



Νεότερα δεδομένα για τη νόσο COVID-19



ΤΟΥ ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ, πρύτανη του ΕΚΠΑ

Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Πάννης Ντάνιας, Μαρία Γαβριλοπούλου και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) (<https://mdimor.gr/covid19/>) συνοψίζουν τα νεότερα δεδομένα για τη λοίμωξη COVID-19.

Μετάδοση του SARS-CoV-2 μέσω των τροφίμων

Στις 18/2/21, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) εξέδωσε ανακοίνωση, σύμφωνα με την οποία σημειώθηκε ότι δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις μετάδοσης του SARS-CoV-2 μέσω τροφίμων ή συσκευασίων τροφίμων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να σημειωθεί ότι η νόσος COVID-19 είναι μια αναπνευστική ασθένεια που μεταδίδεται από άτομο σε άτομο, σε αντίθεση με τους ιούς που μεταδίδονται με τα τρόφιμα ή το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ο νοροϊός και η ηπατίτιδα Α. Παρόλο που υπάρχουν κάποιες αναφορές για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 σε τρόφιμα και συσκευασίες, οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται κυρίως στην ανίχνευση του γενετικού αποτυπώματος του ιού και όχι σε στοιχεία μετάδοσης του ιού που οδηγούν σε μόλυνση. Δεδομένου ότι ο αριθμός των σωματιδίων του ιού που θα μπορούσαν θεωρητικά να συλλεχθούν αγγίζοντας μια επιφάνεια με τα χέρια, θα ήταν πολύ μικρός και η ποσότητα που απαιτείται για μόλυνση μέσω εισπνοής από το στόμα θα ήταν πολύ υψηλή, η πιθανότητα μόλυνσης αγγίζοντας την επιφάνεια μιας συσκευασίας τροφίμων ή καταναλώνοντας τρόφιμα θεωρείται εξαιρετικά χαμηλή. Επιπλέον, ένα έτος από την εμφάνιση της πανδημίας COVID-19 δεν υπάρχουν επιδημιολογικές ενδείξεις εξάρασης κρουσμάτων COVID-19 με πηγή την τροφική αλυσίδα.

Έναρξη νέων κλινικών μελετών

Οι εταιρείες Pfizer/BioNTech ξεκίνησαν τη διερεύνηση κλινικών μελετών για να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου τους έναντι του SARS-CoV-2 σε έγκυρες γυναίκες. Οι πρώτες συμμετέχουσες έχουν ήδη λάβει την πρώτη δόση του εμβολίου, ενώ ο στόχος της μελέτης είναι η έναρξη 4.000 γυναικών παγκοσμίως. Επιπλέον, οι ερευνητές θα αξιολογήσουν ζητήματα ασφαλείας του εμβολίου στα νεογνά των εμβολιασθέντων μητέρων, καθώς και εάν προστατευτικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 μεταφέρθηκαν από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Η μελέτη είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι έγκυες γυναίκες δεν είχαν συμπεριληφθεί στις αρχικές κλινικές μελέτες των εμβολίων και αποτελούν μια πληθυσμιακή ομάδα με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και σοβαρής νόσου COVID-19.

Το Ηνωμένο Βασίλειο πρόκειται να ξεκινήσει την παγκοσμία πρώτη μελέτη πρόκλησης με τον ιό SARS-CoV-2. Υγιείς εθελοντές θα εκτεθούν εθελοντικά στον SARS-CoV-2, ώστε να μελετηθεί με λεπτομέρεια ο τρόπος που η μόλυνση οδηγεί στη λοίμωξη COVID-19. Κατά το πρώτο στάδιο που αναμένεται να αρχίσει εντός του επόμενου μήνα, έως και 90 υγιείς εθελοντές ηλικίας 18-30 ετών θα εκτεθούν στον SARS-CoV-2 σε ένα ελεγχόμενο περιβάλλον, ώστε να προσδιοριστεί η ελάχιστη ποσότητα ιού που απαιτείται για να προκαλέσει λοίμωξη. Θα χρησιμοποιηθεί το αρχικό στέλεχος που κυκλοφόρησε στο Ηνωμένο Βασίλειο από τον Μάρτιο 2020, ώστε να υπάρχει χαμηλός κίνδυνος επιπλοκών στους νεοαρρώς ενήλικες. Ιικά σωματίδια θα ενσταλαχθούν ως ρινικές σταγόνες και οι συμμετέχοντες θα πα-

ρακολουθούνται στενά σε ελεγχόμενο περιβάλλον για συμπτώματα από το αναπνευστικό, καθώς και ανασμία και θα υποβάλλονται σε συχνές κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις. Σε δεύτερη φάση της μελέτης, οι εθελοντές μπορεί να εμβολιαστούν με εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά του. Ο κάθε εθελοντής θα λάβει 4.500 λίρες Αγγλίας για τη συμμετοχή του στη μελέτη και θα παραμείνει σε καραντίνα 17 ημερών στο νοσοκομείο Royal Free στο Βόρειο Λονδίνο. Η συγκεκριμένη μελέτη θα ενισχύσει σημαντικά τις προσπάθειες για αποτελεσματικά εμβόλια.

Αποτελεσματικότητα των εμβολίων mRNA έναντι των νέων στελεχών του SARS-CoV-2

Προκαταρκτικά αποτελέσματα από προκλινικές μελέτες in vitro σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων mRNA έναντι των στελεχών του SARS-CoV-2 δημοσιεύθηκαν πρόσφατα στο έγκριτο περιοδικό The New England Journal of Medicine (Liu Y et al, Wu K et al). Το εμβόλιο BNT162b2 των Pfizer/BioNTech οδήγησε στη δημιουργία κατά 2/3 λιγότερων εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του στελέχους B.1.351 που ανιχνεύτηκε αρχικά στη Νότια Αφρική. Ωστόσο, η έναρξη της προστασίας που προσδίδει το εμβόλιο στις κλινικές μελέτες, προηγείται της ανάπτυξης υψηλών τίτλων εξουδετερωτικών αντισωμάτων, ενώ το εμβόλιο BNT162b2 προοίγει επίσης ανοσιακή μνήμη που μεσολαβείται από τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα. Αντίστοιχα, το εμβόλιο mRNA-1273 της εταιρείας Moderna οδήγησε στη δημιουργία κατά 6 φορές λιγότερων εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του στελέχους B.1.351 συγκριτικά με άλλα στελέχη όπως το στέλεχος B.1.1.7 που εντοπίστηκε αρχικά στο Ηνωμένο Βασίλειο. Και στις δύο μελέτες, οι ερευνητές σημειώνουν ότι μένει να καθοριστεί εάν η μείωση του τίτλου των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σημαίνει και μείωση της προστασίας που προσφέρουν τα εμβόλια έναντι στη λοίμωξη με το στέλεχος της Νότιας Αφρικής. Σημειώνουν επίσης τη σημασία της συνεχούς επιτήρησης των ιικών στελεχών και της επιδημιολογικής αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των εμβολίων ώστε να βελτιστοποιηθεί η εμβολιαστική στρατηγική.

Ο FDA επισημαίνει τα λάθη σχετικά με την κυκλοφορία πολλών μη αξιόπιστων τεστ αντισωμάτων για την COVID-19

Δύο διευθυντικά στελέχη του Οργανισμού Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, οι Jeffrey Shuren και Timothy Stenzel, δημοσίευσαν πρόσφατα στο περιοδικό New England Journal of Medicine άρθρο με τίτλο «The FDA's experience with COVID-19 antibody tests» («Η εμπειρία του FDA με τα τεστ αντισωμάτων για την COVID-19», <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2033687>). Αναλύοντας την εμπειρία τους από την πολιτική που εφαρμόστηκε από τον FDA για την έγκριση των τεστ αντισωμάτων για τον νέο κορωνοϊό, οι δύο διευθυντές παραδέχονται ότι είχε πολλά προβλήματα και ατέλειες, αλλά θα αποτελέσει ένα σημαντικό «μάθημα» για την ορθότερη διαχείριση μελλοντικών πανδημιών. Η καθιγήτρια του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ Ουρανία Τσιτσιλώνη συνοψίζει τα κυριότερα σημεία του άρθρου.

Τον Φεβρουάριο του 2020, μετά την κήρυξη της πανδημίας, ο FDA ξεκίνησε να εγκρίνει διαγνωστικά τεστ για τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Η ήδη γνωστή διαδικασία χορήγησης άδειας για επείγουσα χρήση (Emergency Use Authorization ή EUA) σε ιατρικά προϊόντα, επιτάχυνε σημαντικά την πρόσβαση του ιατρικού προσωπικού στα νέα τεστ για τον κορωνοϊό. Ο FDA όμως δεν συνυπολόγισε στην αρχή δύο παραμέτρους, ότι (1) κατά τη διάρκεια παλαιότερων πανδημιών, τεστ αντισωμάτων δεν είχαν αναπτυχθεί ή ήταν περιορισμένης χρήσης και (2) πολλά άτομα μολυσμένα από τον νέο κορωνοϊό ήταν ασυμπτωματικά.

Τα τεστ αντισωμάτων ανιχνεύουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε παλαιότερη λοίμωξη, αλλά δεν μπορούν να προσδιορίσουν αν ένα άτομο



έχει μολυνθεί εκείνη τη στιγμή από τον ιό. Επιπλέον, για τον SARS-CoV-2 δεν ήταν γνωστό αν η παρουσία αντισωμάτων και σε ποιο επίπεδο προστατεύει το άτομο από επαναμόλυνση και για πόσον καιρό διαρκεί αυτή η ανοσία. Λόγω της πίεσης από την ταχύτητα διασπορά των κρουσμάτων, ο FDA στις 16 Μαρτίου 2020 επέτρεψε σε εταιρείες να εμπορευθούν τα τεστ τους χωρίς EUA, εφόσον παρουσίαζαν καλά αποτελέσματα από τον έλεγχο που είχαν κάνει στα δικά τους εργαστήρια. Στα τεστ αυτά ήταν υποχρεωτικό να αναγράφεται ότι δεν είχαν λάβει EUA και τα αποτελέσματά τους δεν μπορούσαν να αποκλείσουν τη λοίμωξη από τον κορωνοϊό. Για ασφάλεια, ο FDA περίορισε τη χρήση των τεστ αντισωμάτων μόνο από πιστοποιημένα εργαστήρια με έμπειρο προσωπικό. Μέχρι το τέλος Μαρτίου 2020, 37 εμπορικές εταιρείες είχαν κοινοποιήσει στον FDA την πώληση τεστ αντισωμάτων στις ΗΠΑ. Όμως, οι πρώτες εγκρίσεις EUA ξεκίνησαν τον Απρίλιο και μάλιστα υπό την πίεση κυβερνητικών παραγόντων των ΗΠΑ για το άνοιγμα της οικονομίας. Έτσι άρχισε μια ευρεία χρήση των τεστ αντισωμάτων, παρακάμπτοντας τους περιορισμούς που είχε ορίσει ο FDA. Ως αποτέλεσμα, η αγορά πλημμύρισε με τεστ αντισωμάτων, αρκετά από τα οποία ήταν μη αξιόπιστα και είχαν χαμηλή ακρίβεια και ευαισθησία. Μέχρι το τέλος Απριλίου, 164 εμπορικές εταιρείες ενημέρωσαν τον FDA ότι εμπορεύονταν τεστ αντισωμάτων, κάποιες παραποιώντας τα αποτελέσματά τους. Στις 4 Μαΐου, ο FDA άλλαξε την πολιτική του και σε συνεργασία με τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH), το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) και το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI), ξεκίνησε να ελέγχει συστηματικότερα τα τεστ αντισωμάτων, δοκιμάζοντας την αξιοπιστία τους σε σειρά θετικών και αρνητικών για COVID-19 δειγμάτων που ήταν διαθέσιμα στα Ινστιτούτα. Αυτή η προσπάθεια σηματοδότησε, για πρώτη φορά, άμεση εμπλοκή κρατικών φορέων στην αξιολόγηση των τεστ και την επακόλουθη ενημέρωση του FDA για τη χορήγηση EUA. Το NIH μάλιστα αξιολογεί τη συνεργασία του με πολλά ακαδημαϊκά κέντρα, τα οποία συμμετέχουν στις αξιολογήσεις των τεστ στο πλαίσιο της πρωτοβουλίας που ονομάστηκε RADx (Rapid Acceleration of Diagnostics).

Τα παραπάνω γεγονότα βοήθησαν τον FDA να «μάθει» πώς πρέπει να χειρίζεται αντίστοιχες επείγουσες καταστάσεις. Οι δύο διευθυντές τονίζουν ότι: 1. Η εμπειρία με τα τεστ αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2 που στην κυριολεξία κατέκλεισαν την αγορά, έδειξε ότι στο μέλλον δεν θα επιτρέπεται η εμπορική διάθεση τεστ χωρίς άδεια. Η πολιτική του FDA που ανακοινώθηκε καθυστερημένα στις 16 Μαρτίου 2020, δυστυχώς επέτρεψε να συμβεί αυτό στην

περίπτωση της τρέχουσας πανδημίας. 2. Οι κυβερνήσεις θα πρέπει να συντονίσουν την προετοιμασία ερευνητικού σχεδίου για τη γρήγορη επιδημιολογική εκτίμηση μιας επείγουσας κατάστασης στην αρχή μιας πανδημίας (π.χ. τη διασπορά, την ανοσία του πληθυσμού) ως μέρος του σχεδίου ετοιμότητας των κρατών. Η συντονισμένη προσπάθεια πολλών κρατών μπορεί να διασφαλίσει την έγκαιρη διεξαγωγή μεγάλων μελετών και την κατανομή των επιμέρους στόχων τους ώστε να μην επαναλαμβάνονται. 3. Θα πρέπει να καθοριστεί και να καθιερωθεί επίσημα ο τρόπος του ανεξάρτητου και αξιόπιστου ποσοτικού ή ποιοτικού τεστ πριν την κήρυξη μιας πανδημίας ή πολύ γρήγορα με την εμφάνισή της. Παράδειγμα, η επιτυχής συνεργασία του FDA με το NIH. Η γρήγορη και αντικειμενική αξιολόγηση της ακρίβειας των μοριακών διαγνωστικών τεστ, των τεστ αντιγόνων και των τεστ αντισωμάτων από εθνικούς φορείς ελαχιστοποίησε την ανάγκη των εταιρειών να βρουν δείγματα ασθενών ή άλλα κλινικά δείγματα για την επικύρωση των δοκιμών τους και επιτάχυνε τη διάθεση έγκυρων τεστ στην αγορά. Μάλιστα προτείναμε η πρωτοβουλία RADx του NIH να συνεχιστεί και να επεκταθεί και πέρα από την COVID-19.

4. Η επιστημονική και ιατρική κοινότητα θα πρέπει να κατανοούν από την αρχή την κλινική χρήση των τεστ αντισωμάτων και πώς θα χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα για την καλύτερη περιβαλψων των ασθενών. Η συνεχής επιστημονική και ιατρική εκπαίδευση είναι υψίστης σημασίας σε οποιαδήποτε κατάσταση έκτακτης ανάγκης στη δημόσια υγεία, δεδομένης της κατάχρησης των τεστ αντισωμάτων για τη διάγνωση, της πιθανότητας ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων όταν χρησιμοποιείται ένα μόνο τεστ σε πληθυσμούς με χαμηλό ποσοστό λοιμώξεων και της επίτευξης επαρκούς ανοσίας. Η σωστή χρήση των τεστ πρέπει πάντα να βασίζεται σε έγκυρα επιστημονικά δεδομένα.

5. Για την αντιμετώπιση μιας κατάστασης έκτακτης ανάγκης στη δημόσια υγεία πρέπει οι σωστές και κατάλληλες πληροφορίες να παρέχονται πιο γρήγορα. Όπως οι ιατροί προσπάθησαν γρήγορα να καταλάβουν πώς θα αντιμετωπίσουν καλύτερα και θα θεραπεύσουν τους ασθενείς με COVID-19, έτσι και ο FDA έπρεπε να προσαρμοστεί έγκαιρα διαθέσιμες λίγες και συνεχώς μεταβαλλόμενες πληροφορίες, ιδιαίτερα στις πρώτες ημέρες της πανδημίας. Η δημιουργία συντονισμένων εθνικών και διεθνών μηχανισμών για τη συλλογή, κοινή χρήση και διάδοση των πληροφοριών είναι κρίσιμη και για τον τερματισμό της τρέχουσας πανδημίας, αλλά και για την αντιμετώπιση μελλοντικών καταστάσεων έκτακτης ανάγκης στη δημόσια υγεία.