγημα δεν οδηγεί, γενικά, σε σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως πνευμονία, βακτηριακές λοιμώξεις ή νοσηλεία, σε αντίθεση με τη γρίπη και τον SARS-CoV-2 που δύναται να προκαλέσουν σημαντικές επιπλοκές όταν εξελιχθούν ^[82,90].

Σύγκριση με τις εποχικές αλλεργίες

Στις εποχικές αλλεργίες, σε αντίθεση με την Covid-19, το φτέρνισμα είναι ιδιαίτερα συχνό. Επίσης, συμπτώματα όπως ρινική καταρροή και φαγούρα στον λαιμό ή στην ρίνα παρατηρούνται στο πλαίσιο αυτών των αλλεργιών, που είναι είτε σπάνια είτε δεν εμφανίζονται καθόλου σε λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Ακόμη, στις αλλεργίες τα μάτια γίνονται ερυθρά, υγρά και με φαγούρα, συμπτώματα που δεν είναι εμφανή στην νόσο Covid-19. Τέλος, το άλγος στο στήθος, η αναπνευστική δυσχέρεια, ο πυρετός και ο ξηρός βήχας που εκδηλώνονται στους ασθενείς με SARS-CoV-2, δεν είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα των εποχικών αλλεργιών ^[78,84,90].

Αναμφισβήτητα, τόσο οι παραπάνω διαφορές στα συμπτώματα όσο και ένα ιστορικό παλαιότερων αλλεργιών συμβάλλουν σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση αυτή ^[119].

Διαφορική Διάγνωση Πνευμονιών (SARS-CoV-2 / άλλοι ιοί/ βακτήρια)

Παρόλο που διάφοροι τύποι πνευμονιών έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά απεικόνισης, οι πνευμονίες που προκαλούνται από τον SARS-CoV-2, από άλλους ιούς και από βακτήρια φαίνεται να μοιράζονται μερικά κοινά χαρακτηριστικά κατά την απεικόνισή τους. Σε μερικές περιπτώσεις, είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί η πνευμονία Covid-19 μόνο με την απεικόνιση, επομένως οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών, το ιστορικό επαφής τους και οι εργαστηριακές τους εξετάσεις θα πρέπει, επίσης, να λαμβάνονται υπόψη για να τεθεί η τελική διάγνωση. Οι Dai WC et al., η έρευνα των οποίων δημοσιεύτηκε τον Μάρτιο στο Canadian Association of Radiologists' Journal, συνέκριναν τις πνευμονίες αυτές, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παραπάνω παράγοντες, τους ασθενείς τους και τη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα:

Χαρακτηριστικά άλλων ιικών πνευμονιών

Οι πνευμονίες αυτές προκαλούνται από τον ιό της γρίπης Α και Β, τους ιούς parainfluenza, τον κυτταρομεγαλοϊό, τον αδενοϊό και τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό. Οι ασθενείς αυτοί είναι, κυρίως, παιδιά και λιγότερο ενήλικες και άτομα της κοινότητας, προσβάλλονται την άνοιξη και το χειμώνα και στα συμπτώματά τους περιλαμβάνονται υψηλός πυρετός, βήχας, φαρυγγαλγία, μυαλγία κτλ. Σύμφωνα με τις εργαστηριακές εξετάσεις, προκύπτει θετικό αποτέλεσμα NAAT για τον αντίστοιχο ιό και αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων. Στην αξονική τομογραφία θώρακα παρατηρούνται φλεγμονή του διάμεσου πνευμονικού ιστού, εικόνες δικτυωτού προτύπου (γραμμοειδείς σκιάσεις που έχουν διαφορετικές κατευθύνσεις και σχηματίζουν την εικόνα δικτύου) και τοπικό πνευμονικό οίδημα ή/ και ατελεκτασία.

Χαρακτηριστικά βακτηριακής πνευμονίας

Πρόκειται για πνευμονίες που προκαλούνται από βακτήρια, π.χ. πνευμονιόκοκκο, και προσβάλλουν, κυρίως, τα παιδιά και την κοινότητα κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Τα συμπτώματά τους, τις περισσότερες φορές, είναι ήπια και αριθμητικά λιγότερα συγκριτικά με τις πνευμονίες που προκαλούνται από ιούς. Οι εργαστηριακές εξετάσεις αυτών των ασθενών δείχνουν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης και ιδιαίτερα υψηλή CRP. Στην αξονική τομογραφία, παρατηρεί κανείς βρογχική πνευμονία, λοβώδη πνευμονία, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, κεντρολοβιώδη οζίδια και πολλαπλές πυκνώσεις, κυρίως στο πνευμονικό παρέγχυμα.

5. Θεραπεία

Αρχές Θεραπείας

Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης μη επιπλεγμένης λοίμωξης συνιστάται η συμπτωματική αγωγή και η παρακολούθηση από οικογενειακό ιατρό^[94]. Τα ύποπτα κρούσματα σε μονόκλινα δωμάτια, ενώ τα επιβεβαιωμένα κρούσματα σε τμήμα χωρίς άλλους ασθενείς. Σε περίπτωση κρίσιμης κατάστασης, προτείνεται η εισαγωγή σε ΜΕΘ το συντομότερο δυνατό.

1. Οι ασθενείς συνιστάται να βρίσκονται σε διαρκές monitoring ζωτικών σημείων (καρδιακός ρυθμός, κορεσμός οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, αναπνευστικός ρυθμός, αρτηριακή πίεση). Επιπλέον: Υποστήριξη με επαρκή θρέψη, παροχή ύδατος και ηλεκτρολυτών.
2. Monitoring με γενική αίματος, CRP, PCT, δείκτες λειτουργίας των οργάνων, δείκτες πήξης, αέρια αρτηριακού αίματος, απεικονιστικές εξετάσεις θώρακος.
3. Οξυγονοθεραπεία με ρινικό καθετήρα, μάσκα, ρινική οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής, μη επεμβατικό αερισμό ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό^[102].

Αρχές οξυγονοθεραπείας:

Η οξυγονοθεραπεία αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού, αναπνευστική δυσχέρεια, υποξαιμία ή καταπληξία. Η οξυγονοθεραπεία πραγματοποιείται με ρυθμό ροής 5L/λεπτο με στόχο την επίτευξη SpO_2

- $\geq 90\%$ σε ενήλικες
- $\geq 92-95\%$ σε εγκυμονούσες
- $\geq 94\%$ σε παιδιατρικούς ασθενείς με αποφρακτική άπνοια, κεντρική κυάνωση, καταπληξία, σπασμούς, άπνοια ή σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια
- $\geq 90\%$ στους υπόλοιπους παιδιατρικούς ασθενείς ^[94].

Αναπνευστική υποστήριξη πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υποξική αναπνευστική δυσχέρεια ή ARDS. Προτιμάται ρινική οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής ή μη επεμβατικός αερισμός όταν ο ρινικός καθετήρας ή η μάσκα κρίνονται ανεπαρκείς ή όταν ο ασθενής αναπτύσσει υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή αναπνευστικής ανεπάρκειας που δε βελτιώνεται με τις άνωθεν μεθόδους εντός 1-2 ωρών πρέπει να προβαίνει ο ιατρός σε διασωλήνωση. Για επεμβατικό μηχανικό αερισμό προτιμάται χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (4-6 ml/kg) και χαμηλή πίεση εισπνοής (Πίεση πλατώ <30cmH₂O) ^{[102][107]}.

Το PEEP πρέπει να διατηρείται υψηλό και αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα πρέπει να αποφεύγεται λόγω κινδύνου ατελεκτασίας. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150\text{mmHg}$ ^[94]. Ασθενείς με σοβαρό ARDS πρέπει να αερίζονται σε πρηνή θέση για >12 ώρες τη μέρα. Για την διαδικασία της διασωλήνωσης πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα προστασίας ^{[94][102]}.

1. FFP3/N95 μάσκες
2. Προστατευτικά γυαλιά
3. Προστατευτικά γάντια
4. Ολόσωμη ρόμπα μιας χρήσης
5. Διπλά ποδονάρια ^[102]

Πριν τη διασωλήνωση πρέπει να πραγματοποιείται προοξυγόνωση με CPAP για 5 λεπτά σε 100% O₂. Επίσης πρέπει να ελέγχεται το οξεοβασικό ισοζύγιο πριν την εισαγωγή στον αναπνευστήρα, με στόχο τα διττανθρακικά στα ανώτερα όρια του φυσιολογικού (~28mEq/L), ενώ η οξέωση χωρίς διαταραχή του χάσματος ανιόντων προτείνεται να διορθώνεται με διττανθρακικά. Η διασωλήνωση πρέπει να λαμβάνει χώρα ή σε δωμάτιο αρνητικής πίεσης ή με τον ασθενή σε απομόνωση.

Πρέπει να διατηρείται ελεγχόμενη υπερκαπνία (pH~7,15 ή ελαφρώς υψηλότερο), ενώ σε ασθενείς με μη ανταποκρινόμενη υποξαιμία πρέπει να προτιμάται ECMO. Σε περίπτωση διασωλήνωσης ο επιθυμητός κορεσμός οξυγόνου κυμαίνεται μεταξύ 92% και 96% ^{[102][107]}.

Αρχές Διατροφικής Υποστήριξης

Ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει εντερική θρέψη ^[102]. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει απόδειξη ότι κάποιο συμπλήρωμα (πχ. Βιταμίνη) βελτιώνει την πρόγνωση. Ειδική εξαίρεση η Βιταμίνη C

(ασκορβικό οξύ) που φαινομενικά μειώνει την θνητότητα στην ιογενή πνευμονία, με τα αποτελέσματα να είναι αμφίβολα (CITRIS-ALI trial). Παρόλα αυτά ενδοφλέβια χορήγηση μεσαίας δόσης ασκορβικού οξέος φαίνεται να είναι ασφαλής.

Αρχές Ανάνηψης με Χορήγηση Υγρών

Στόχος είναι το ισοζύγιο υγρών να είναι αρνητικό (-) ή ισοζύγιο (0) προκειμένου να μειώνεται το νερό που εξαγγειώνεται στους πνεύμονες. Όσο είναι δυνατή προτείνεται η αποφυγή χορήγησης υγρών εφόσον ο ασθενής δε βρίσκεται σε καταπληξία^[97]. Σε περίπτωση σηπτικού σοκ, απαιτούνται αγγειοδραστικά/αγγειοσυσπαστικά για διατήρηση μέσης αρτηριακής πίεσης $\geq 65\text{mmHg}$. Για την ανάνηψη σε σηπτική καταπληξία προτιμώνται κρυσταλλοειδή, ισορροπημένα κρυσταλλοειδή ή αλβουμίνη. Χορηγούμε 30ml/kg την πρώτη ώρα. Στα παιδιά 20ml/kg ταχέως και έως 40-60ml/kg εντός ώρας. Αν με χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών δεν διατηρείται η μέση αρτηριακή πίεση τουλάχιστον 65mmHg, μπορεί να χορηγηθεί δοβουταμίνη ή άλλο ινότροπο^[94].

Αρχές Φαρμακευτικής Αντιμετώπισης και Υποψήφια Φάρμακα

Τα ακόλουθα φάρμακα χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της COVID-19 ενδοноσοκομειακά ή/και αποτελούν αντικείμενο κλινικών μελετών και δεν ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση ήπιων κρουσμάτων στην κοινότητα. Πρέπει να χορηγείται εμπειρική θεραπεία και για λοίμωξη αναπνευστικού βακτηριακής αιτιολογίας σε μη αποδεδειγμένο κρούσμα.

Αντιπηκτική αγωγή: Έχει φανεί από μελέτες ότι η COVID-19 δημιουργεί διαταραχές της πήκτικότητας που σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Κατά την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα πρέπει να αποφεύγεται το flushing με ηπαρίνη σε ασθενείς με έντονες διαταραχές της πήξης, διότι δυσχεραίνεται το monitoring των τιμών της πήξης. Σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης χωρίς αντενδείξεις προτιμάται η παρεντερική χορήγηση αντιπηκτικών, και ειδικά **ηπαρίνης/χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης**. Σε περίπτωση θρομβοκυτταροπενίας επαγόμενη από την ηπαρίνη συνίσταται αντικατάσταση της ηπαρίνης/χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης με **μπιβαλιρουδίνη/αργατροβάνη**.^[120]
Για τον ίδιο σκοπό εξετάζεται και η χρήση διπυριδαμόλης^[121]

1. Φωσφορική Χλωροκίνη/Υδροξυχλωροκίνη
Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Όχι πλήρως γνωστός, μεταβάλλει το pH των ενδοσωματίων, δυσχεραίνοντας την ιική είσοδο, μεταφορά και τα γεγονότα μετά την είσοδο. Εικάζεται επίσης ότι αναστέλλει τη γλυκοζυλίωση του ACE2 υποδοχέα οπότε αποτρέπει την πρόσδεση του ιού στα κύτταρα στόχο.

Gautret et al: Υδροξυχλωροκίνη + Αζιθρομυκίνη, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, που αξιοποίησε Υδροξυχλωροκίνη στα 200mg με ή χωρίς Αζιθρομυκίνη (500mg άπαξ και 250mg ημερησίως για 4 ημέρες) ^[99].

Zhi 2020: Consensus που συνιστά 500mg χλωροκίνης 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή πνευμονία από SARS-CoV-2, χωρίς αντένδειξη στη χλωροκίνη ^[105].

Gao 2020: Αποτελέσματα από 100+ ασθενείς συνάδουν με τη μείωση σε παροξυσμό της πνευμονίας, καλύτερα απεικονιστικά ευρήματα, μείωση του ιικού φορτίου και βράχυνση της κλινικής πορείας της νόσου. Συνιστούν μετά από συνεδρίαση την προσθήκη της Χλωροκίνης στο “Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Pneumonia Caused by COVID-19” που εκδίδεται από την “National Health Commission of the People's Republic of China” ^[96].

Dong et al: Η χλωροκίνη βρέθηκε να μπλοκάρει τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 σε χαμηλή μικρομοριακή συγκέντρωση ^[95].

Belgium Guidelines: Η υδροξυχλωροκίνη δείχνει μείωση ιικού φορτίου στο αναπνευστικό συγκριτικά με το placebo, προτιμάται από τη χλωροκίνη λόγω μικρότερης τοξικότητας. Σε έλλειψη υδροξυχλωροκίνης, προσαρμόζεται η αντίστοιχη δόσης της χλωροκίνης ^[100].

Clinical Infectious Diseases, ctaa237: In vitro μελέτη και προσομοίωση που συνηγορεί ότι δόση εφόδου 400mg υδροξυχλωροκίνης και 200mg δύο φορές τη μέρα για τέσσερις ημέρες δόση συντήρησης έχει τρεις φορές την αποτελεσματικότητα φωσφορικής χλωροκίνης, όταν δίνεται 500mg δυο φορές τη μέρα για 5 μέρες ^[106].

Singh et al: πέρα από τις περιορισμένες αποδείξεις για τη χρήση χλωροκίνης/υδροξυχλωροκίνης, παρουσιάζουν υψηλό λόγο πλεονεκτημάτων/ρίσκων οπότε λόγω περιορισμένων αποδεδειγμένων θεραπειών, προτείνεται να χρησιμοποιηθούν ειδικά σε χώρες με περιορισμένους πόρους (χαμηλό κόστος φαρμάκου) ^[104].

2. Lopinavir/Ritonavir

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Εμποδίζει την είσοδο του ιού στα κύτταρα.

Δεν υπάρχει μέχρι ώρας ένδειξη για τη χρήση αυτών πέρα από τα Guidelines του Πανεπιστημίου της Pennsylvania, όπου συνιστώνται ως εναλλακτική στην υδροξυχλωροκίνη, σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που απαιτούν μηχανικό αερισμό με βλάβη σε πολλά όργανα και όχι στην εγκυμοσύνη, με το σχήμα 400mg/100mg κάθε 12 ώρες per os για 10-14 μέρες σε συνδυασμό με Ριμπαβιρίνη 2g per os άπαξ και έπειτα 600mg per os ανα 8 ώρες ^[108]. Κλινικές μελέτες (B. Cao et al)^[98] δείχνουν έλλειψη αποτελεσματικότητας. Είναι ένας από τους συνδυασμούς που θα δοκιμαστεί στις SOLIDARITY και Discovery κλινικές μελέτες.

3. Remdesivir

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Προφάρμακο που μεταβολίζεται στην ενεργή μορφή του (GS-441524) το οποίο είναι ανάλογο της αδενοσίνης, οπότε αλληλεπιδρά με την ιική RNA πολυμεράση και αποφεύγει τον έλεγχο από την εξωριβονουκλεάση, καθυστερώντας την παραγωγή ιικού RNA.

Μόνο in vitro δεδομένα, δεν διατίθεται εμπορικά, ένδειξη σε σοβαρή νόσο σε συνδυασμό με χλωροκίνη/υδροχλωροκίνη σε Ιταλία, μόνη της στη Γαλλία, ένδειξη σε κρίσιμη κατάσταση για 10 ημερες σε Ιταλία, Γαλλία, Ολλανδία και Ελβετία ^[100]. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του πανεπιστημίου της Πεννσυλβανίας, ένδειξη σε ασθενή υπό μηχανικό αερισμό χωρίς σοβαρή πνευμονική βλάβη 200mg IV για την 1η μέρα και έπειτα 100mg IV για 10-14 ημέρες ^[108].

4. Favipiravir

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Αναστέλλει την ιική RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση.

Καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με το συνδυασμό Lopinavir-Ritonavir σε κλινική μελέτη που έδειξε σαφή μείωση του ιικού φορτίου και βελτίωση της CT θώρακος , αναμονή για αποτελέσματα σε ασθενείς με βαρύτερη κλινική εικόνα. ^[95]

5. Tocilizumab

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Αναστέλλει την IL-6, μπλοκάρει την καταιγίδα κυτταροκινών

Δρα ενάντια στην καταιγίδα κυτταροκινών, περιλαμβάνεται στα guidelines της κινεζικής National Health Commission, για ασθενείς με σοβαρές πνευμονικές βλάβες που παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα IL-6. Η δοσολογία είναι αρχικά 4-8ml/kg, με προτεινόμενη δόση τα 400mg διαλυμένα σε 100ml φυσιολογικού ορού 0,9%, το οποίο πρέπει να χορηγηθεί για περισσότερο από μία ώρα ^[105].

6. Camostat Mesilate

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Αναστέλλει την τρानσμεμβρανική πρωτεάσης σερίνης 2 (TMPRSS2)

In vitro μπλόκαρε την είσοδο του SARS-CoV-2 σε Calu-3 κύτταρα πνεύμονα ^[101].

7. IFN-β

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Ενεργοποίηση της ενδογενούς αντιϊκής άμυνας.

Σε κλινική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Southampton και άλλα 10 νοσοκομεία του NHS για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της στο σκεύασμα SNG001 σε 100 ασθενείς με COVID-19. Θα χορηγηθεί σε εισπνεύσιμη μορφή που θα διοχετεύει περαιτέρω IFN-β στους πνεύμονες με σκοπό να αντισταθμίσει την αναστολή της παραγωγής της εξαιτίας της δράσης του ιού ^[110].
Εξετάζεται η δράσης της σε συνδυασμό με το προαναφερθέν Lopinavir/Ritonavir στην SOLIDARITY trial.

8. Αναρρωνύον Πλάσμα (convalescent plasma)

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης: Παθητική ανοσοποίηση, μέσω μεταφοράς έτοιμων αντισωμάτων από νοσούντες που ιάθηκαν

Η μέθοδος αυτή έχει παρουσιαστεί σε πληθώρα κλινικών μελετών και προτείνεται να αξιοποιηθεί σε ασθενείς με επιβαρυντικούς παράγοντες για τη νόσο που είναι ακόμα στην αρχή της κλινικής πορείας. Φαίνεται να μην παρουσιάζει έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες.^[122,123]

SOLIDARITY trial

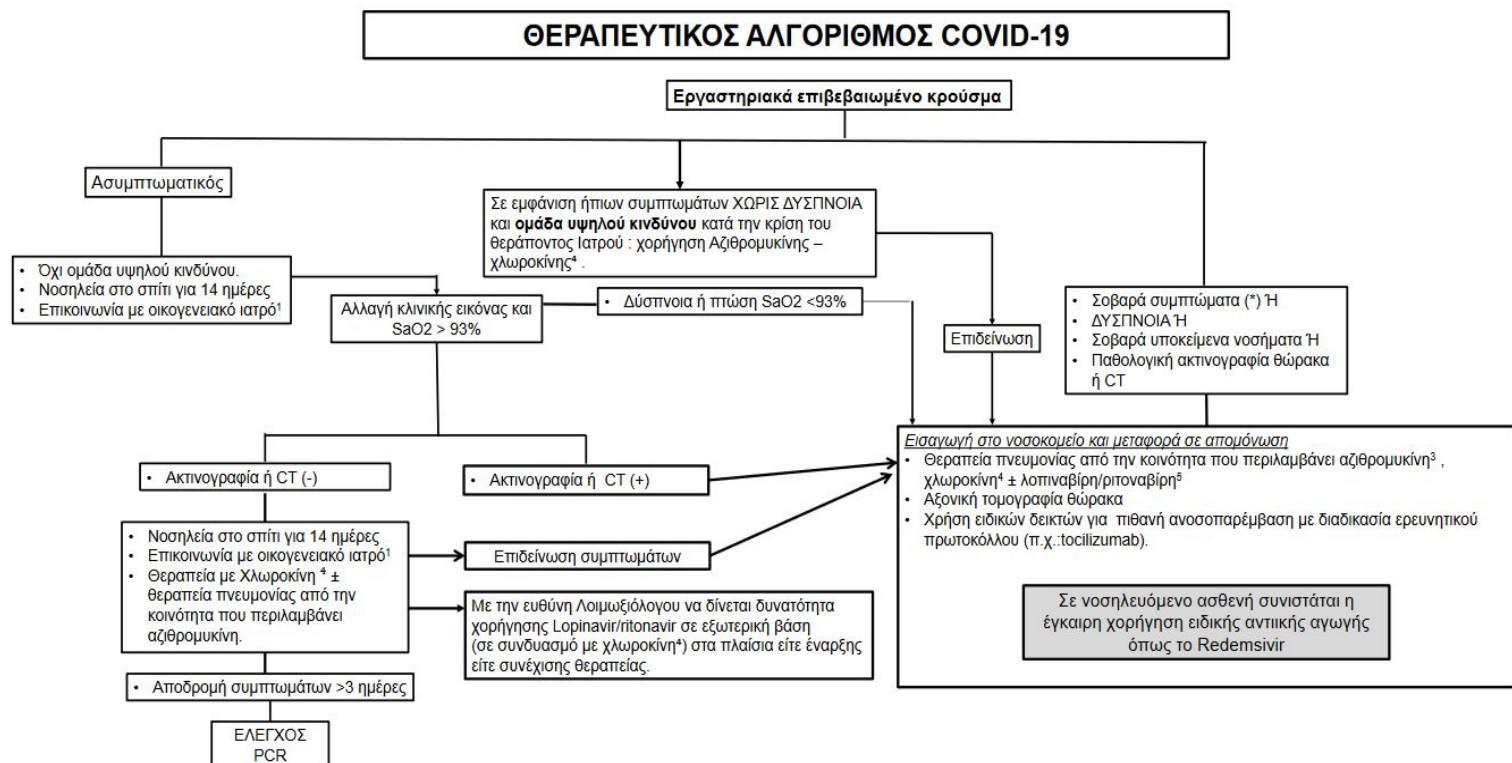
Παγκόσμια mega-έρευνα σχεδιασμένη από τον ΠΟΥ που θα περιλαμβάνει δυνητικά χιλιάδες ασθενείς από όλο τον κόσμο και θα εξετάσει την αποτελεσματικότητα τεσσάρων θεραπευτικών σχημάτων:

- A. Remdesivir
- B. Χλωροκίνη/Υδροξυχλωροκίνη
- C. Ritonavir/Lopinavir
- D. Ritonavir/Lopinavir+IFN-β

Discovery trial

Το γαλλικό πρακτορείο βιοιατρικής έρευνας INSERM ανακοίνωσε την Discovery trial που θα είναι αντίστοιχη της SOLIDARITY με τα ίδια φάρμακα, πλην της Χλωροκίνης, στην Ευρώπη με 3200 ασθενείς.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΟΥ ΕΟΔΥ



¹ Επικοινωνία από οικογενειακό ιατρό.

² Ο οικογενειακός ιατρός εκτιμά αν τελικά χρειάζεται αξονική τομογραφία θώρακος ή απλή ακτινογραφία θώρακα

³ 500mg άπαξ ημερησίως επί 7 ημέρες (ΠΡΟΣΟΧΗ για πιθανή καρδιοτοξικότητα)

⁴ Υδροχλωροκίνη : 400mg ανά 12ωρο την πρώτη ημέρα και 200mg x 2 τις επόμενες 5-7 ημέρες (ή 400mg x1). Φωσφορική χλωροκίνη: 500mg x 2 για 5-7 ημέρες. (ΠΡΟΣΟΧΗ για πιθανή καρδιοτοξικότητα: παράταση QT> 500msec, myasthenia gravis, porphyria, επιληψία, βλάβη σφιγξοφλεβιακής και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα – βλ. <http://www.covid19-druginteractions.org>. Αν), καθημερινό ΗΚΓ αν το αρχικό QTc 450-500 και τακτική παρακολούθηση βιοχημικών παραμέτρων* 200mg /500mg ανά 12ωρο για 7-14 ημέρες. Επί γαστρεντερικών διαταραχών να διακόπτεται.

⁵ Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μικρότερος από 2.500/κκx ή απόλυτος αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 100.000 κκx ή τρυνασιμινάσης μεγαλύτερες από 1.5 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή

(*) Σοβαρά Συμπτώματα: Υψηλός πυρετός Θ > 38,5, ή επιδείνωση ή επανεμφάνιση του πυρετού μετά από ύφεση ή ή κορεσμός αρτηριακού αίματος SaO₂<93%,

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
Cao Y, et al. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1058/NEJMoa20012824
Chang D, et al. *JAMA* 2020; doi: org/10.1001/jama.2020.1623
Guan W, et al. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1058/NEJMoa2002032
Mehta P, et al. *Lancet* 2020; doi:org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0
Wang D, et al. *JAMA* 2020; doi: org/10/1001/jama.2020.1585

6. Ομάδες Κινδύνου και Επιδημιολογικά

Ομάδες Κινδύνου και Θνητότητα

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ασθένειες, υπάρχουν ομάδες του πληθυσμού που είναι πιο ευπαθείς, παρουσιάζουν δηλαδή αφενός μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μια νόσο και αφετέρου να εμφανίσουν σοβαρότερες επιπλοκές άπαξ και νοσήσουν. Έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες προκειμένου να προσδιοριστούν οι λεγόμενες ομάδες υψηλού

κινδύνου για λοίμωξη από τον SARS -CoV-2. Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα οι παράγοντες που φαίνεται να αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο προσβολής από τον ιό είναι δύο: **η ηλικία** και η ύπαρξη **χρόνιων υποκείμενων νοσημάτων**.

Πιο αναλυτικά, πολλές έρευνες έχουν δείξει πως η ολική θνητότητα του ιού κυμαίνεται από 0,7% έως και 3,8%. Αυτή αυξάνεται σημαντικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (21,9%) και έχει αποδειχθεί πως είναι μεγαλύτερη σε άντρες απ' ότι σε γυναίκες. Η μέση ηλικία των θανόντων είναι 75 ετών [2,3,6,9,14]. Μεγάλη θνητότητα παρατηρείται και μεταξύ των ατόμων με σημαντικές συννοσηρότητες. 10,5% για αυτούς με Καρδιαγγειακή Νόσο, 7,3% για αυτούς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I ή II, 6,3% για αυτούς με Χρόνιες Νόσους του Αναπνευστικού (Ασθμα, Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια), 6,0% για αυτούς με Υπέρταση και 5,6% για αυτούς με Καρκίνο. Η θνητότητα σε ασθενείς με πολύ σοβαρή λοίμωξη είναι 49,0% [14].. Είναι γεγονός βέβαια πως η τρίτη ηλικία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χρόνιων υποκείμενων νοσημάτων. Γι αυτό και είναι χρήσιμο να διευκρινίσουμε στο σημείο αυτό, ότι σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, **η ηλικία άνω των 65 ετών** βρέθηκε να αποτελεί αυτό που ονομάζουμε **ανεξάρτητο παράγοντα κίνδυνου** για προσβολή κι εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών η/και θανάτου από COVID-19. Ήτοι, ανεξαρτήτως του αν συνάρχουν η όχι αλλά νοσήματα οι πολίτες άνω των 65 ετών αποτελούν εξ ορισμού ομάδα αυξημένου κινδύνου.

Προϊούσης της επιδημίας, σε σημαντικό παράγοντα κινδύνου όσων αφορά την εμφάνιση επιπλοκών αναδείχθηκε επίσης και η νοσογόνος παχυσαρκία με Δείκτης Μάζας Σώματος > 40. Κάτι τέτοιο είναι κατανοητό, δεδομένης της επιβάρυνσης που ασκεί η παχυσαρκία στη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος αλλά και την υψηλή συσχέτισή της με άλλα χρόνια νοσήματα όπως η υπέρταση και ο διαβήτης τύπου 2.

Ακόμα από τις ομάδες υψηλού κινδύνου δεν εξαιρούνται οι άνθρωποι που είναι ανοσοκατεσταλμένοι, παρουσιάζουν δηλαδή σοβαρά μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού τους συστήματος, είτε λόγω κάποιας πάθησης ,είτε εξαιτίας της λήψης συγκεκριμένων φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, anti-TNF κ.α). Περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για να προσδιοριστεί ακριβώς ποιοι είναι αυτοί οι ασθενείς και να γίνει κατάταξη του κινδύνου που αντιμετωπίζουν σε συνάρτηση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

AGE, years	CASE FATALITY RATE, %
0-9	---
10-19	0.2
20-29	0.2
30-39	0.2
40-49	0.4
50-59	1.3
60-69	3.6
70-79	8.0
> 80	14.8

COMORBID CONDITION	CASE FATALITY RATE, %
HYPERTENSION	6.0
DIABETES	7.3
CARDIOVASCULAR DISEASE	10.5
CHRONIC RESPIRATORY DISEASE	6.3
CANCER (any)	5.6
NONE	0.9

(Δεδομένα από μελέτη στην Κίνα)

Coronavirus: case fatality rates by age

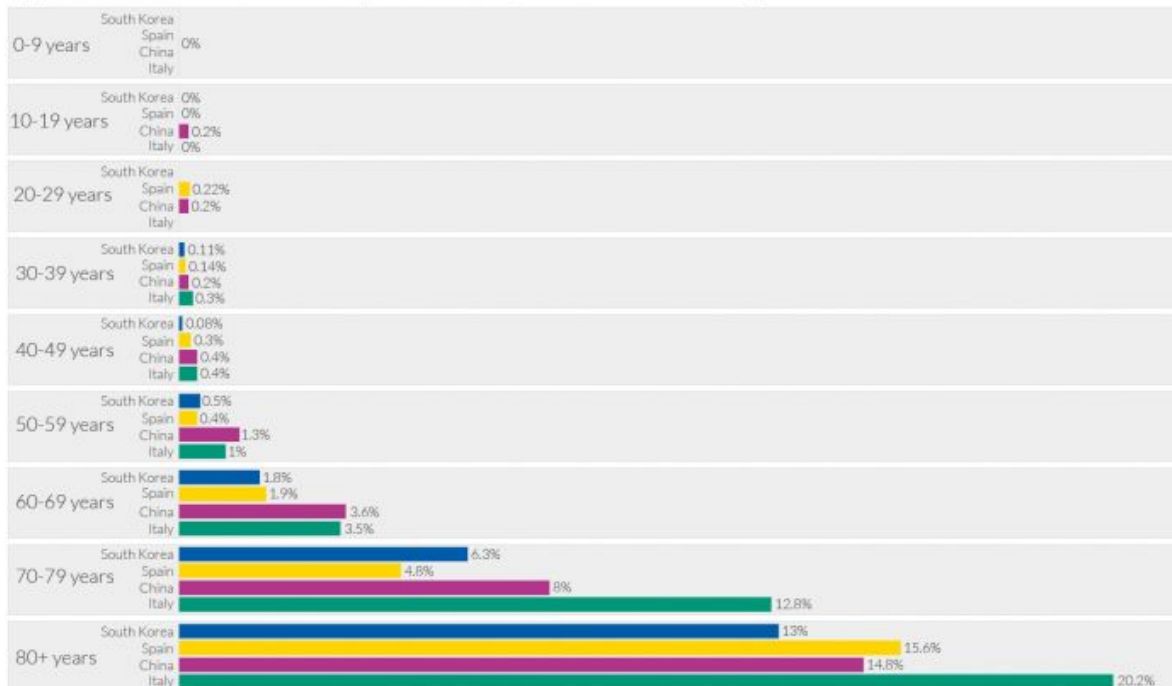
Our World
in Data

Case fatality rate (CFR) is calculated by dividing the total number of confirmed deaths due to COVID-19 by the number of confirmed cases.

Two of the main limitations to keep in mind when interpreting the CFR:

(1) many cases within the population are unconfirmed due to a lack of testing.

(2) some individuals who are infected will eventually die from the disease, but are still alive at time of recording.



Note: Case fatality rates are based on confirmed cases and deaths from COVID-19 as of: 17th February (China); 24th March (Spain); 24th March (South Korea); 17th March (Italy).

Data sources: Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC); Spanish Ministry of Health; Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC).

Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA.

OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the authors Hannah Ritchie and Max Roser.

(Δεδομένα από συνδυαστική μελέτη σε Κίνα, Νότια Κορέα, Ισπανία και Ιταλία).

Μια υποομάδα των ατόμων τρίτης ηλικίας οι οποίοι διατρέχουν μεγαλύτερες πιθανότητες προσβολής από τη νόσο, αποτελούν τα άτομα που διαμένουν σε οίκους ευγηρίας, λόγω πρωτίστως συνθηκών (ομαδικής) διαβίωσης, χαμηλότερης τήρησης των κανόνων υγιεινής, και επιβάρυνσης με πολλά υποκείμενα νοσήματα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΠΟΥ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΑΝ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΤΟΥΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ

1) Η Μεγαλύτερη θνητότητα στις προσβεβλημένες περιοχές της Ιταλίας

Στην Ιταλία παρατηρείται θνητότητα της τάξης του 7,2%. Αυτό όμως πιθανόν να οφείλεται σε τρεις παράγοντες. Αρχικά, η Ιταλία έχει μεγαλύτερο ποσοστό ηλικιωμένων στον πληθυσμό της σε σύγκριση με την Κίνα, στην οποία έγινε και η πλειονότητα των ερευνών. Επίσης,

υπάρχει μια διαφορά στον τρόπο που ορίστηκαν “οι θάνατοι οφειλόμενοι στην COVID-19”. Τέλος, λόγω έλλειψης υλικών, στην Ιταλία αναγκάστηκαν να κάνουν τεστ για την διάγνωση του ιού μόνο στα πιο σοβαρά περιστατικά και επομένως μεγαλύτερο ποσοστό των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων βρίσκεται σε κίνδυνο ^[15]. Πιθανόν η διακύμανση της θνητότητας στις διάφορες έρευνες στην Κίνα να οφείλεται σε παρόμοιες διαφορές μεταξύ των περιοχών που προσβλήθηκαν.

2) Τα ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα προσβολής στα παιδιά.

Οι σοβαρές λοιμώδεις νόσοι τείνουν να πλήττουν περισσότερο τα λεγόμενα δύο άκρα του ηλικιακού φάσματος, δηλαδή τα παιδιά και τους ηλικιωμένους, τόσο με μεγαλύτερο ποσοστό προσβολής όσο και θνησιμότητας. Κάτι τέτοιο, έχει επιβεβαιωθεί πλειστάκις στο παρελθόν σε πολλές επιδημίες αλλά και πανδημίες σε παγκόσμια κλίμακα.

Για παράδειγμα, στην περίπτωση της ελονοσίας η πλειονότητα των θανάτων (με ποσοστό 57%) αφορά σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών. Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα που ήρθαν στο φως, σχετικά με μια από τις μεγαλύτερες πανδημίες της ανθρωπότητας, αυτή της Ισπανικής Γρίπης το 1918, όπου τα παιδιά αποτέλεσαν το πιο ευάλωτο κομμάτι της τότε κοινωνίας.

Στην περίπτωση του COVID-19 ωστόσο, παρατηρείται ένα μάλλον πρωτόγνωρο στα ιατρικά χρονικά φαινόμενο. Η ηλικιακή ομάδα από 0-19 ετών, που αφορά παιδιά κι εφήβους σημειώνει τα χαμηλότερα ποσοστά προσβολής από τη νόσο ενώ αξίζει να τονιστεί ότι δεν έχει σημειωθεί ούτε ένας θάνατος στις ηλικίες από 0-9 ετών, τόσο σε εθνικό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο. Αντιστοίχως και το ποσοστό των θανάτων στις ηλικίες 10-19 συνεχίζει να παραμένει πολύ χαμηλότερο σε σύγκριση με αυτό των ενηλίκων σε διεθνές επίπεδο. Επιπλέον, πέραν του ότι προσβάλλονται σε μικρότερο βαθμό, τα παιδιά φαίνεται και να νοσούν πιο ήπια.

Τα συμπεράσματα αυτά αντικατοπτρίζονται σχηματικά και στον πίνακα που αφορά την πλέον πρόσφατη στατιστική καταγραφή κρουσμάτων, θανάτων και νοσηλείων στη χώρα μας.

Πίνακας 1: Ηλικιακή κατανομή επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19

	Σύνολο κρουσμάτων COVID-19*	Θάνατοι ασθενών με COVID-19	Νοσηλευόμενοι διασωληνωθέντες
Σύνολο			
0 – 17 ετών	103 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)
18 – 39 ετών	748 (30.9%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)
40 – 64 ετών	1045 (43.1%)	36 (24.7%)	14 (40.0%)
65 και άνω	527 (21.7%)	108 (74.0%)	20 (57.1%)
Άνδρες			
0 – 17 ετών	45 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
18 – 39 ετών	407 (30.3%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)
40 – 64 ετών	586 (43.7%)	29 (27.1%)	10 (37.0%)
65 και άνω	304 (22.7%)	76 (71.0%)	17 (63.0%)
Γυναίκες			
0 – 17 ετών	57 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
18 – 39 ετών	341 (31.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
40 – 64 ετών	458 (42.4%)	7 (17.9%)	4 (50.0%)
65 και άνω	223 (20.7%)	32 (82.1%)	3 (37.5%)

* Τα στοιχεία αφορούν τα κρούσματα εκείνα για τα οποία είναι γνωστή και επιβεβαιωμένη η ηλικία τους

2

Η τελευταία αναδρομική μελέτη κρουσμάτων που διενεργήθηκε στην Κίνα, ανέδειξε ότι σε ποσοστό 4% τα παιδιά που προσβλήθηκαν από τον ιό παρέμειναν ασυμπτωματικά, ενώ σε ποσοστό 51% εμφάνισαν πολύ ήπια συμπτώματα. Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα αντιμετώπισε το 39% της ηλικιακής ομάδας από 0-19 ετών, ενώ μόλις το 6% αντιμετώπισε σοβαρές επιπλοκές (σε αντίθεση με το 18,6 % που αφορά στους ενήλικες). Σημειωτέον ότι καταγράφηκε ένας και μόνο θάνατος έφηβου αγοριού 14 ετών που αντιμετώπιζε χρόνια προβλήματα υγείας. Η συμπεριφορά της νέας αυτής νόσου απέναντι στα παιδιά αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και έρευνας για την επιστημονική κοινότητα.

Σύμφωνα με τις πρώτες υποθέσεις το φαινόμενο αυτό, ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι τα παιδιά ταξιδεύουν λιγότερο και επομένως έχουν λιγότερες επαφές με προσβεβλημένα άτομα ή άτομα φορείς. Επίσης, η αθροιστική έκθεση των παιδιών σε βλαπτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα και οι ατμοσφαιρικοί ρύποι είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με αυτή των ενηλίκων. Ως εκ τούτου το αναπνευστικό σύστημα των παιδιών είναι λιγότερο επιβαρυνμένο και άρα λιγότερο ευάλωτο στις λοιμώξεις. Ακόμα δεν πρέπει να ξεχνάμε το γεγονός ότι τα παιδιά σπανίως έχουν άλλα υποκείμενα νοσήματα που να δυσχεραίνουν την πορεία και την πρόγνωση τους, εφόσον νοσήσουν.

Νεότερες επιστημονικές υποθέσεις συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά ίσως προσλαμβάνουν τον ιό σε μικρότερο ποσοστό, διότι εκφράζουν του κυτταρικούς υποδοχείς για την πρόσδεσή του, σε μικρότερο επίπεδο σε σχέση με τους ενήλικες. Ιδιαίτερη μνεία αξίζει μια πρόσφατη ερευνητική παρατήρηση σύμφωνα με την οποία η έκφραση του ενζύμου ACE2, η οποία φθίνει με την πάροδο της ηλικίας, φαίνεται να προστατεύει τον πνεύμονα από τις βλαπτικές επιδράσεις των αναπνευστικών ιών, συμπεριλαμβανομένου και του COVID-19, προσδίδοντας σχετική ανθεκτικότητα απέναντι στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας-ανεπάρκειας που αποτελεί και το αίτιο θανάτου από τον ιό SARS-CoV-2.

Ο ισχυρισμός αυτός, βέβαια, οφείλει να επαληθευθεί σε περισσότερες κλινικές μελέτες προτού υιοθετηθεί από την επιστημονική κοινότητα ωστόσο δεν παύει να γεννά ελπίδες σχετικά με την ανεύρεση ειδικής θεραπείας. Η αποκωδικοποίηση της «παράδοξης» συμπεριφοράς του ιού απέναντι στα παιδιά ίσως οδηγήσει σε γνώσεις που θα αξιοποιηθούν στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων κατά του novel- covid-19.

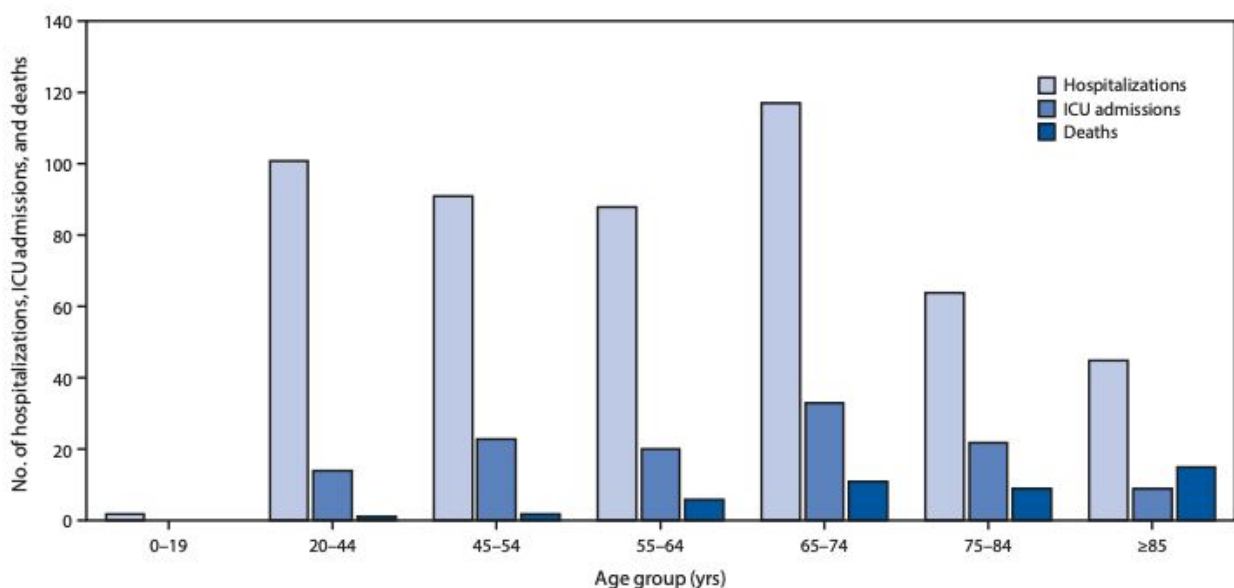
Υποσημείωση : Εξαίρεση στον παραπάνω «κανόνα» αποτελούν τα βρέφη και νεογνά, παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους, τα οποία ανευρέθηκαν να είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε σοβαρές ως θανατηφόρες επιπλοκές, συγκρινόμενες με τα παιδιά μεγαλύτερων ετών.

Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι σύμφωνα με την προαναφερθείσα αναδρομική μελέτη κρουσμάτων στην Κίνα, κλινικά σοβαρή νόσο εμφάνισε το 11% των νεογνών , σε αντίθεση με το 7% των παιδιών ηλικίας έως 5 ετών ,το 4% των παιδιών ηλικίας 6-10 ετών , το 4% των εφήβων ηλικίας 11-15 ετών και το 3% των εφήβων ηλικίας 16 ετών και άνω.

Προσοχή! Τα ως άνω επιδημιολογικά δεδομένα, σε καμία περίπτωση δεν υπαινίσσονται ότι τα παιδιά βρίσκονται στο «απυρόβλητο» της νόσου ή ότι δεν κινδυνεύουν από επιπλοκές. Το μόνο που έχει παρατηρηθεί στατιστικά είναι το χαμηλότερο ποσοστό προσβολής κι επιπλοκών. Πρέπει να γίνει απόλυτα σαφές ότι κάθε παιδί, όπως και κάθε ενήλικας, είναι εν δυνάμει ασθενής στην σύγχρονη αυτή πανδημία. Κανείς δεν είναι προστατευμένος κι ανθεκτικός , κι αυτή είναι μια παρανόηση επικίνδυνη που πρέπει πάση θυσία να διαχωρίσουμε.

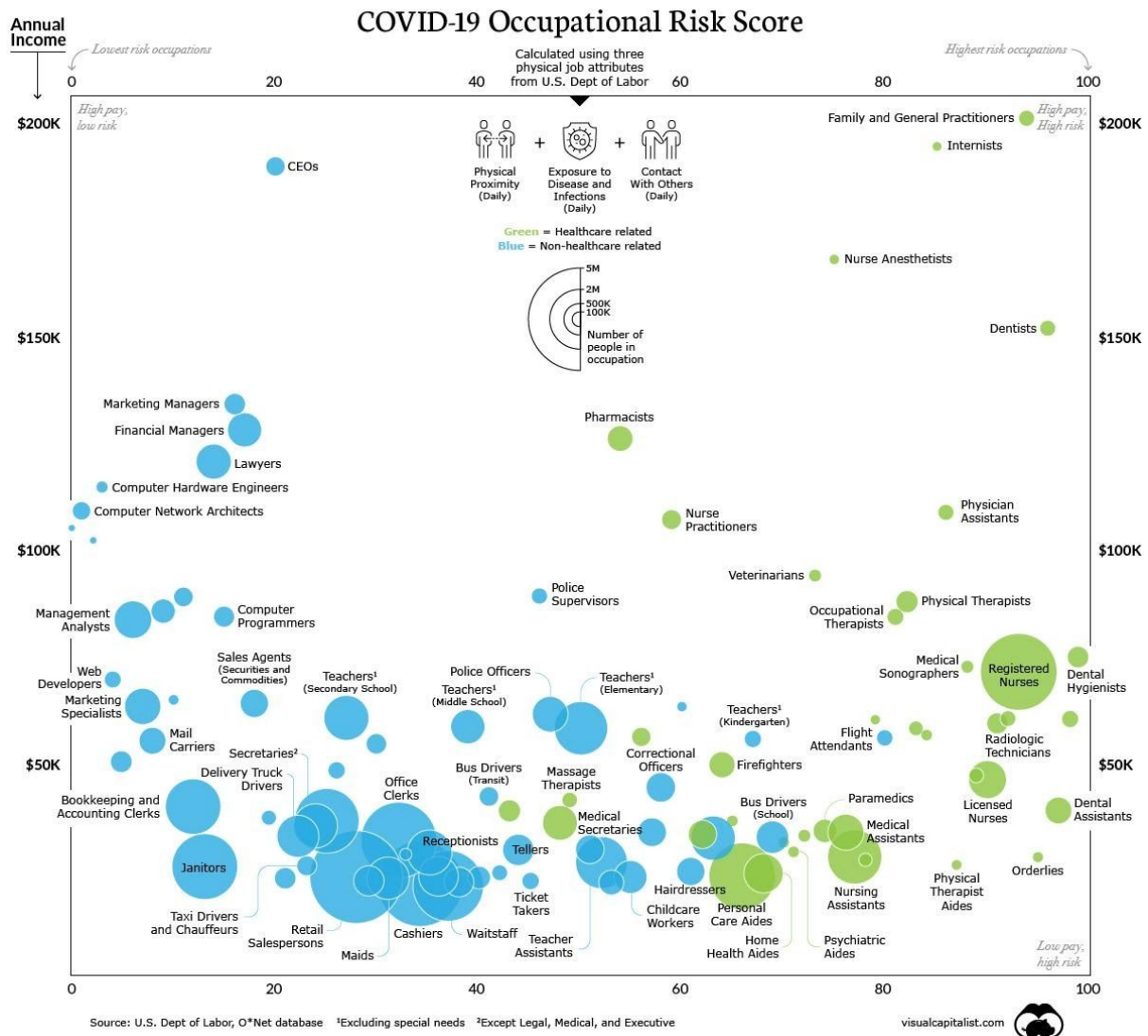
Στο ίδιο μήκος κλίματος, πρέπει να γίνει σαφές ότι η επιβεβαιωμένη ευαλωτότητα των προαναφερθέντων ομάδων απέναντι στην λοίμωξη από τον νέο κορωνοϊό δε συνεπάγεται και ανοσία της υπόλοιπης μερίδας του πληθυσμού. Δεν πρέπει να δημιουργηθεί η εντύπωση ότι είναι κανείς άτρωτος ή προστατευμένος επειδή είναι νέος ή/και υγιής. Ο COVID-19 είναι ένα καινούργιο στέλεχος, του οποίου τη συμπεριφορά μαθαίνουμε μέρα με τη μέρα, προσβάλλει αποδεδειγμένα όλες τις κοινωνικές ομάδες και χρήζει επαγρύπνησης και υπεύθυνης συμπεριφοράς.

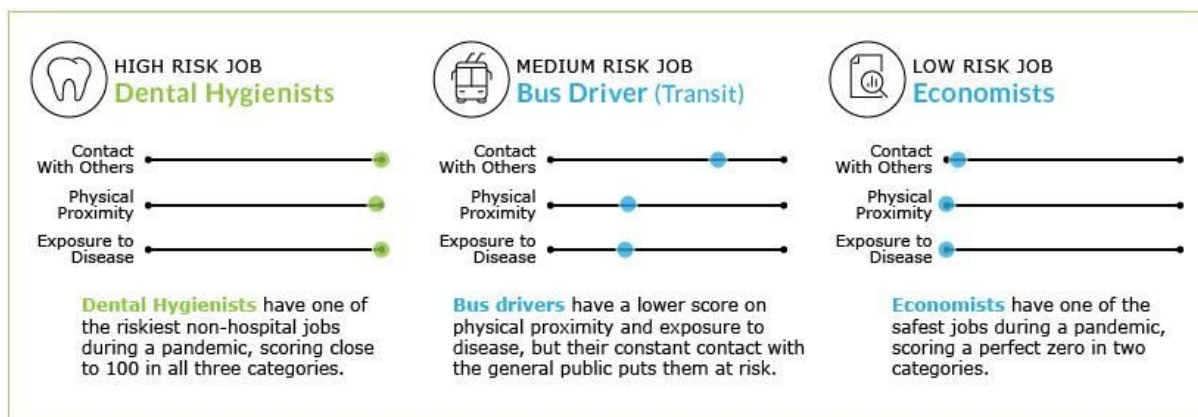
FIGURE 2. COVID-19 hospitalizations,* intensive care unit (ICU) admissions,† and deaths,§ by age group — United States, February 12–March 16, 2020



Το 38% όλων των ασθενών που χρειάστηκε να νοσηλευτούν εξαιτίας του SARS-2 ήταν μεταξύ 20 και 54 ετών. Γίνεται με άλλα λόγια και αριθμητικά σαφές πως κάθε πολίτης είναι εν δυνάμει ασθενής και η έκβαση δεν είναι εγγυημένη, δυστυχώς, για καμία πληθυσμιακή ομάδα.

3) Επαγγελματική διαστρωμάτωση κινδύνου, όπως αυτή διαμορφώθηκε σε χώρες της Αμερικής.





COVID-19 και HIV

Στις ΗΠΑ περίπου τα μισά άτομα που είναι διεγνωσμένα με HIV είναι 50 ετών ή περισσότερο. Επίσης τα άτομα με HIV έχουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης υποκείμενων νοσημάτων. Ο συνδυασμός αυτών των δύο αυξάνει τον κίνδυνο για πιο σοβαρή λοίμωξη εάν αυτά τα άτομα νοσήσουν από τον COVID-19.

Βήματα που μπορούν να κάνουν άτομα με HIV για να προετοιμαστούν, επιπλέον των βημάτων που προτείνονται για τον γενικό πληθυσμό:

- Βεβαιωθείτε πως έχετε προμήθεια για τουλάχιστον 30 ημέρες από τα φάρμακα που παίρνετε για τον HIV καθώς και από άλλα αναλώσιμα που χρειάζεστε για τη διαχείριση της ασθένειας σας.
- Μιλήστε με τον πάροχο υγείας σας και βεβαιωθείτε πως έχετε κάνει όλα τα απαραίτητα εμβόλια, συμπεριλαμβανομένων του εμβολίου για την εποχική γρίπη και για την βακτηριακή πνευμονία, καθώς αυτές οι ασθένειες επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τους ασθενείς με HIV.
- Δημιουργήστε ένα σχέδιο για κλινική φροντίδα εάν πρέπει να μείνετε στο σπίτι για μερικές εβδομάδες.
- Προσπαθήστε να καθιερώσετε ένα δίκτυο τηλεϊατρικής με τον πάροχο υγείας σας. Εάν η τηλεϊατρική δεν είναι διαθέσιμη, βεβαιωθείτε πως μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγείας σας μέσω τηλεφώνου ή φαξ.
- Βεβαιωθείτε πως μπορείτε να διατηρήσετε ένα κοινωνικό δίκτυο από απόσταση, όπως στο διαδίκτυο, μέσω τηλεφώνου ή μέσω βιντεο-συνομιλίας. Αυτό θα βοηθήσει να παραμείνετε κοινωνικά ενεργοί και ψυχικά υγιείς, κάτι που είναι εξαιρετικά σημαντικό για άτομα με HIV.
- Άτομα με HIV είναι πιο πιθανόν, σε σχέση με άλλους, να χρειαστούν επιπλέον βοήθεια από φίλους, συγγενείς, γείτονες, κοινωνικούς λειτουργούς και άλλους. Εάν αρρωστήσετε βεβαιωθείτε πως θα διατηρήσετε επαφή, τηλεφωνικά ή μέσω email με άτομα που μπορούν να σας βοηθήσουν.

Επιδημιολογικά μέτρα και Στρατηγικές στην αντιμετώπιση του SARS-CoV2

Το τίμημα που καλείται να πληρώσει η ανθρωπότητα στη προσπάθεια να ξεπεραστεί η νέα Πανδημία, αποτελεί στοίχημα τόσο για τους διοικούντες των χωρών όσο και για το σύνολο της Παγκόσμιας Επιστημονικής Κοινότητας. Σε διάγγελμα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας την 25-3-2020 ο επικεφαλής του δήλωσε πως οι αποφάσεις που λαμβάνουμε και οι

δράσεις που αναλαμβάνουμε τώρα θα καθορίσουν το πόσες ακόμα ζωές θα χαθούν. Για να επιβραδύνουν την εξάπλωση της Covid-19, πολλές χώρες έχουν εφαρμοσει ή εισαγάγει πρωτοφανή μέτρα με σημαντικό κοινωνικό και οικονομικό κόστος.

Ένα από τα βασικότερα μέτρα, με βάση τις οδηγίες του WHO (World Health Organization), είναι η εφαρμογή του μέτρου της απομόνωσης των ανθρώπων και της απαγόρευσης της μετακίνησής τους. Στις χώρες όπου αυτό εφαρμόστηκε, είχε ως αποτέλεσμα να κερδηθεί όλο και περισσότερος χρόνος, ενώ παράλληλα μειώθηκε η πίεση στο εκάστοτε σύστημα υγείας. Ο κύριος στόχος αυτής της δράσης, μέσω του χρόνου είναι η εφαρμογή περισσότερων στοχευμένων μέτρων και σε δεύτερη φάση να σταματήσει η μετάδοση του ιού [1].

Παρόμοια είναι και η προσέγγιση του ECDC, όπως προκύπτει από σχετικό technical report που δημοσιεύτηκε 23-3-2020, του οποίου τα βασικά σημεία παρατίθενται παρακάτω :

1. Η κοινωνική απομάκρυνση στοχεύει, με ποικίλους τρόπους, στην ελαχιστοποίηση της φυσικής επαφής μεταξύ ατόμων, μειώνοντας έτσι τη δυνατότητα για νέες μολύνσεις.
2. Οι αποφάσεις σχετικά με τον χρόνο και τον τρόπο εφαρμογής των μέτρων κοινωνικής απομάκρυνσης πρέπει πάντοτε να τεκμηριώνονται από τα αποδεικτικά στοιχεία, αλλά πολύ σπάνια βασίζονται σε ακριβή στοιχεία. Οι κοινωνικές και πολιτικές μελέτες θα πρέπει επίσης πρέπει να ληφθούν υπόψη.
3. Η ανίχνευση περιπτώσεων COVID-19 και / ή θανάτων έξω από τις γνωστές αλυσίδες μετάδοσης, είναι ένα ισχυρό σήμα ότι τα μέτρα κοινωνικής απομάκρυνσης όπως, το κλείσιμο των χώρων εργασίας / σχολείων, οι ακυρώσεις μαζικών συγκεντρώσεων, και η καραντίνα των πληγείσων περιοχών θα πρέπει να ληφθούν.
4. Η έγκαιρη, αποφασιστική, ταχεία, συντονισμένη και ολοκληρωμένη εφαρμογή των μέτρων και το κλείσιμο επιχειρήσεων, η καραντίνα είναι πιθανό να είναι πιο αποτελεσματική στην επιβράδυνση της εξάπλωσης του ιού από μια καθυστερημένη εφαρμογή [2].

Το ερώτημα που προκύπτει είναι :

Με την εφαρμογή του παραπάνω μέτρου, πόσο κατάλληλα θα χρησιμοποιηθεί ο χρόνος που κερδίζει κάθε χώρα, ώστε τελικά να περιοριστεί η Πανδημία (;).

Στόχος των παραπάνω δράσεων, είναι να επιτρέψουν την εφαρμογή πιο στοχευμένων μέτρων που απαιτούνται για να σταματήσει η μετάδοση και να σωθούν ζωές.

Όπως αναφέρεται από τον επικεφαλής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπάρχουν έξι βασικές δράσεις που ενδείκνυνται:

1. Πρόττεινε την επέκταση της υγειονομικής περίθαλψης και την εκπαίδευση του υγειονομικού εργατικού δυναμικού (ανά χώρα) στον τομέα της δημόσιας υγείας.
2. Εφαρμογή ενός συστήματος για την εύρεση κάθε ύποπτου κρούσματος σε κοινοτικό επίπεδο.
3. Ενίσχυση της παραγωγικής ικανότητας και της διαθεσιμότητας των τεστ.
4. Εντοπισμός, προσαρμογή και εξοπλισμός εγκαταστάσεων που θα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και απομόνωση ασθενών με Covid-19.
5. Ανάπτυξη ενός σαφούς σχεδίου για την καραντίνα των επαφών.
6. Επανεστίαση όλης της προσοχής στον περιορισμό και τον έλεγχο της Covid-19 [3].

Καθώς η πανδημία εξελίσσεται, καθημερινά προκύπτουν νέα δεδομένα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της εφαρμογής των παραπάνω μέτρων. Αυτό προκύπτει καθώς τα παραπάνω μέτρα προσαρμόζονται ανάλογα με την υποδομή (τα μέσα δηλαδή που κάθε χώρα διαθέτει για να αντιμετωπίσει την πανδημία), τις οικονομικές παραμέτρους, αλλά και την κουλτούρα των πολιτών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η Ιταλία και η Ισπανία.

Όπως φαίνεται και από τον παρακάτω πίνακα, το μέτρο που αφορά το κλείσιμο των σχολείων στην Ιταλία εφαρμόστηκε πέντε (5) ημέρες πριν την απαγόρευση εξόδου από το σπίτι, ενώ τα κρούσματα, στο διάστημα αυτό, αυξήθηκαν κατά 6.083 (επιβεβαιώνοντας το μοντέλο εκθετικής αύξησης της μετάδοσης του ιού). Σήμερα, η Ιταλία είναι μια από τις περισσότερο πληγείσες χώρες μετρώντας την απώλεια χιλιάδων ζώων, με τον αριθμό των κρουσμάτων να ανέρχεται στους 105.709.

Ιταλία		Ισπανία		Ελλάδα	
Ημερομηνία	Κρούσματα	Ημερομηνία	Κρούσματα	Ημερομηνία	Κρούσματα
21-02-20	3	02-03-20	90	11-03-20	99
22-02-20	20	03-03-20	114	12-03-20	133
23-02-20	155	04-03-20	197	13-03-20	190
24-02-20	229	05-03-20	237	14-03-20	228
25-02-20	322	06-03-20	365	15-03-20	331
26-02-20	453	07-03-20	550	16-03-20	
27-02-20	655	08-03-20	837	17-03-20	
28-02-20	888	09-03-20	1204	18-03-20	
29-02-20	1128	10-03-20	1639	19-03-20	
01-03-20	1694	11-03-20	2140	20-03-20	
02-03-20	2036	12-03-20	2965	21-03-20	
03-03-20	2502	13-03-20	4231	22-03-20	
04-03-20	3089	14-03-20	5753	23-03-20	
05-03-20	3858	15-03-20	7753	24-03-20	
06-03-20	4636	16-03-20		25-03-20	
07-03-20	5883	17-03-20		26-03-20	
08-03-20	7375	18-03-20		27-03-20	
09-03-20	9172	19-03-20		28-03-20	
10-03-20	10149	20-03-20		29-03-20	
11-03-20	12462	21-03-20		30-03-20	
12-03-20	15113	22-03-20		31-03-20	
13-03-20	17660	23-03-20		01-04-20	
14-03-20	21157	24-03-20		02-04-20	
15-03-20	24747	25-03-20		03-04-20	

Κλείσιμο σχολείων

Απαγόρευση εξόδου από το σπίτι

7. Οδηγίες για Επαγγελματίες Υγείας*

*Σύμφωνα με τις συστάσεις του ΕΟΔΥ και του ΠΟΥ

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-CoV-2

Ποιά είναι τα πιο αποτελεσματικά μέτρα προστασίας έναντι του νέου κορωνοϊού;

- **Τακτικό και σχολαστικό** πλύσιμο χεριών με νερό και σαπούνι ή αντισηπτικό αλκοολούχο διάλυμα.
- **Αποφυγή** επαφής των χεριών με το πρόσωπο (μάτια, μύτη, στόμα).
- **Αποφυγή** επαφής με άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού συστήματος (βήχας, καταρροή, πονόλαιμος, πυρετός).
- **Αποφυγή** παραμονής σε χώρους συγχρωτισμού και διατήρηση τουλάχιστον **δύο μέτρων** απόστασης από τα άτομα στον ίδιο χώρο.
- Σε περίπτωση συμπτωμάτων όπως **βήχας** ή **φτέρνισμα** καλύπτουμε το στόμα και τη μύτη με **χαρτομάντιλο**, το οποίο απορρίπτουμε άμεσα, ή εναλλακτικά με το εσωτερικό του **αγκώνα**.

ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ

Πότε πρέπει να εφαρμόζουμε την υγιεινή των χεριών;

- **Πάντα πριν** και **μετά** από κάθε επαφή με **ασθενή**, ανεξάρτητα από τον χώρο που βρίσκεται και το είδος της φροντίδας που του παρέχεται.
- Αμέσως **πριν** την εκτέλεση άσηπτου χειρισμού.
- **Μετά** την επαφή με το **άψυχο** περιβάλλον του ασθενή.
- **Μετά** την επαφή με **βιολογικά υγρά**.
- **Πριν** και **μετά** την εφαρμογή **γαντιών**.
- **Κατά** την εφαρμογή και απόρριψη των **Μέτρων Ατομικής Προστασίας**.

1η Μέθοδος: Πλύσιμο με νερό και σαπούνι. Πότε εφαρμόζεται;

- Όταν τα χέρια μας είναι εμφανώς **λερωμένα**.
- Όταν έχουμε εκτεθεί σε ασθενή με υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από **Clostridium difficile** ή όταν η μονάδα υγείας που εργαζόμαστε αντιμετωπίζει επιδημία ή ενδημία από το συγκεκριμένο παθογόνο.
- Όταν έχουμε εκτεθεί σε ασθενή με υποψία ή επιβεβαιωμένο **διαρροϊκό σύνδρομο** από **norovirus** ή κατά τη διάρκεια επιδημίας από το συγκεκριμένο παθογόνο.
- Πριν το **φαγητό**.

- Μετά τη χρήση τουαλέτας.

Βήματα για αποτελεσματικό πλύσιμο των χεριών με νερό και σαπούνι:

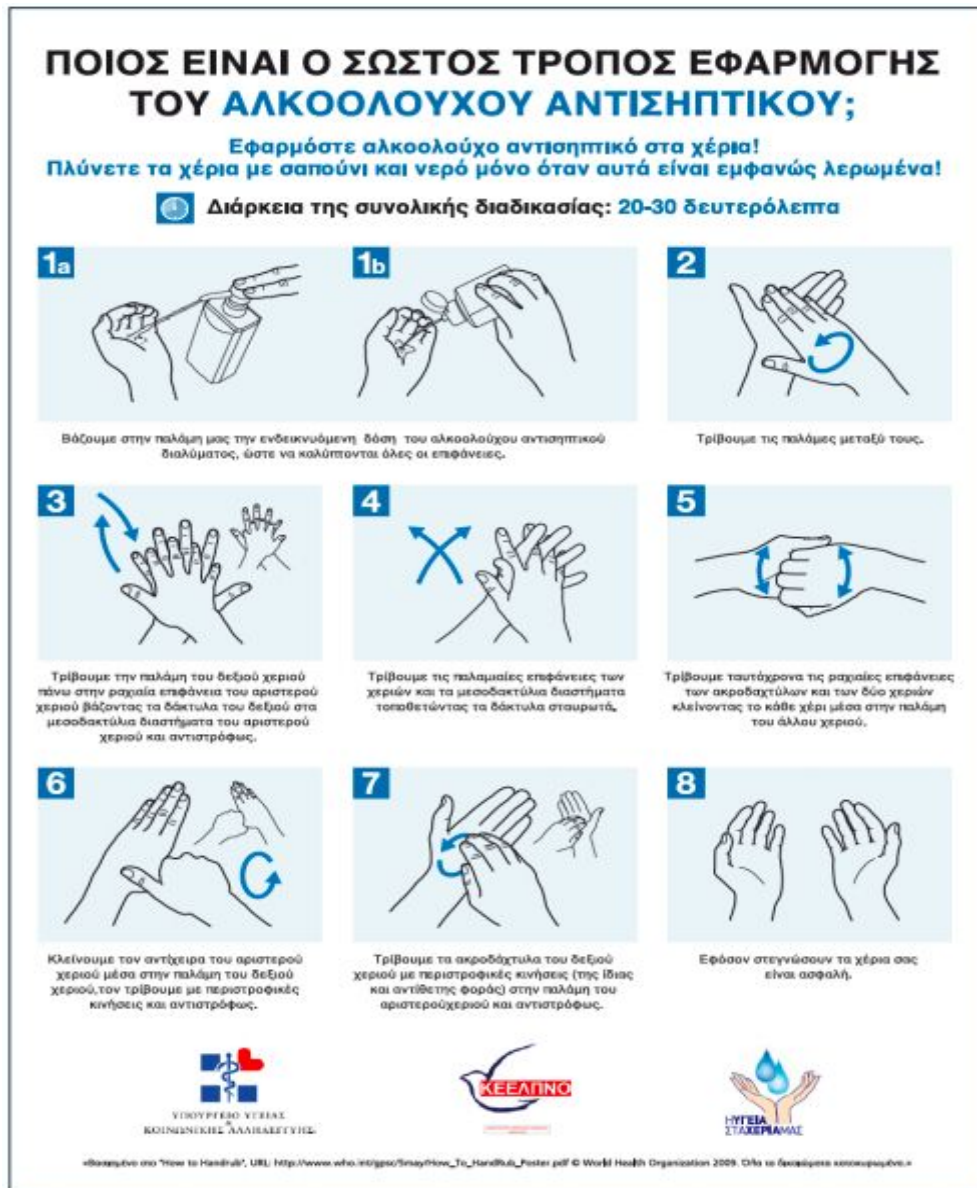


2η Μέθοδος: Χρήση αντισηπτικού διαλύματος (τουλάχιστον 60% αλκοόλη).

- **Εφαρμόζεται** σε όλες τις άλλες περιπτώσεις εκτός από τις ενδείξεις που αφορούν το πλύσιμο των χεριών.
- Η χρήση αντισηπτικού διαλύματος μειώνει **γρήγορα** τον αριθμό μικροβίων στα χέρια.
- Υπάρχει δυνατότητα **άμεσης** εφαρμογής του αλκοολούχου αντισηπτικού, γεγονός που αυξάνει σημαντικά τη συμμόρφωση των επαγγελματιών υγείας στην Υγιεινή των Χεριών.
- Η δραστηριότητά του έναντι των **νοσοκομειακών** παθογόνων (βακτήρια, ιοί, μυκοβακτηρίδια, μύκητες, εκτός των σπορογόνων βακτηρίων) είναι σημαντικά **ισχυρότερη** λόγω της αλκοόλης που περιέχει.
- Ο **συνδυασμός** της αλκοόλης με άλλες ουσίες με αντιμικροβιακή δράση, όπως της χλωρεξιδίνης, **αυξάνει** την υπολειμματική δράση του προϊόντος.

- Η εφαρμογή του αλκοολούχου αντισηπτικού είναι **χρονικά συντομότερη** από ότι το πλύσιμο με νερό και σαπούνι (20-30 sec vs 40-60 sec).
- Η εφαρμογή του αλκοολούχου αντισηπτικού είναι καλύτερα **ανεκτή** από τους επαγγελματίες υγείας σε σχέση με το πλύσιμο με νερό και σαπούνι που προκαλεί συχνά προβλήματα ξηροδερμίας.
- Ωστόσο **δεν** είναι το ίδιο αποτελεσματική **για όλα** τα μικρόβια.
- Δεν είναι τόσο αποτελεσματική όταν τα χέρια είναι **εμφανώς λερωμένα**.

Βήματα για αποτελεσματικό πλύσιμο των χεριών με αντισηπτικό διάλυμα:



ΓΑΝΤΙΑ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Είναι τα γάντια μιας χρήσης αποτελεσματικό μέτρο έναντι του ιού SARS- CoV-2;

- **Όχι.** Το τακτικό και σχολαστικό **πλύσιμο** των χεριών είναι πολύ πιο αποτελεσματικό μέτρο προστασίας.
- Τα γάντια κατά τη χρήση τους μπορεί να **επιμολυνθούν** από σταγονίδια που περιέχουν τον ιό και στη συνέχεια οποιαδήποτε επαφή με το πρόσωπο μπορεί να μας τον μεταδώσει.
- Επομένως η υγιεινή των χεριών **δεν** μπορεί να υποκατασταθεί σε καμία περίπτωση από τη χρήση γαντιών.

Τρόπος χρήσης:

- Εφαρμογή υγιεινής των χεριών **πριν** τη χρήση και **μετά** την απόρριψη των γαντιών.
- Η **μη** εφαρμογή της ενέχει τον κίνδυνο επιμόλυνσης των χεριών του επαγγελματία υγείας.
- **Αποφυγή** χρήσης γαντιών σε βρεγμένα χέρια.
- Η **άσκοπη** χρήση των γαντιών αυξάνει τον **κίνδυνο** επιμόλυνσης του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και την πρόκληση νοσοκομειακών λοιμώξεων.
- **Αλλαγή** γαντιών:
 1. από ασθενή σε ασθενή
 2. από σηπτική σε άσηπτη περιοχή
 3. όταν αυτά έχουν υποστεί εμφανή φθορά

ΥΓΙΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ



ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Για το προσωπικό υπηρεσιών υγείας που έρχεται σε επαφή με ασθενείς με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη COVID-19.

- **Χειρουργική μάσκα** (κατηγορίας IR ή IIR) ή **μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας** FFP2 εάν είναι διαθέσιμη, την οποία θα εφαρμόζει πριν την είσοδο στο θάλαμο νοσηλείας ή εξέτασης του ασθενούς.
- Σε περιπτώσεις χειρισμών που παράγουν **αερόλυμα**, πρέπει να χρησιμοποιείται μάσκα **υψηλής αναπνευστικής προστασίας** (FFP2/FFP3/N95/KN95) την οποία θα εφαρμόζει πριν την είσοδο στο θάλαμο νοσηλείας ή εξέτασης του ασθενούς.
- Η **αφαίρεση** της μάσκας θα πρέπει να γίνεται **μετά** την έξοδο από το θάλαμο και **αφού** έχει προηγηθεί κλείσιμο της πόρτας αυτού.
- **Υγιεινή των χεριών** προηγείται και έπεται της αφαίρεσης της μάσκας.

- **Οφθαλμική προστασία/προστασία προσώπου** (ασπίδα προσώπου ή προστατευτικά γυαλιά ευρέως πεδίου). Φακοί επαφής ή γυαλιά οράσεως που φέρει το προσωπικό, **δεν** προσφέρουν την κατάλληλη προστασία. Επισημαίνεται ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στους χειρισμούς των **φακών επαφής** λόγω αυξημένου **κινδύνου επιμόλυνσής** τους. Σε περιπτώσεις **επαναχρησιμοποιούμενων** γυαλιών ή ασπίδων προσώπου, ακολουθούνται **οι οδηγίες του κατασκευαστή** ή/και οι διαδικασίες του χώρου παροχής υπηρεσιών υγείας για τον καθαρισμό, την απολύμανσή τους ή/και την αποστείρωσή τους, πριν την επόμενη χρήση.
- Καθαρή μη αποστειρωμένη αδιάβροχη **ρόμπα** με μακριά μανίκια.
- **Γάντια** μιας χρήσης (αποστειρωμένα όταν η διαδικασία το απαιτεί).
- Σε κλινικές που νοσηλεύονται ύποπτοι ή επιβεβαιωμένοι ασθενείς για λοίμωξη COVID-19 συνιστάται ο εξοπλισμός ατομικής προστασίας (εκτός των γαντιών) **να μην αλλάξει από ασθενή σε ασθενή**, αλλά να χρησιμοποιείται – αν δεν προκύψουν άλλοι λόγοι αντικατάστασής του – καθ' όλη τη διάρκεια του ωραρίου που έχει καθοριστεί να εργαστεί ο επαγγελματίας υγείας **εντός των θαλάμων**.

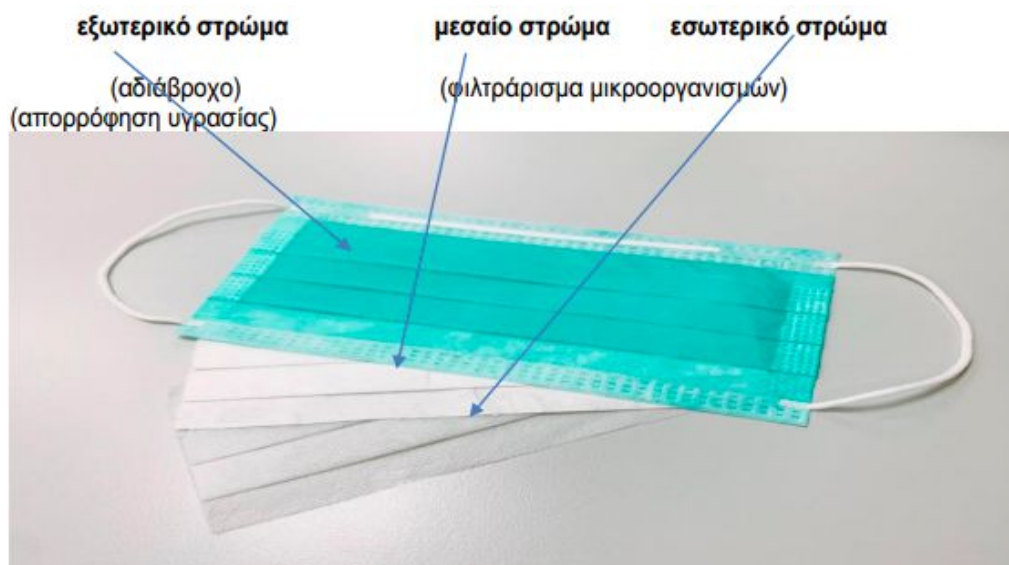
Οδηγίες του ΕΟΔΥ για την εφαρμογή του ατομικού εξοπλισμού προστασίας:
<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/03/PPE-donning-doffing.pdf>

ΜΑΣΚΑ

2 Τύποι:

- Απλή χειρουργική μάσκα
- Μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας (FFP2/ FFP3/ N95/ KN95)

Απλή χειρουργική μάσκα



Πότε και πού συνιστάται η χρήση της;

- Χώρος **διαλογής** περιστατικών.
- Κλινική εξέταση ασθενών **χωρίς** συμπτώματα από το αναπνευστικό.

- Χρήση **μόνο** σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη η μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας σε:
 1. Χώρους αρχικής εκτίμησης/ εξέτασης ασθενή **ύποπτου** για COVID-19.
 2. Κλινική εξέταση ασθενών **με** συμπτώματα από το αναπνευστικό.
 3. **Θάλαμοι** νοσηλείας ασθενών με COVID-19.
 4. Χειρισμοί **δειγμάτων** από το αναπνευστικό στο εργαστήριο.
- Σε **οποιονδήποτε άλλο** χώρο διέλευσης των ασθενών και σε δραστηριότητες που **δεν** περιλαμβάνουν επαφή με τον ασθενή.



Μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας (FFP2/ FFP3/ N95/ KN95)

Αποτελεσματικότητα φίλτρου (απομακρύνει χ% των σωματιδίων $\geq 0,3\mu\text{m}$)

- N95: $\geq 95\%$
- FFP2: $\geq 94\%$
- KN95: $\geq 95\%$
- FFP3: $\geq 99\%$

<https://multimedia.3m.com/mws/media/1791500O/comparison-ffp2-95-n95-filtering-facepiece-respirator-classes-tb.pdf>

Πότε και πού συνιστάται η χρήση της;

- Εκτέλεση χειρισμών που παράγουν **αερόλυμα** (όπως ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αποσωλήνωση, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, τραχειοτομή κλπ.) σε ύποπτο ή επιβεβαιωμένο ασθενή για λοίμωξη COVID-19.
- Εργασία σε χώρους που χαρακτηρίζονται **υψηλότερου κινδύνου μετάδοσης** για λοίμωξη COVID-19 (ΜΕΘ/ΜΑΦ, σε χώρους καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης στα ΤΕΠ, θαλάμους ασθενών που γίνεται χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, αίθουσες χειρουργείου, μονάδες ενδοσκοπήσεων: ανώτερου αναπνευστικού/γαστρεντερικού, ΩΡΛ, οδοντιατρεία και άλλους κλινικούς χώρους όπου μπορεί να παραχθεί αερόλυμα) κατά τη διαχείριση ύποπτων ή επιβεβαιωμένων ασθενών για λοίμωξη COVID-19.
- Χρήση σε περίπτωση που είναι διαθέσιμη (συνιστάται **αντί** της χειρουργικής μάσκας):
 1. Εργασία σε **κλινικούς θαλάμους, μαιευτικά τμήματα, τμήματα ιατρικών απεικονίσεων** με ύποπτους ή επιβεβαιωμένους ασθενείς για λοίμωξη COVID-19 - άμεση φροντίδα ασθενών σε απόσταση **εντός 2 μέτρων**.
 2. Εργασία σε **Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών/** αντιμετώπιση οξέων περιστατικών ύποπτων ή επιβεβαιωμένων για λοίμωξη COVID-19 - άμεση φροντίδα ασθενών σε απόσταση **εντός 2 μέτρων**.

3. Όλοι **όσοι μεταφέρουν** ύποπτους ή επιβεβαιωμένους ασθενείς για λοίμωξη COVID-19 -απόσταση **εντός 2 μέτρων**.
4. **Χειρουργικές αίθουσες** με ύποπτους ή επιβεβαιωμένους ασθενείς για λοίμωξη COVID-19, **χωρίς** παραγωγή αερολύματος (π.χ. επισκληρίδιος αναισθησία).
5. **Αίθουσες τοκετού:** 2ο /3ο στάδιο φυσιολογικού τοκετού, **χωρίς** παραγωγή αερολύματος- σε ύποπτες ή επιβεβαιωμένες επίτοκες για λοίμωξη COVID-19.

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΑΠΟ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΕΠΙΜΟΛΥΣΜΕΝΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ ΚΑΙ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ

Επιζεί ο νέος κορωνοϊός σε επιφάνειες;

- Ο ιός ανιχνεύεται μέχρι και **72** ώρες μετά σε επιφάνειες από **πλαστικό** και ανοξείδωτο **ατσάλι**.
- Σε επιφάνειες από **χαλκό** δεν επιζεί για περισσότερο από **4** ώρες.
- Ενώ σε επιφάνειες από **χαρτόνι** δεν επιζεί για περισσότερο από **24** ώρες.
- Επομένως είναι δυνατή η **μετάδοσή** του ιού μέσω επαφής με επιμολυσμένες **επιφάνειες** ^[3].

Επιζεί ο ιός σε αερολύματα;

- Ο ιός μπορεί να επιζήσει μέχρι και **3** ώρες σε **αερολύματα** με μείωση, ωστόσο, της συγκέντρωσής του με την πάροδο του χρόνου, όπως βρέθηκε σε έρευνα που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό "The New England Journal of Medicine". Βέβαια, αυτό δεν αντιπροσωπεύει την καθημερινότητα, καθώς για τη διεκπεραίωση του πειράματος χρησιμοποιήθηκαν τεχνολογικά μέσα για να εισάγουν τον ιό σε "πυρήνες σταγονιδίων". Όμως, με τον βήχα απελευθερώνονται κυρίως "αναπνευστικά σωματίδια" ^[3].

8. Γλωσσάρι

Ανοσία: Η ικανότητα ενός οργανισμού να αμύνεται με τη βοήθεια του ανοσοποιητικού του συστήματος, ενάντια σε κάποιον εξωτερικό βλαπτικό παράγοντα (βακτήρια, ιούς, μύκητες) και να μην υφίσταται τις συνέπειές του.

Ανοσία αγέλης: Όταν αρκετοί άνθρωποι αποκτούν ανοσία απέναντι σε μία μεταδοτική ασθένεια, είτε μετά από εμβολιασμό τους είτε μετά από μόλυνση και ανάρρωσή τους, προστατεύονται και τα υπόλοιπα μέλη της κοινότητας από την ασθένεια και δημιουργείται η λεγόμενη "ανοσία αγέλης" .

Αντισώματα: Πρωτεΐνες που παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με σκοπό να αναγνωρίσουν και να αδρανοποιήσουν ιούς και βακτήρια.

Αριθμός αναπαραγωγής = R_0 : (βλ. Ρυθμός ανάπτυξης επιδημίας)

Γονιδίωμα: το σύνολο του γενετικού υλικού ενός οργανισμού.

Διαφορική διάγνωση: Διαγνωστική διαδικασία κατά την οποία, αριθμούνται όλες οι πιθανές νόσοι που μπορεί να προκαλούν τα συγκεκριμένα συμπτώματα, αξιολογούνται από την περισσότερο πιθανή νόσο στη λιγότερο πιθανή, αποκλείοντας μερικές ώστε τελικά να καταλήξουμε στη διάγνωση, δηλαδή την εύρεση της νόσου που θα θεωρήσουμε υπεύθυνη για τα εν λόγω συμπτώματα.

Επιδημία: Έξαρση μιας ασθένειας που εμφανίζεται σε έναν ανθρώπινο πληθυσμό μία δεδομένη χρονική περίοδο, σε βαθμό μεγαλύτερο του αναμενόμενου.

Επιδημιολογικά μοντέλα: Ένα επιδημιολογικό μοντέλο χρησιμοποιεί μια μικροσκοπική περιγραφή (τον ρόλο ενός μολυσματικού ατόμου) για να προβλέψει τη μακροσκοπική συμπεριφορά της ασθένειας που εξαπλώνεται μέσω ενός πληθυσμού. Οι συγκρίσεις μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερη κατανόηση των διαδικασιών διάδοσης της νόσου.

Επιδημιολογική Καμπύλη: Γραφική απεικόνιση της συχνότητας εμφάνισης των κρουσμάτων μιας επιδημίας στον χρόνο.

Ιαίμια: Ύπαρξη ενός συγκεκριμένου ιού στο αίμα του ασθενούς.

Κυτταροκίνες: Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεϊνικής φύσης διαλυτές μεσολαβητικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους, μέσω των οποίων τα κύτταρα “επικοινωνούν” μεταξύ τους. Παράγονται ως απάντηση ποικίλων ερεθισμάτων όπως μικρόβια ή άλλα αντιγονικά ερεθίσματα, κατά τη διάρκεια της ανοσιακής απάντησης, κυρίως από κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Δρώντας άμεσα ή έμμεσα κατευθύνουν και ρυθμίζουν την ομοιόσταση του οργανισμού, καθώς και την πορεία και έκβαση της ανοσιακής απάντησης και της φλεγμονής.

Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2: Είναι ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης του οργανισμού, ρυθμίζοντας την ποσότητα των υγρών μέσα στο σώμα. Επιπλέον, είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη, δηλαδή εκτείνεται κατά μήκος όλης της επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης και επιτρέπει έτσι την είσοδο του ιού μέσα στα κύτταρα.

Μετριασμός Διασποράς: Η προσπάθεια για μείωση της κορύφωσης του αριθμού των κρουσμάτων μίας μεταδοτικής ασθένειας, επιπρόσκληση δηλαδή της καμπύλης, ώστε τα συστήματα υγείας να διαχειριστούν αποτελεσματικότερα την επιδημία και να μην καταρρεύσουν.

Ξενιστής: Ένας οργανισμός, μέσα στο σώμα του οποίου ζει ένας άλλος οργανισμός.

Πανδημία: Μία επιδημία λοιμώδους ασθένειας που εξαπλώνεται με πολύ γρήγορους ρυθμούς σε πολλές διαφορετικές χώρες και ηπείρους παγκοσμίως και απειλεί το σύνολο του πληθυσμού.

Περίοδος επώασης: (βλ. Χρόνος επώασης)

Ρυθμός ανάπτυξης επιδημίας ή Αριθμός αναπαραγωγής = R_0 : Πρόκειται για έναν αριθμό που δηλώνει το ρυθμό μετάδοσης μιας ασθένειας. Εκφράζει τον αριθμό των ατόμων στους οποίους μεταδίδει ένας φορέας τη νόσο, εφόσον έρθουν σε επαφή. Αριθμός $R_0=1$ σημαίνει ότι κάθε ένας φορέας (ή κρούσμα) μεταδίδει τη νόσο σε ένα άτομο. $R_0=2$. Κάθε ασθενής μεταδίδει τη νόσο σε 2 επαφές του. Γίνεται σαφές ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός R_0 , τόσο πιο γρήγορα εξαπλώνεται η νόσος.

Στέλεχος: Μία γενετική παραλλαγή ή υποτύπος ενός μικροοργανισμού. Οι οργανισμοί ενός στελέχους έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που τα διαφοροποιούν. Συνήθως, τα χαρακτηριστικά αυτά είναι βασισμένα στη γενετική του οργανισμού.

Στενή επαφή: (Ορισμός από ΕΟΔΥ) Ως «στενή επαφή» ορίζεται:

1. Άτομο με διαμονή στην ίδια οικία με ασθενή με COVID-19
2. Άτομο με άμεση σωματική επαφή με ασθενή με COVID-19 (π.χ. χειραψία)
3. Άτομο με απροφύλακτη επαφή με μολυσματικές εκκρίσεις ασθενή με COVID-19
4. Άτομο με επαφή πρόσωπο με πρόσωπο με ασθενή με COVID-19 σε απόσταση <2 μέτρα και για >15 λεπτά
5. Παραμονή σε κλειστό χώρο (π.χ. αίθουσα διδασκαλίας ή συσκέψεων, χώρο αναμονής νοσοκομείου, κλπ.) σε απόσταση <2 μέτρα και για >15 λεπτά
6. Επαγγελματίας υγείας ή άλλο άτομο που παρείχε φροντίδα υγείας ή εργαζόμενος που χειρίστηκε κλινικό δείγμα ασθενή με COVID-19 χωρίς τη λήψη ή επί αστοχίας των ενδεδειγμένων μέτρων ατομικής προστασίας
7. Συνταξιδιώτης στο ίδιο αεροσκάφος, ο οποίος καθόταν εντός απόστασης δύο σειρών θέσεων (προ κάθε κατεύθυνση) από τον ασθενή με COVID-19, άτομα που ταξίδευαν μαζί ή φρόντισαν τον ασθενή, και μέλη του πληρώματος που εξυπηρέτησαν το συγκεκριμένο τμήμα του αεροσκάφους όπου καθόταν ο ασθενής (επί ύπαρξης σοβαρών συμπτωμάτων ή μετακινήσεων του ασθενούς εντός του αεροσκάφους, που ενδέχεται να συνεπάγονται περισσότερο εκτεταμένη έκθεση, οι επιβάτες που κάθονταν στο ίδιο τμήμα του αεροσκάφους ή ακόμη και όλοι οι επιβάτες της πτήσης μπορεί να θεωρηθούν στενές επαφές).

Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας - ARDS: Μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που συμβαίνει μετά από συσσώρευση υγρού στις ελαστικές κυψελίδες του πνεύμονα, το οποίο εμποδίζει την αποτελεσματική ανταλλαγή αερίων, με αποτέλεσμα λιγότερο οξυγόνο να φτάνει τελικά στην κυκλοφορία του αίματος και στα διάφορα όργανα.

Συννοσηρότητα: Η συνύπαρξη στον ίδιο ασθενή δύο νόσων ή δύο παθολογικών καταστάσεων που έχουν ή όχι σχέση μεταξύ τους.

Χρόνος επώασης (ή Περίοδος επώασης): Είναι ο χρόνος ο οποίος μεσολαβεί από την έκθεση του ατόμου σε ένα παθογόνο μικροοργανισμό, μέχρι την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων από την έκθεση αυτή. Serial interval.

Case fatality rate: Το ποσοστό των θανάτων από μια συγκεκριμένη ασθένεια, σε σύγκριση με το συνολικό αριθμό των ατόμων που διαγνώστηκαν με τη νόσο για ορισμένο χρονικό διάστημα. Εκφράζεται σε ποσοστό %. (= Θνητότητα)

Cleavage sites: Οι θέσεις διάσπασης (cleavage sites) είναι τμήματα των πρωτεϊνών του ιού (ακολουθίες πεπτιδίων) που αποτελούνται από αμινοξέα τα οποία ακολουθούν ένα συγκεκριμένο μοτίβο. Στα σημεία αυτά, ένζυμα τα οποία καταστρέφουν πρωτεΐνες (πρωτεάσες) κόβουν ή σχίζουν την πρωτεΐνη. Τα συγκεκριμένα σημεία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για παράδειγμα, προκειμένου να απενεργοποιηθεί μία πρωτεΐνη.

Infection fatality rate (IFR): Το ποσοστό θνητότητας από τη μόλυνση εφαρμόζεται όταν ξεσπά μια ασθένεια και συνδέεται στενά με το Case Fatality Rate (CFR), αλλά έχει προσαρμοστεί για ασυμπτωματικές και μη διαγνωσμένες περιπτώσεις. Το IFR θα είναι πάντοτε χαμηλότερο από το CFR.

In vitro: Τεχνική της πραγματοποίησης ενός δεδομένου πειράματος σε δοκιμαστικό σωλήνα ή γενικότερα για πειράματα που πραγματοποιούνται σε αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες έξω από τους ζωντανούς οργανισμούς (= "σε δοκιμαστικό σωλήνα").

In vivo: Πειράματα που πραγματοποιούνται σε ιστούς εντός ζώντος οργανισμού.

Mortality rate: Ένα μέτρο του αριθμού των θανάτων (γενικά ή λόγω συγκεκριμένης αιτίας) σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, σε συγκεκριμένο μέγεθος αυτού του πληθυσμού, ανά μονάδα χρόνου. Το ποσοστό θνησιμότητας εκφράζεται συνήθως σε αριθμό θανάτων ανά 1.000 άτομα ετησίως.

Pre-symptomatic transmission (προσυμπτωματική μετάδοση): Η δυνατότητα μετάδοσης του ιού από έναν φορέα σε άλλους ανθρώπους, πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων.

RT-PCR: Μέθοδος μοριακής βιολογίας με την οποία γίνεται ανίχνευση του RNA του ιού.

Suppression Strategy : = (ελληνικός ορος) = Στρατηγική Ελέγχου της διασποράς. Η εφαρμογή μιας σειράς μέτρων που στοχεύουν στον περιορισμό της πανδημίας δηλαδή στην μείωση (μέχρι εξάλειψης) του ρυθμού μετάδοσης της νόσου. ($R_0 < 1$) *

Virion: Το σωματίδιο του ιού, όταν αυτό βρίσκεται εκτός των κυττάρων του ξενιστή. Είναι η μολυσματική μορφή του ιού και αποτελείται από το καψίδιο, ένα σκληρό κέλυφος που περιβάλλει το γενετικό υλικό του ιού.

9.Βιβλιογραφία-Πηγές

- [1] Masters P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- [2] Owens, & Flores, & Di Serio, Francesco & Li, Shifang & Pallás, Vicente & Randles, John & Sano, & Vidalakis,. (2012). Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, *Coronaviridae*, 806-828.

- [3] Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?fbclid=IwAR30OFIwS3ppENrKSQNpbrZBNKCPuuEFg_8kB8tiUbOqFRiE8JNuIJn9r9s
- [4] Ge, X.-Y. et al. *Nature* 503, 535–538 (2013).
- [5] Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 25(3), 278–280.
<https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- [6] Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., & McKay, M. R. (2020). Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*, 12(3), E254.
<https://doi.org/10.3390/v12030254>
- [7] van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMc2004973. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- [8] Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology*, 94(7), e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- [9] Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, S0092-8674(20)30262-2. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [10] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- [11] Sheahan, T., Rockx, B., Donaldson, E., Sims, A., Pickles, R., Corti, D., & Baric, R. (2008). Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium. *Journal of virology*, 82(5), 2274–2285. <https://doi.org/10.1128/JVI.02041-07>
- [12] Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [13] Chan, C. M., Woo, P. C., Lau, S. K., Tse, H., Chen, H. L., Li, F., Zheng, B. J., Chen, L., Huang, J. D., & Yuen, K. Y. (2008). Spike protein, S, of human coronavirus HKU1: role in viral life cycle and application in antibody detection. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 233(12), 1527–1536.
<https://doi.org/10.3181/0806-RM-197>
- [14] Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. *bioRxiv*
<https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>

- [15] Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [16] Yamada, Y., & Liu, D. X. (2009). Proteolytic activation of the spike protein at a novel RRRR/S motif is implicated in furin-dependent entry, syncytium formation, and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cultured cells. *Journal of virology*, 83(17), 8744–8758. <https://doi.org/10.1128/JVI.00613-09>
- [17] Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., ... Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- [18] Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6485), 1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- [19] Ito, T. et al. *J. Virol.* 75, 4439–4443 (2001).
- [20] Lim, P. L. et al. *N. Engl. J. Med.* 350, 1740–1745 (2004).
- [21] Bagdonaite, I. & Wandall, H. H. *Glycobiology* 28, 443–467 (2018).
- [22] J. Zhang, X. Dong, Y. Cao, Y. Yuan, Y. Yang, Y. Yan et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *European Journal of Allergy And Clinical Immunology*. 2020 Feb 19 (cited 2020 Mar 24). 10.1111/all.14238
- [23] L. Perico, A. Benigni, G. Remuzzi. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020 Mar 23 (cited 2020 Mar 24). 10.1159/000507305
- [24] H. Rothan, S. Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020 Feb 26 (cited 2020 Mar 24). 10.1016/j.jaut.2020.102433
- [25] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15 (cited 2020 Feb 24). 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- [26] World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) (cited 2020 Mar 24). https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
- [27] B. Aylward, W. Liang et al. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Feb 16-24 (cited 2020 Mar 24). [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- [28] M. Cascella, M. Rajnik, A. Cuomo, SC. Dulebohn, R. Di Napoli. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]*. 2020 Mar 8 (cited 2020 Mar 24). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- [29] Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Eng J Med*. 2020 Jan 29 (cited 2020 Mar 25). 10.1056/NEJMoa2001316
- [30] W. Guan, Z. Ni, Y. Hu, W. Liang, Ch. Ou, J. He et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med*. 2020 Feb 28 (cited 2020 Mar 25). 10.1056/NEJMoa2002032

- [31] CC. Lai, TP. Shih, WC. Ko, HJ. Tang, PR. Hsueh. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar (cited 2020 Mar 25). 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- [32] S. Wan, Y. Xiang, W. Fang, Y. Zheng, B. Li, Y. Hu et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *Journal Of Medical Virology*. 2020 Mar 21 (cited: 2020 Mar 25). 10.1002/jmv.25783
- [33] AJ. Rodriguez-Morales, JA. Cardona-Ospina, E. Gutiérrez-Ocampo, R. Villamizar-Peña, Y. Holguin-Rivera, JP. Escalera-Antezana et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13 (cited 2020 Mar 25). 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- [34] ZY. Zu, MD. Jiang, PP. Xu, W. Chen, QQ. Ni, GM. Lu et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020 Feb 21 (cited 2020 Mar 25). 10.1148/radiol.2020200490
- [35] Z. Wu, JM. McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020 Feb 24 (cited 2020 Mar 26). 10.1001/jama.2020.2648
- [36] G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 23 (cited 2020 Mar 25). 10.1001/jama.2020.4683
- [37] C. Zhang, L. Shi, FS. Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 4 (cited 2020 Mar 28). 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
- [38] S. Recalcati. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar 26 (cited 2020 Mar 28). 10.1111/jdv.16387
- [39] S. Shi, M. Qin, B. Shen, Y. Cai, T. Liu, F. Yang et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25 (cited 2020 Mar 28). 10.1001/jamacardio.2020.0950
- [40] A. Giacomelli, L. Pezzati, F. Conti, D. Bernacchia, M. Siano, L. Oreni, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26 (cited 2020 Mar 29). 10.1093/cid/ciaa330
- [41] World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations (cited 2020 Apr 1).
<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
- [42] N. van Doremalen, T. Bushmaker, DH. Morris, MG. Holbrook, A. Gamble, BN. Williamson et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Mar 17 (cited 2020 Apr 1). 10.1056/NEJMc2004973
- [43] L. Chen, X. Li, M. Chen, Y. Feng, C. Xiong. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected

- with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020 Mar 30 (cited 2020 Apr 2). 10.1093/cvr/cvaa078
- [44] Y. Cheng, R. Luo, K. Wang, M. Zhang, Z. Wang, L. Dong et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Mar 20 (cited 2020 Apr 2). 10.1016/j.kint.2020.03.005
- [45] KH. Chu, WK. Tsang, CS. Tang, MF. Lam, FM. Lai, KF. To et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005 Feb (cited 2020 Apr 2). 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
- [46] CDC. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>
- [47] <https://eody.gov.gr/odigies-gia-apomonosi-epafon-sto-spiti/>
- [48] <https://eody.gov.gr/neos-koronoios-covid-19-kritiria-gia-ergastiriako-elegcho/>
- [49] [Interim Guidance: Healthcare Professionals 2019-nCoV](#)
- [50] [Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19](#)
- [51] Chin J Pathol, 2020,49:Epub ahead of print.
DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
- [52] [Features, Evaluation and Treatment Coronavirus \(COVID-19\) - StatPearls](#)
- [53] [Οδηγίες για την εργαστηριακή διερεύνηση για το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2](#)
- [54] Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *JAMA*. 2020;e203786. doi:10.1001/jama.2020.3786
- [55] Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. Published online March 03, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204
- [56] <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-ergastiriaki-diagnosi.pdf>
- [57] <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>
- [58] "2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Summary". *Centers for Disease Control and Prevention*. 30 January 2020. Archived from the original on 26 January 2020. Retrieved 3 March 2020.
- [59] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>
- [60] "Curetis Group Company Ares Genetics and BGI Group Collaborate to Offer Next-Generation Sequencing and PCR-based Coronavirus (2019-nCoV) Testing in Europe". *GlobeNewswire News Room*. 30 January 2020. Archived from the original on 31 January 2020. Retrieved 1 February 2020.
- [61] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- [62] [Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections — The State of the Art](#)
- [63] https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2
- [64] <https://www.alere.com/en/home/product-details/id-now-covid-19.html>
- [65] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
- [66] <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200370>
- [67] <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200152>

- [68] <https://radiopaedia.org/articles/covid-19-3>
- [69] https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200527?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
- [70] <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/ryct.2020200034>
- [71] <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200370>
- [72] National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocols of pneumonia caused by a novel coronavirus (trial version 3).
- [73] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf> Published on January 22, 2020.
- [74] <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200432>
- [75] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179910/?from_single_result=32179910
- [76] <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200110>
- [77] Yanrong Wang, Yingxia Liu, Lei Liu, Xianfeng Wang, Nijuan Luo, Li Ling, Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China, *The Journal of Infectious Diseases*, , jiaa119, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>
- [78] Allergy Symptoms [Internet]. ACAAI Public Website. 2018 [cited 2020Mar29]. <https://acaai.org/allergies/symptoms>
- [79] Auwaerter PG. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2): Johns Hopkins ABX Guide [Internet]. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) | Johns Hopkins ABX Guide. [cited 2020Mar25]. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2
- [80] Γρίπη και Εποχική Γρίπη [Internet]. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. [cited 2020Mar29]. <https://eody.gov.gr/disease/gripi-kai-epochiki-gripi/>
- [81] Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection* [Internet]. 2020Mar [cited 2020Mar25];22(2):69–71. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300265#>
- [82] Cold Versus Flu [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2020Mar25]. <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/coldflu.htm>
- [83] Coronavirus [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020Mar29]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
- [84] COVID-19 and Asthma: What You Need to Know Moving Forward [Internet]. ACAAI Public Website. 2020 [cited 2020Mar25]. <https://acaai.org/news/covid-19-and-asthma-what-you-need-know-moving-forward>
- [85] Dai WC, Zhang HW, Yu J. Xu HJ, Chen H, Luo SP, Zhang H, Liang LH, Wu XL, Lei
- [86] Y, Lin F. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020 Mar 4:846537120913033.

- [87] Flu Symptoms & Complications [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2020Mar29]. <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm>
- [88] Hao K. Warmer weather could slow the spread of coronavirus-but not by much [Internet]. MIT Technology Review. MIT Technology Review; 2020 [cited 2020Mar29]. <https://www.technologyreview.com/s/615381/coronavirus-spread-could-slow-wit-h-warmer-weather/>
- [89] Novel Coronavirus COVID-19 - Questions and Answers for the public [Internet]. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. 2020 [cited 2020Mar29]. <https://eody.gov.gr/novel-coronavirus-covid-19-questions-and-answers-for-the-public/>
- [90] Q & A on COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cited 2020Mar29]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers>
- [91] Q&A on coronaviruses (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [cited 2020Mar29]. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses#:~:text=symptoms>
- [92] Q&A: Similarities and differences – COVID-19 and influenza [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2020 [cited 2020Mar26]. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>
- [93] Types of Influenza Viruses [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2020Mar29]. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
- [94] Αντιϊικά φάρμακα και θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS -CoV-2 σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων κορωνοϊού SARS -CoV-2. 2020.
- [95] Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
- [96] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047
- [97] The Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) COVID-19 Guidelines Version 1. 2020;(March). www.anzics.com.au.
- [98] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- [99] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;(March):1-24. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- [100] 7. Institute of Tropical Medicine Antwerp, Universiteit Antwerpen, CHU Saint-Pierre, SCIENSANO. Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of/Confirmed With Covid-19 in Belgium. 2020;(March):1-13.

- https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf.
- [101] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;1-10. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
 - [102] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):1-23. doi:10.1186/s40779-020-0233-6
 - [103] Ortega-Gómez E. No Title. *ペインクリニック学会治療指針 2*. 2019;(December):1-9. doi:1037//0033-2909.126.1.78
 - [104] Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.011
 - [105] Version T. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. 2020:1-17.
 - [106] Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point : Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. 2020;2:1-25.
 - [107] Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Mar 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 - [108] [Penn Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection](#)
 - [109] Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., Zheng, Y., Li, B., Hu, Y., Lang, C., Huang, D., Sun, Q., Xiong, Y., Huang, X., Lv, J., Luo, Y., Shen, L., Yang, H., Huang, G. and Yang, R. (2020), Clinical Features and Treatment of COVID - 19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol*. Accepted Author Manuscript. doi:[10.1002/jmv.25783](https://doi.org/10.1002/jmv.25783)
 - [110] <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/115657/researchers-to-trial-sng001-therapeutic-in-covid-19-patients/>
 - [111] <https://m.youtube.com/watch?v=pJVGLQzX7OQ&feature=share>
 - [112] <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-social-distancing-measures-guidance-second-update.pdf>
 - [113] https://www.bing.com/covid/local/italy?fbclid=IwAR01_n2sQNyyqNt93Kc391qXiqbHWvEvcoOjshRDNzYI5yv5PkMHqJCyQ
 - [114] https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellows-hps/Imperial-College-COVID19-Europe-estimates-and-NPI-impact-30-03-2020.pdf?fbclid=IwAR3K4I7Y8vCa7uXBpui7i4wV_p2zdMP-OfHdOkSsh7OE9DZ_JaY1HdAKT9U
 - [115] <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
 - [116] <https://eody.gov.gr/neos-koronaioi-covid-19/>

- [117] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine* 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- [118] Lockerd Maragakis L. Coronavirus Disease 2019 vs. the Flu [Internet]. Coronavirus Disease 2019 vs. the Flu | Johns Hopkins Medicine. [cited 2020Apr26]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-disease-2019-vs-the-flu>
- [119] Wolfson AR. Allergies? Common cold? Flu? Or COVID-19? [Internet]. Harvard Health Blog. 2020 [cited 2020Apr26]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/allergies-common-cold-flu-or-covid-19-2020040919492>
- [120] Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7(1):19. Published 2020 Apr 20. doi:10.1186/s40779-020-00247-7
- [121] Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10.1016/j.apsb.2020.04.008. doi:10.1016/j.apsb.2020.04.008
- [122] Tiberghien, P., de Lamballerie, X., Morel, P., Gallian, P., Lacombe, K. and Yazdanpanah, Y. (2020), Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID - 19 treatment: why and how. *Vox Sang*. Accepted Author Manuscript. doi:[10.1111/vox.12926](https://doi.org/10.1111/vox.12926)
- [123] Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398–400. doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9
- [124] <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/05/covid-gr-daily-report-20200504.pdf>
- [125] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>
- [126] <https://ourworldindata.org/coronavirus#what-do-we-know-about-the-risk-of-dying-from-covid-19>
- [127] <https://www.visualcapitalist.com/the-front-line-visualizing-the-occupations-with-the-highest-covid-19-risk/>
- [128] <https://www.aappublications.org/news/2020/03/12/coronavirus031220>