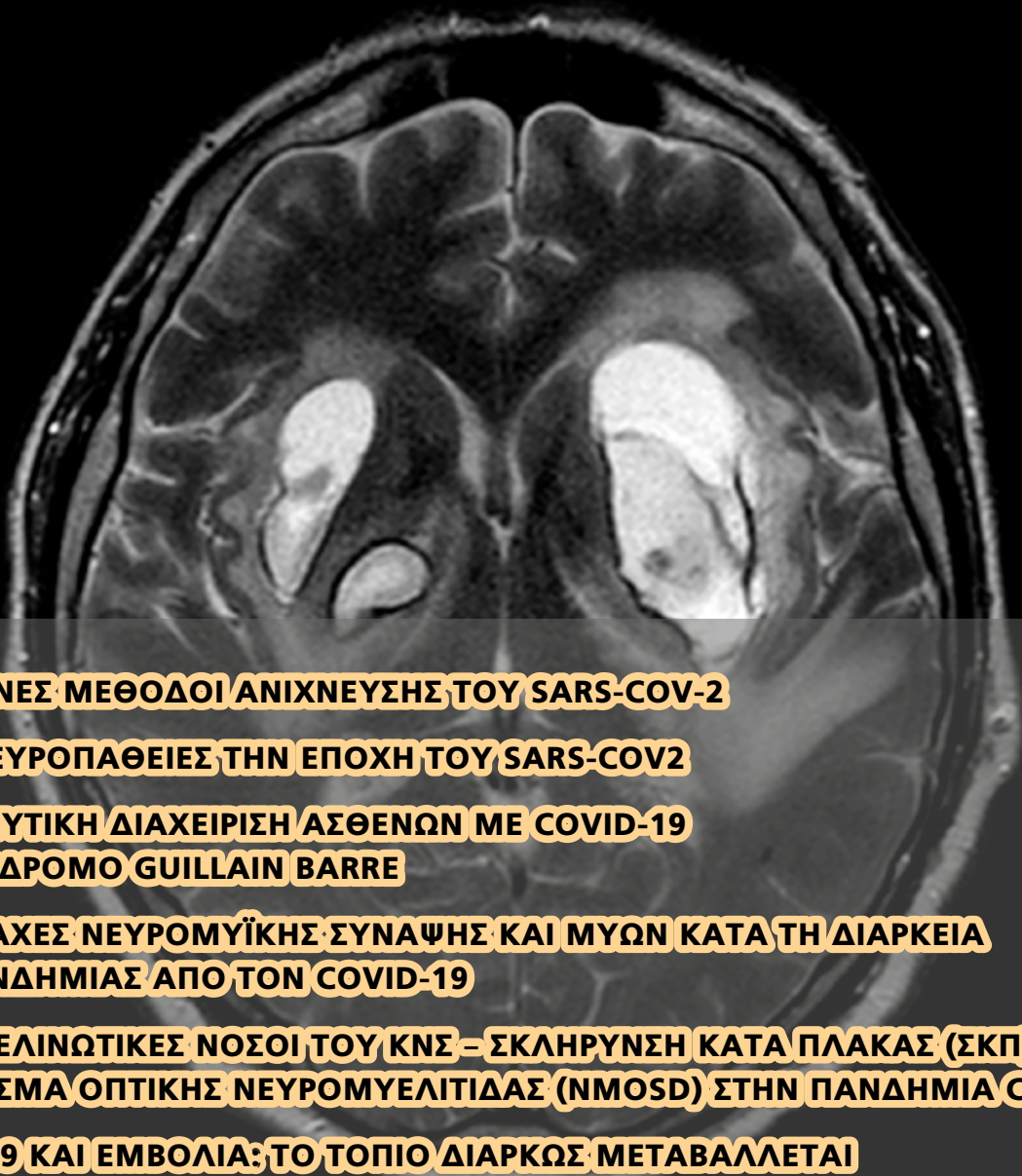
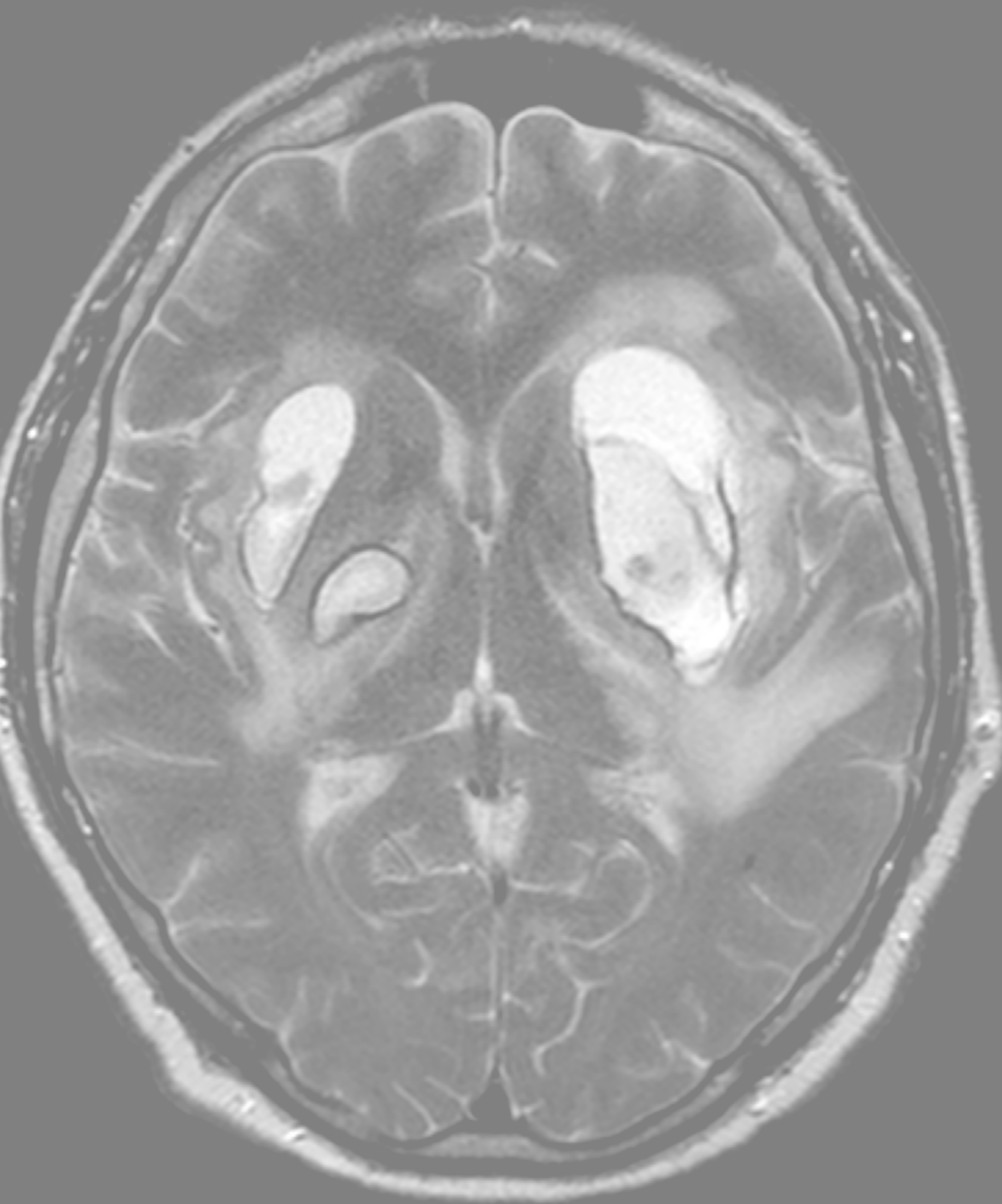


Νευροανοσολογία

Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2020
July - August - September 2020

Τόμος 1 - Τεύχος 4
Vol. 1 - Issue 4

- 
- ▶ **ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ SARS-COV-2**
 - ▶ **ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ SARS-COV2**
 - ▶ **ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19 ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN BARRE**
 - ▶ **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΜΥΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ COVID-19**
 - ▶ **ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΚΝΣ - ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ (ΣΚΠ) ΚΑΙ ΦΑΣΜΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ (NMOSD) ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19**
 - ▶ **COVID-19 ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ: ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΔΙΑΡΚΩΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ**



Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής
Ακαδημίας Νευροανοσολογίας
Πολυτεχνείου 23
Τ.Κ. 546 25
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΕΛΛΑΔΑ
Τηλ.: +30 2313 050 426
www.helani.gr journal@helani.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

Πρόεδρος: Ι. Ηλιόπουλος
Αντιπρόεδρος: Λ. Πρόμπερτ
Γ. Γραμματέας -
Ταμίας: Ν. Γρηγοριάδης
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Δ. Καραγωγέως
Γ. Κόλλιας
Π. Παπαθανασόπουλος
Σ. Περίδου
Π. Σιδεράς
Κ. Σταματόπουλος
Γ. Χατζηγεωργίου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ι. Ηλιόπουλος

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ 4^{ου} ΤΕΥΧΟΥΣ

Β. Μαστοροδήμος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χ. Μπακιρτζής
Μ. Μποζίκη
Ι. Νικολαΐδης
Δ. Κίτσος
Μ. Σαββάκη
Β. Μαστοροδήμος

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ – ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Α. Μπαλάσος

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΛΛ.Α.ΝΑ.

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ
ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Διεύθυνση: Πολυτεχνείου 23,
Θεσσαλονίκη
Τ.Κ. 546 25

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
Χαμόμυλο Αχαρνών
Τ.Κ. 136 71
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1
Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Δωρεάν



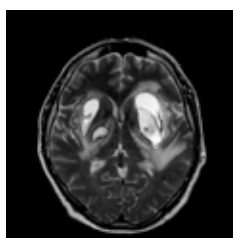
Νευροανοσολογία

Τόμος 1, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2020

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

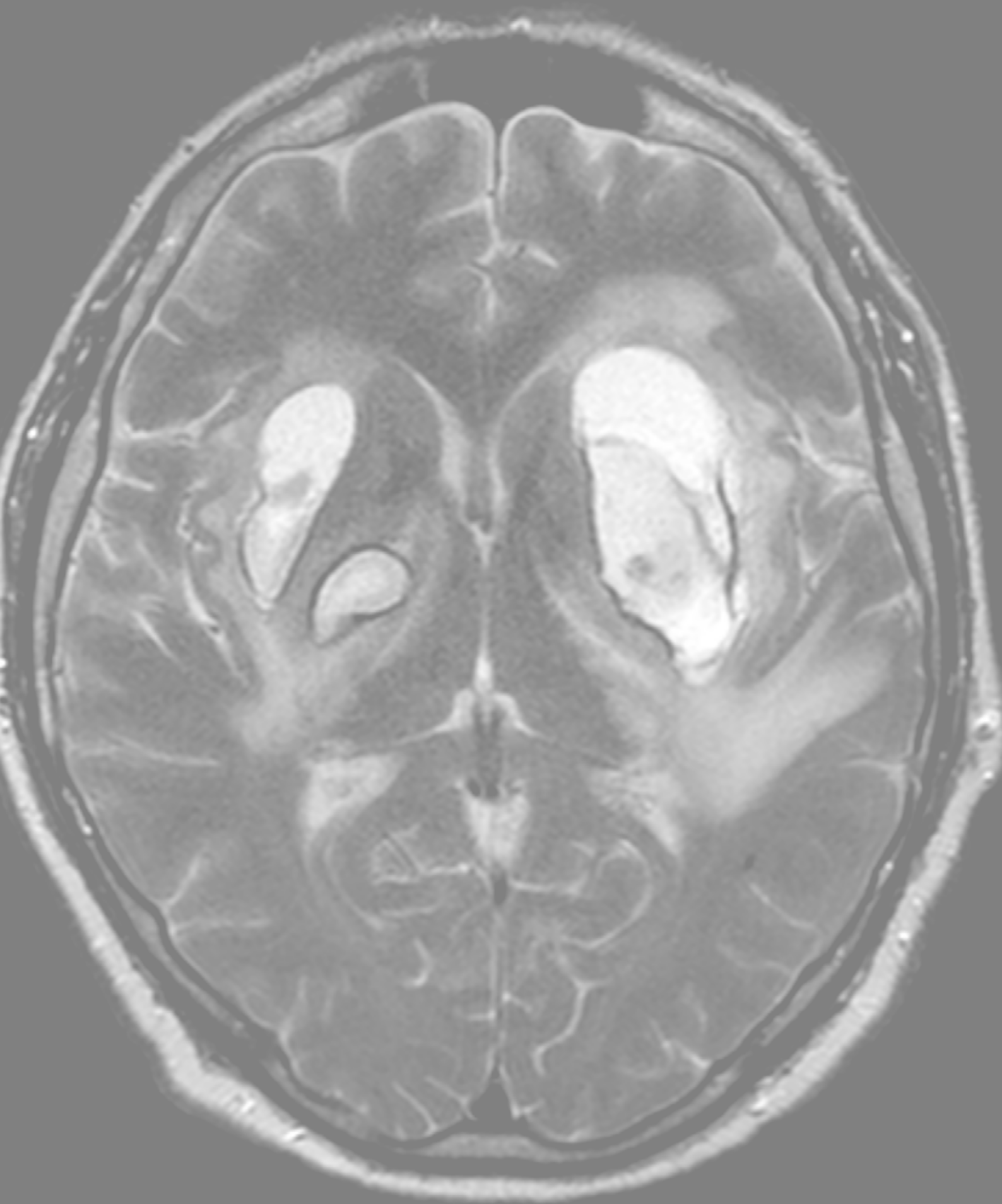
- ▶ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ SARS-COV-2
Δαμιανίδου Ολυμπία, Ζωίδου Σοφία, Κεσίδου Ευαγγελία, Μπακιρτζής Χρήστος, Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα, Γρηγοριάδης Νικόλαος, Οικονόμου Δημήτριος, Παπαδόπουλος Αθανάσιος 8
- ▶ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ SARS-COV2
Δαλακούρα Χριστίνα, Ερημάκη Σοφία 16
- ▶ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19 ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN BARRE
Χρυσοβιτσάνου Χ., Γερασπούλου Β., Κίτσος Δ.Κ. 22
- ▶ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΜΥΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ COVID-19
Καρυδά Στεφάνια, Βουράκης Γιώργος 27
- ▶ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΚΝΣ – ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ (ΣΚΠ) ΚΑΙ ΦΑΣΜΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ (ΝΜΟΣΔ) ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19
Καλλιγιάννη-Σοφικήτη Μαρία Ευδοκία, Μαστοροδήμος Βασίλειος 32
- ▶ COVID-19 ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ: ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΔΙΑΡΚΩΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ
Σπερνοβασίλης Νικόλαος 40

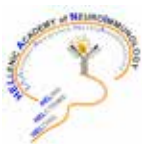


Εικόνα από μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου:

Οξεία αιμορραγική λευκοεγκεφαλίτιδα (σύνδρομο Weston-Hurst) σε ασθενή με COVID-19. Περιγράφεται για πρώτη φορά MRI συγκεντρικό πρότυπο απομυελίνωσης σχετιζόμενο σε σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV-2. MRI εικόνα σε εγκάρσια T2WI ακολουθία στο ύψος των βασικών γαγγλίων. Από το αρχείο του Θ. Καραπαναγιωτίδη, Β' Νευρολογική κλινική ΑΠΘ







HELANI BOARD OF DIRECTORS

President:	I. Hliopoulos
Vice President:	L. Probert
G. Secretary -	
Treasurer:	N. Grigoriadis
Members:	K. Voumvourakis D. Karagozeos G. Kollias P. Papanthanasopoulos S. Pelidou P. Sideras K. Stamatopoulos G. Xatzigeorgiou

EDITOR IN CHIEF

I. Hliopoulos

EDITOR 4th ISSUE

V. Mastorodemos

ASSOCIATE EDITORS

C. Bakirtzis
M. Boziki
I. Nikolaidis
D. Kitsos
M. Savvaki
V. Mastorodemos

SECRETARIAT – TECHNICAL MANAGEMENT

A. Balasis

WED-EDITION

HELANI Secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROANOSIOLOGY SOCIETY
Address: 23, Politechniou
Thessaloniki - Greece
P.C. 546 25

PRINTED EDITION AND PDFs

Lyhnia S.A.
7, Andravidas str., Athens
Χαμόμυλο Αχαρνών
P.C. 136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: +30 210 34.10.436 - 1
Fax: +30 210.34.25.967
www.lyhnia.com

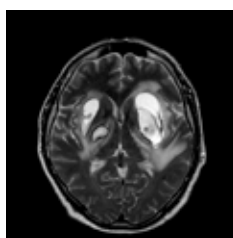
SUBSCRIPTIONS FEES

Free

Contents

ARTICLES

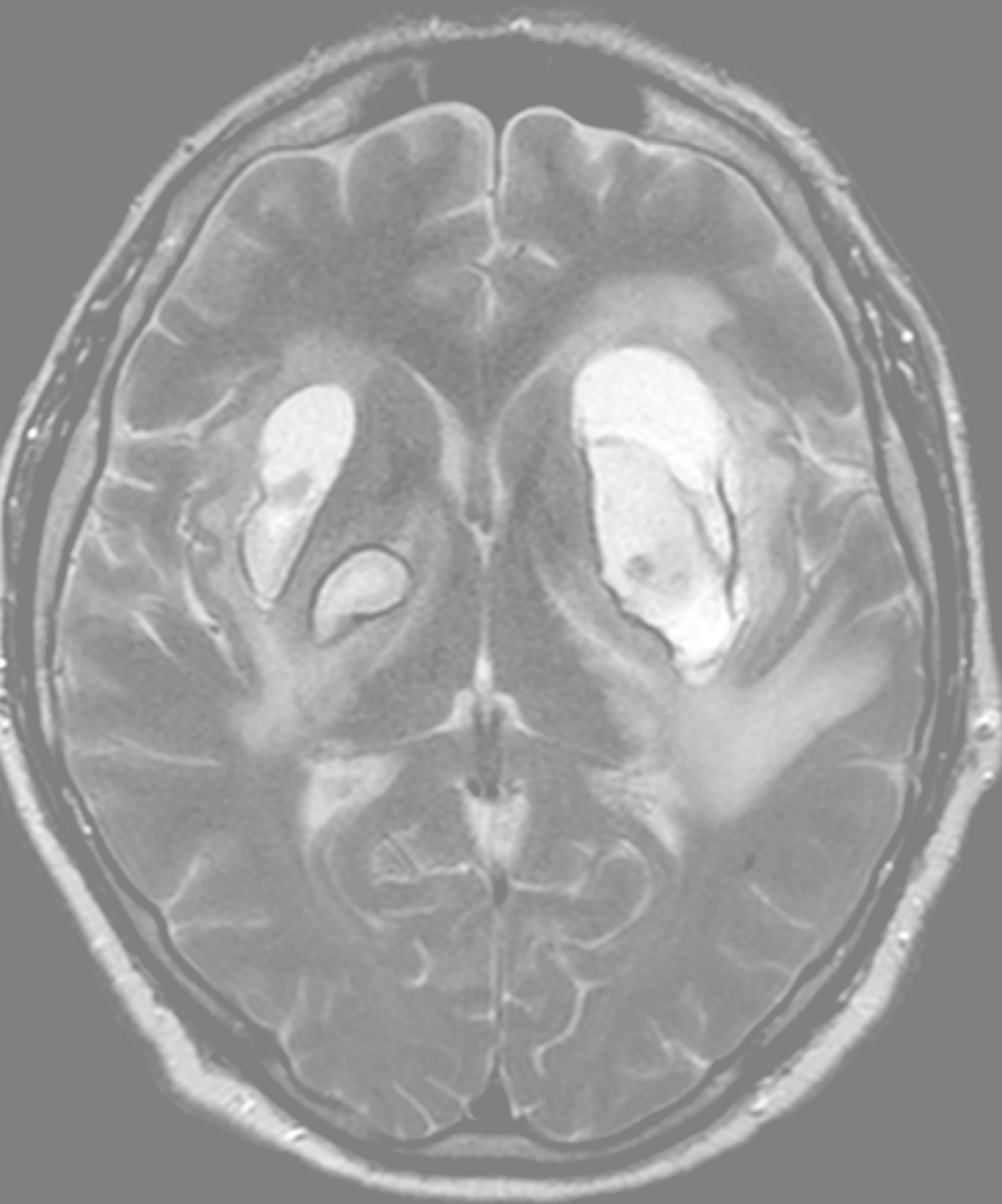
- ▶ **CURRENT DETECTING METHODS OF SARS-COV-2**
Damianidou Olympia, Zoidou Sofia, Kesidou Evangelia, Bakirtzis Christos, Boziki Marina Kleopatra, Grigoriadis Nikolaos, Oikonomou Dimitrios, Papadopoulos Athanasios 8
- ▶ **POLYNEUROPATHIES IN SARS-COV2 ERA**
Dalakoura Christina, Erimaki Sophia 16
- ▶ **NURSING MANAGEMENT OF COVID-19 PATIENTS WITH GUILLAIN BARRE SYNDROME**
Chrysovitsanou Ch., Gerasopoulou V., Kitsos D.K. 22
- ▶ **NEUROMUSCULAR JUNCTION DISORDERS AND MYOPATHIES DURING THE COVID-19 PANDEMIC**
Karyda Stephania, Vourakis Georgios 27
- ▶ **CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) DEMYELINATING DISEASES-MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD) IN THE COVID-19 PANDEMIC**
Kalligianni-Sofikiti Maria-Evdokia, Mastorodemos Vasileios 32
- ▶ **COVID-19 AND VACCINES: THE LANDSCAPE IS CONSTANTLY CHANGING**
Spernovasilis Nikolaos 40



Brain MRI figure:

Acute Haemorrhagic Leukoencephalitis (AHLE, Weston Hurst syndrome) in a patient with COVID-19. A concentric demyelination pattern is described for the first time associated with severe SARS-CoV-2 infection. Axial T2WI MRI sequence at the basal ganglia level. From the archives of T. Karapanayiotides, 2nd Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki.







Η ενσκήψασα από τον Δεκέμβριο του 2019 και σοβούσα πανδημία του SARS-CoV-2 έχει επιφέρει δραματικές αλλαγές όχι μόνο στην υγεία αλλά και στην σύνολη κοινωνική και οικονομική ζωή του πλανήτη. Μέχρι τα μέσα Νοεμβρίου >55,5 εκατομμύρια συνάνθρωποι μας έχουν προσβληθεί και >1,33 εκατομμύρια έχουν αποβιώσει συνεπεία του ιού.

Από την αρχή της πανδημίας φάνηκε πως όσο κι αν επρόκειτο για έναν κατά βάση αναπνευστικό ιό οι αρνητικές επιδράσεις του αφορούσαν και άλλα συστήματα συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού (ΚΝΣ) και του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ). Από πολύ νωρίς μία από τις χαρακτηριστικότερες εκδηλώσεις της νόσου ήταν η ανοσμία, ενώ άρχισαν να εμφανίζονται αναφορές για νευρολογικές επιπλοκές που αφορούσαν είτε θρομβοεμβολικές επιπλοκές (π.χ. ΑΕΕ) είτε μεταλοιμώδεις εκδηλώσεις (εγκεφαλίτιδες). Μολιονότι έως σήμερα δεν έχει επιβεβαιωθεί η απευθείας προσβολή του ΚΝΣ από τον SARS-CoV-2 η ποικιλομορφία των νευρολογικών εκδηλώσεων (είτε άμεσων είτε απώτερων) της COVID-19 συνεχώς διευρύνεται. Δεν θα ήταν υπερβολικό κάποιος να υποθέσει –λαμβάνοντας υπόψη τους πολυπαραγοντικούς παθογενετικούς μηχανισμούς– πως η COVID-19 αποτελεί απειλή για όλο το νευρικό σύστημα.

Στα πλαίσια αυτά το παρόν τεύχος της *Νευροανοσολογίας* είναι αφιερωμένο στην κατανόηση ορισμένων πτυχών της COVID-19 και συγκεκριμένα πως η COVID-19 επιδρά στο ΠΝΣ αλλά και τι συνέπειες έχει στη διαχείριση ασθενών με αυτοάνοσες παθήσεις τόσο του ΚΝΣ όσο και του ΠΝΣ.

Το πρώτο άρθρο ανασκόπησης αφορά στο ιδιαίτερα κρίσιμο πεδίο των διαγνωστικών μεθόδων ανίχνευσης του SARS-CoV-2. Αναλύονται όλες οι διαφορετικές μέθοδοι ανίχνευσης του ιού καθώς και των συνεχώς αναδυόμενων εναλλακτικών προσεγγίσεων.

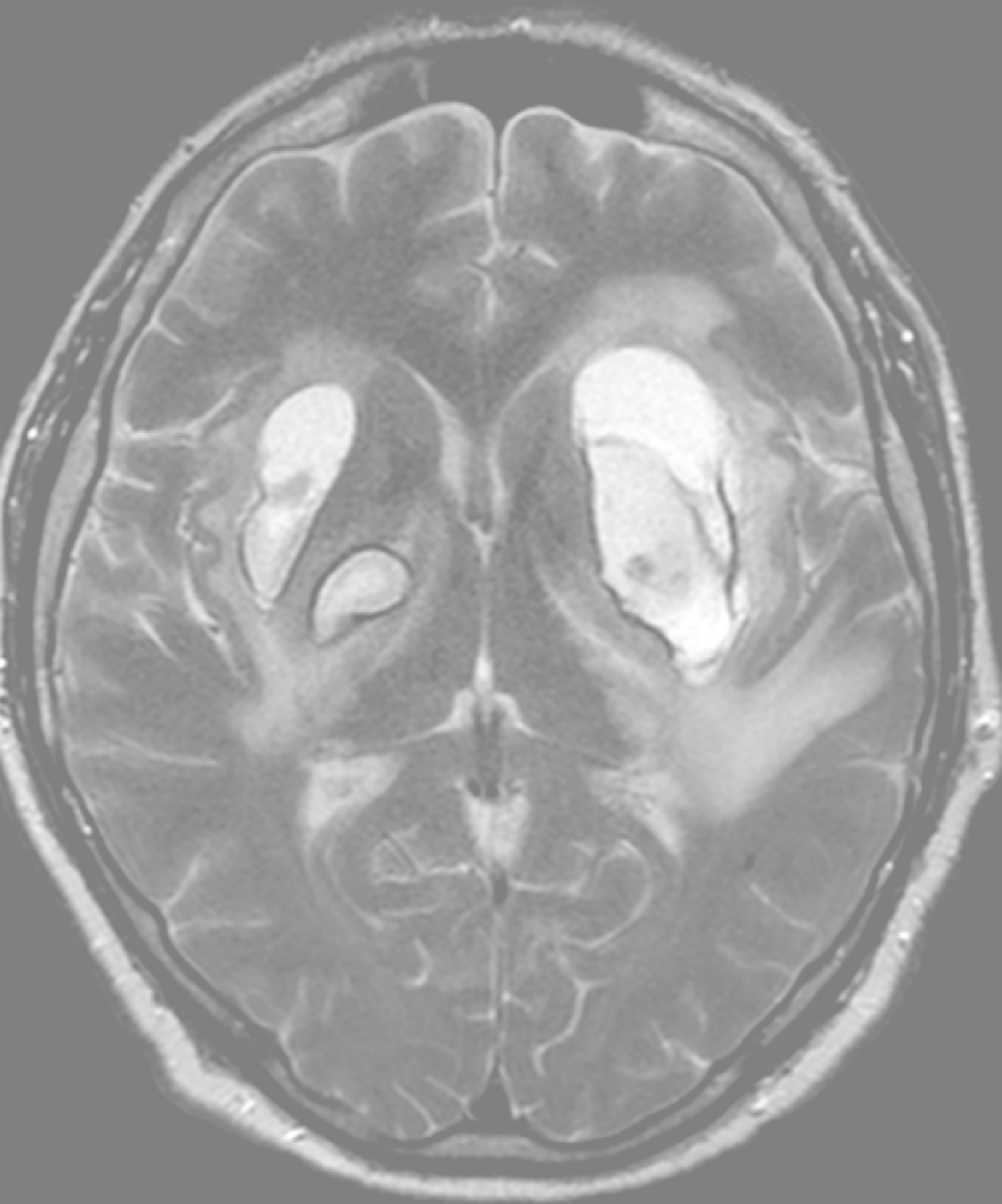
Στο δεύτερο άρθρο εξετάζονται τόσο οι επιπλοκές από το ΠΝΣ όσο και πως αντιμετωπίζονται οι ασθενείς με οξείες ή χρόνιες πολυνευροπάθειες της εποχής της πανδημίας. Με βάση το γεγονός πως η πιο σοβαρή εκδήλωση από το ΠΝΣ είναι το σύνδρομο Guillain Barre, ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στο επόμενο άρθρο στη νοσηλευτική διαχείριση ασθενών με COVID-19 και σύνδρομο Guillain Barre. Ολοκληρώνοντας τον κύκλο των επιδράσεων του SARS-CoV-2 στο ΠΝΣ το επόμενο άρθρο εστιάζει στις διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης και στις μυοπάθειες κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Στο πέμπτο άρθρο αναλύονται οι τρόποι θεραπευτικής διαχείρισης των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και φάσμα οπτικής νευρομυελίτιδας και επικαιροποιούνται οι συστάσεις αντιμετώπισης.

Η κατακλείδα του τεύχους είναι μία αναλυτική ανασκόπηση της μεθοδολογίας και των ραγδαίων εξελίξεων στο ιδιαίτερος επίκαιρο και ελπιδοφόρο θέμα των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2.

Παρά το ήδη βαρύ φορτίο που πληρώνει η ανθρωπότητα, πλέον της αυτονόητης ευχής όλων μας για την όσο το δυνατόν πιο γρήγορη και αίσια έκβαση της παγκόσμιας αυτής περιπέτειας, ελπίζουμε να μας κάνει ταυτόχρονα σοφότερους και να ενισχύσει τη συναλληλία και την εμπιστοσύνη στο λόγο.

Εκ της Σύνταξης





δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

Άρθρα...

ημερίδες νευροανοσολογία

νεα

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΛΛ.Α.ΝΑ.»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ενημέρωση

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ SARS-COV-2

Δαμιανίδου Ολυμπία¹, Ζωίδου Σοφία¹, Κεσίδου Ευαγγελία¹, Μπακιρτζής Χρήστος², Μποζίκη Μαρίνα Κλεοπάτρα^{1,2}, Γρηγοριάδης Νικόλαος^{1,2}, Οικονόμου Δημήτριος³, Παπαδόπουλος Αθανάσιος⁴

¹ Εργαστήριο Πειραματικής Νευρολογίας και Νευροανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³ Μικροβιολογικό Εργαστήριο, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης, Θεσσαλονίκη

⁴ Τμήμα Βιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Στόχος: Η νόσος COVID-19, που εκδηλώθηκε πρώτη φορά στα τέλη του 2019, πλέον έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας με περισσότερα από 47 εκατ. καταγεγραμμένα περιστατικά παγκοσμίως. Αιτία της νόσου αποτελεί η προσβολή από τον SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), ένα β-κορονοϊό που μπορεί να προκαλεί σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα. Η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης έχει καίριο ρόλο στην προσπάθεια περιορισμού της ανεξέλεγκτης διασποράς του. Οι συνήθεις διαγνωστικοί έλεγχοι βασίζονται σε μοριακές, ανοσολογικές και ορολογικές αναλύσεις δειγμάτων προερχόμενων από το αίμα, το ανώτερο και σπανιότερα το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Στο παρόν ανασκοπικό άρθρο επιδιώκεται η παρουσίαση των διαφορετικών μεθόδων που στοχεύουν στην ανίχνευση του ιού είτε μέσω εντοπισμού τμημάτων του γονιδιώματός του είτε βάσει της παρουσίας αντισωμάτων ή αντιγόνων του καθώς και νέων εναλλακτικών προσεγγίσεων που αναδύονται συνεχώς.

Λέξεις κλειδιά: SARS-CoV-2, κορονοϊός, νόσος COVID-19, διαγνωστικός έλεγχος, τεστ ανίχνευσης

CURRENT DETECTING METHODS OF SARS-COV-2

Damianidou Olympia¹, Zoidou Sofia¹, Kesidou Evangelia¹, Bakirtzis Christos², Boziki Marina Kleopatra^{1,2}, Grigoriadis Nikolaos^{1,2}, Oikonomou Dimitrios³, Papadopoulos Athanasios⁴

¹ Laboratory of Experimental Immunology and Neuroimmunology, B' University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

² Multiple Sclerosis Center, B' University Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

³ Laboratory of Microbiology, 424 General Military Training Hospital, Thessaloniki

⁴ School of Biology, Faculty of Sciences, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), first appeared in December 2019, has now caused a global pandemic with more than 47 million reported cases worldwide. The disease is caused by the novel SARS-CoV-2, a β-coronavirus that provokes serious respiratory problems. Early diagnosis is key in preventing the spread of the virus. Routine diagnostic tests are based on molecular, immunological, and serological analysis of blood, upper and, less frequently, lower respiratory tract samples. This review aims to present the different methods available for the virus detection, either by genome analysis or by evaluating the presence of viral antibodies and/or antigens. Novel approaches are constantly emerging.

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus, COVID-19, RT-PCR, RT-LAMP, TMA, CRISPR/Cas, mNGS, ELISA, rapid test, LFI, CLIA



Εισαγωγή

Το τέλος της δεύτερης δεκαετίας του 21^{ου} αιώνα σηματοδεύτηκε από το ξέσπασμα της νέας πανδημίας Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Η νόσος εκδηλώθηκε για πρώτη φορά στην Ουχάν της Κίνας και οφείλεται σε προσβολή από τον ιό SARS-CoV-2 (1). Πρόκειται για ένα *β-κορονοϊό* της οικογένειας Coronaviridae ικανό να προκαλεί ήπια έως σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα στον άνθρωπο (2). Η προέλευση του δεν είναι γνωστή, ωστόσο η φυλογενετική ανάλυσή τον κατατάσσει στον ίδιο κλάδο με τους κορονοϊούς των νυχτερίδων και των παγκολίνων του υπογένους *Sarbecovirus* (2-3).

Η εξωτερική μορφολογία του ιού συνίσταται από ένα καψίδιο που φέρει τη μεμβρανική πρωτεΐνη M, την πρωτεΐνη φακέλιου E και την πρωτεΐνη ακίδας S στην οποία οφείλεται η χαρακτηριστική εικόνα «κορόνας» στο μικροσκόπιο (4-5). Το πρωτεϊνικό αυτό περίβλημα περικλείει το νουκλιοκαψίδιο με την πρωτεΐνη N να συνδέεται με το γονιδίωμα του ιού προσδίδοντάς του σπειροειδή διαμόρφωση. Το ιικό RNA είναι ένα μόριο θετικής πολικότητας μήκους περίπου 30,000 βάσεων και κωδικοποιεί τις προαναφερθείσες δομικές πρωτεΐνες, πρωτεΐνες εισόδου και 16 μη δομικές πρωτεΐνες (non structural proteins, nsps) (5-6).

Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί πάνω από 47,900,000 περιστατικά με λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 ενώ οι θάνατοι ξεπερνούν τα 1.2 εκατ. (7). Το 1% των ασθενών παγκοσμίως βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση με τις Η.Π.Α., Ινδία, Βραζιλία, Ρωσία, Ισπανία να κατέχουν τα πρωτεία του συνολικού αριθμού των περιστατικών (8). Οι συνήθεις ηλικιακές ομάδες που νοσούν σοβαρά είναι οι άνω των 65 και ιδίως άνω των 85 ετών με υποκείμενα νοσήματα, εντούτοις σημαντικό ε είναι και το ποσοστό των νεότερων ατόμων που μπορεί να εκδηλώσει έντονα συμπτώματα της νόσου ή σοβαρές επιπλοκές (1).

Η προσβολή από τον SARS-CoV-2 ξεκινάει με την είσοδο του στα κύτταρα του ξενιστή μέσω του υποδοχέα Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). Ο ιός πολυπλευσάζεται κατά μήκος του αεραγωγού μέχρι να φτάσει στις κυψελίδες (2). Η καταγίδα κυτταροκινών που μπορεί να συνοδεύει τη λοίμωξη, ευθύνεται για το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο το οποίο αποτελεί τη βασικότερη αιτία θανάτου των ασθενών, ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις με ανεπάρκεια οργάνων (2). Συνήθεις περιοχές εντοπισμού του ιού αποτελούν το ανώτερο αναπνευστικό, οι βρόγχοι, τα πνευμονιοκύτταρα τύπου I και II και τα κυψελιδικά μακροφάγα, ενώ ιστοπαθολογικά αποτυπώνονται κατεστραμμένα πνευμονιοκύτταρα και κυψελίδες, καθώς και περιοχές με ινώδεις εναποθέσεις (2).

Κλινικά, τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός 1-14 ημερών από την προσβολή, όσο διαρκεί η περίοδος επώασης του ιού (9). Οι ασθενείς διακρίνονται σε ασυμπτωματικούς και σε εκείνους που έχουν νόσο COVID-19 ήπιας, σοβαρότερης ή κρίσιμης μορφής

(9). Στα συννηθέστερα συμπτώματα συγκαταλέγονται ο πυρετός, ο ξηρός βήχας, η κόπωση και σπανιότερα η ανορεξία, η ναυτία και ο πόνος στο στήθος, καθώς και η απώλεια γεύσης και οσμής (2, 10-11). Η αναπνευστική δυσχέρεια χαρακτηρίζει τους βαριά νοσούντες οι οποίοι μπορεί να παρουσιάσουν δύσπνοια, πνευμονία, σηπτικό σοκ ή και ανεπάρκεια οργάνων με την κατάστασή τους να επιδεινώνεται από τη διάχυτη καταγίδα κυτταροκινών και τη λεμφοπενία (2, 12). Ο υψηλής μεταδοτικότητας ιός διασπείρεται κατόπιν έκθεσης σε φομίτες, μέσω αερογενών σταγονιδίων ή άλλων βιολογικών υγρών, όπως σιέλου, στοματο-/ρινοφαρυγγικού εκπλήματος ή και κοπράνων ασθενών ιδίως κατά την κορύφωση του ιικού φορτίου στην οξεία φάση της νόσου, ενώ δεν αποκλείεται η μεταβίβαση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο (2, 13).

Οι μέχρι τώρα θεραπευτικές προσεγγίσεις της COVID-19 αποσκοπούν στην παρεμπόδιση της εισόδου, του πολυπλευσασμού του ιού και στην ανοσορρύθμιση. Πιθανούς φαρμακευτικούς στόχους αποτελεί η σύνδεση της πρωτεΐνης S με τον ACE2, η αναστολή της γλυκοζυλίωσης των κυτταρικών υποδοχέων (χλωροκίνη), ενώ διερευνάται η χρήση διαλυτών ανασυνδυασμένων μορίων ACE2 (2, 14). Ως αναστολείς της αντιγραφής του ιού αξιοποιούνται οι: λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, ρεμδεσιβίρη και φαβιβαβίρη με τις δύο τελευταίες να στοχεύουν στην ιική RNA πολυμεράση (RdRp). Δεδομένης της υπερπαραγωγής κυτταροκινών που ακολουθεί τη λοίμωξη, τα ανοσορρυθμιστικά όπως τα κορτικοστεροειδή (δεξαμεθαζόνη) μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική λύση στον περιορισμό της εκτεταμένης φλεγμονώδους απόκρισης (2, 15). Επίσης, η τοσιλιζουμαμπη και η σαριλουμάμπη δρουν επί των υποδοχέων της IL-6, ενώ η μπεβασιζουμάμπη μπορεί να περιορίζει το πνευμονικό οίδημα, αλλά και οι ιντερφερόνες αποτελούν προοπτική χάρη στην ικανότητά τους να ενεργοποιούν γονίδια που επιδρούν σε διάφορα στάδια του ιικού πολυπλευσασμού. Τέλος, δοκιμάζονται και οι μεταγγίσεις πλάσματος αναρρωνούντων. Τα εμβόλια ακόμα βρίσκονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και βασίζονται σε ζώντες εξασθενημένους ή αδρανείς ιούς, ιικές πρωτεΐνες ανασυνδυασμένους φορείς και νανοσωματίδια με ιικά DNA ή mRNA (2, 15).

Η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στον έλεγχο της διασποράς του ιού. Οι υπάρχουσες στρατηγικές για τη διάγνωση βασίζονται κυρίως σε μοριακές, ανοσολογικές και ορολογικές μεθόδους, ενώ η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να αποκαλύψει τη χαρακτηριστική σκίαση δίκην θαμβής υάλου ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Δειγματοληψία για ανίχνευση του ιού

Για τις μοριακές αναλύσεις συνήθως αξιοποιούνται είτε δείγματα σιέλου, είτε δείγματα από τη ρινοφαρυγγική ή στοματοφαρυγγική περιοχή του ανώτερου ανα-



πνευστικού συστήματος με τις δύο πρώτες εξ αυτών να προσφέρουν μεγαλύτερης ευαισθησίας αποτέλεσμα (16-17). Από το κατώτερο αναπνευστικό προέρχονται τα αποβαλλόμενα με βήχα δείγματα πτυέλων (τραχειοβρογχικά) ακόμη μεγαλύτερης ευαισθησίας (16-17). Τα πλέον κατάλληλα, όμως, είναι τα βρογχοκυψελιδικά εκπλήγματα τα οποία λαμβάνονται συνήθως από νοσηλευόμενους ασθενείς (16-17). Συμπληρωματικά, μπορούν να γίνουν και αναλύσεις κοπράνων (16). Τέλος, για τις ανοσολογικές και ορολογικές μεθόδους προτιμώνται τα δείγματα ολικού αίματος και ορού (16).

Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφή (RT-PCR)

Η RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη μέθοδο για την ανίχνευση του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 (6). Πρόκειται για μια μέθοδο, που με το πέρασμα των κύκλων αντιγραφής συγκεκριμένων περιοχών του παραγόμενου ιικού cDNA, αποδίδει πληροφορίες για την παρουσία του ιού στο εξεταζόμενο δείγμα (18). Εντούτοις, η μέθοδος δεν αποκλείεται να αποδώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα λόγω του υψηλού ρυθμού μεταλλαγών του ιικού γονιδιώματος ή τεχνικού ατοπήματος. Στην περίπτωση της real-time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR) ο πολυπλοκασισμός του DNA, που προκύπτει από αντίστροφη μεταγραφή του RNA του ιού, καταγράφεται σε πραγματικό χρόνο χάρη στη χρήση εκκινητών συνδεδεμένων με μόρια που φθορίζουν (18).

Στην ανίχνευση του SARS-CoV-2 ακολουθείται η ταχύτερη και λιγότερο παρεμβατική RT-PCR ενός βήματος. Σε αυτήν την περίπτωση όλη η διαδικασία διεξάγεται μέσα στον ίδιο σωλήνα, εν αντιθέσει με τη δύο βημάτων RT-PCR όπου η αντίστροφη μεταγραφή και ο πολυπλοκασισμός πραγματοποιείται σε διαφορετικούς σωλήνες (18). Τα γονίδια που στοχεύονται κατά την RT-PCR είναι οι πρωτεΐνες N, S, E ή η RdRP (RNA-dependent RNA polymerase). Επί του παρόντος υπάρχουν αρκετά εμπορικά διαθέσιμα kit ανίχνευσης (18).

Ισοθερμική ενίσχυση μέσω βρόγχου με αντίστροφη μεταγραφή (RT-LAMP)

Η ισοθερμική ενίσχυση RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-mediated isothermal amplification) αποτελεί μια εναλλακτική οικονομικής και ταχείας ανίχνευσης του SARS-CoV-2 (19). Σε αντίθεση με τις εναλλαγές θερμοκρασίας μέσω θερμοκυκλοποιτών στην RT-PCR, ο γονιδιωματικός πολυπλοκασισμός στην RT-LAMP πραγματοποιείται υπό σταθερή θερμοκρασία (60-65 °C). Η αρχική αντίστροφη μεταγραφή του RNA του ακολουθείται από την ενίσχυση μεταξύ άλλων των nsr3, S και N γονιδιωματικών περιοχών

μέσω πολυμεράσης (Bst) με ενεργότητα εκτόπισης κλώνου (6, 18). Οι περιοχές στοχεύονται από τέσσερις έως έξι ειδικούς εκκινητές και μετά τη δημιουργία μιας βασικής δομής θηλιάς η τελευταία ενισχύεται με συνέπεια τη δημιουργία πολλών διαφορετικών προϊόντων (6, 18). Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ανιχνεύσιμο σε πραγματικό χρόνο όπως συμβαίνει στην περίπτωση του ID NOW COVID-19 τεστ από την Abbott Diagnostics (~13 min/τεστ) (18).

Ισοθερμική ενίσχυση μέσω μεταγραφής (TMA)

Η μέθοδος της TMA (Transcription-Mediated Amplification) βασίζεται στο μηχανισμό της αντιγραφής των ρετροϊών και μέσω αυτής πραγματοποιείται ο υψηλής αποτελεσματικότητας πολυπλοκασισμός συγκεκριμένων περιοχών RNA ή DNA μορίων. Η διαδικασία επιτελείται από μια ρετροϊκή αντίστροφη μεταγραφή και την T7 RNA πολυμεράση. Το RNA του SARS-CoV-2 μετά την αντίστροφη μεταγραφή αποδομείται από τη δράση RNAάσης ή της αντίστροφης μεταγραφάσης και βάσει του εναπομείναντος cDNA συντίθεται η συμπληρωματική αλυσίδα DNA. Η T7 RNA πολυμεράση κατόπιν πρόσδεσης σε ειδικό T7 εκκινητή παράγει πολυπλοκασισμένα RNA αντίγραφα σε λιγότερο από 1 ώρα (18). Η χρήση φθοριοχρωμάτων επιτρέπει την λήψη αποτελεσμάτων σε πραγματικό χρόνο. Στην πλατφόρμα της Hologic, Panther Fusion, εκτός από RT-PCR διεξάγεται και η TMA που πραγματοποιείται σε ένα μόνο σωλήνα με την παραγωγή πολυπλοκασισμένων RNA περιορίζοντας το όριο ανίχνευσης ληθασμένου παθογόνου (18, 20).

Σύστημα βασισμένο στη μέθοδο CRISPR/Cas

Μια διαφορετική προσέγγιση στηρίζεται στις ακολουθίες CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) των προκαρυωτών που αναγνωρίζονται από τις πρωτεΐνες Cas. Οι Cas12 και Cas13 μπορούν να στοχεύσουν τις συγκεκριμένες ακολουθίες RNA και να τις πέσουν (18). Στην περίπτωση του DETECTR (DNA Endonuclease-Targeted CRISPR Trans Reporter) η Cas12a πέπτει το ιικό RNA για την ανίχνευση των ακολουθιών των γονιδίων E και N (21). Η μέθοδος συνδυάζει την ισοθερμική ενίσχυση RT-LAMP των περιοχών στόχων και το αποτέλεσμα οπτικοποιείται με τη χρήση φθοριοχρωμάτων (21). Η εναλλακτική SHERLOCK (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing) για την ανίχνευση των περιοχών στόχων χρησιμοποιεί την Cas13 (18, 22-23). Οι μέθοδοι αυτές είναι αρκετά οικονομικές και χαρακτηρίζονται από ταχύτητα (<50 min), πολύ υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία (18).

Μεταγονιδιωματική αλληλούχιση νέας γενιάς (mNGS) και Μικροσυστοιχίες

Εναλλακτικά, διερευνάται η ανίχνευση του ιικού





γονιδιώματος μέσω μεταγονιδιωμικής αλληλούχισης νέας γενιάς (metagenomic Next Generation Sequencing, mNGS) (6, 24-26). Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τον προσδιορισμό περιπτώσεων συννοσηρότητας που μπορεί να εντείνουν την κατάσταση των ασθενών (6). Η αλληλούχιση μπορεί να πραγματοποιηθεί με το MinION αλληλά και με νέας γενιάς πλατφόρμες ισχυρής μεταγονιδιωμικής ανάλυσης από την Illumina, οι οποίες ακολουθούν τη μέθοδο αλληλούχισης ολικού γονιδιώματος (18). Επιπρόσθετα, έχουν δημιουργηθεί μικρορυστοίχες με προσαρτημένες ολιγονουκλεοτιδικές αλληλουχίες. Σε αυτές προστίθενται σημασμένα cDNA από το ιικό RNA και αν ακολουθήσει υβριδισμός το παραγόμενο σήμα μαρτυρά την παρουσία ειδικών ακολουθιών του SARS-CoV-2, ενώ βρίσκουν εφαρμογή και στον εντοπισμό των μεταλλαγών του ιού ανιχνεύοντας έως και 24 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) (18).

Ανοσολογικές και ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης

Ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA

Μία από τις τεχνικές ανίχνευσης του SARS-CoV-2 που χρησιμοποιούνται είναι η ευρέως εφαρμοσμένη δοκιμασία ενζυμοσυνδεδεμένης ανοσοπροσρόφησης ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Engvall και Perlman το 1971. Πρόκειται για μια μέθοδο υψηλής ευαισθησίας, που στοχεύει στην ανίχνευση και στην ποσοτικοποίηση αντισωμάτων, αντιγόνων, πρωτεϊνών, γλυκοπρωτεϊνών και ορμονών σε βιολογικά υγρά. Βασίζεται στη δημιουργία συμπλόκου αντισώματος και αντιγόνου (27-28), ακόμη και αν αυτά βρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (29) και διακρίνεται σε τέσσερα στάδια:

- Επικάλυψη (είτε με αντιγόνο είτε με αντίσωμα).
- Κάλυψη μη ειδικών θέσεων (συνήθως με την προσθήκη αλβουμίνης βόειου ορού [BSA] ή άηλων ζωικών πρωτεϊνών).
- Ανίχνευση (υπόστρωμα/χρωμογόνο).
- Τελική ανάγνωση (μέτρηση οπτικής πυκνότητας).

Υπάρχουν διάφοροι τύποι της μεθόδου, που πραγματοποιούνται σε πλάκες 96 θέσεων. Στην άμεση και έμμεση ELISA οι πλάκες επικαλύπτονται με αντιγόνο. Στην άμεση ELISA, το πρώτο αντίσωμα που προστίθεται είναι συζευγμένο με ένζυμο και συνδέεται άμεσα με το αντιγόνο, ενώ στην έμμεση απαιτείται ένα πρώτο αντίσωμα ανίχνευσης της πρωτεΐνης και ένα δεύτερο αντίσωμα συζευγμένο με ένζυμο. Αυτή η διαφορά κάνει την έμμεση ELISA να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με την άμεση. Ακολουθεί η προσθήκη υποστρώματος/χρωμοφόρου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αλληλαγή χρώματος. Στην άμεση

ELISA αποφεύγονται δευτερεύουσες διασταυρούμενες αντιδράσεις των αντισωμάτων και είναι ταχύτερη συγκριτικά με την έμμεση, ωστόσο, έχει χαμηλότερη ευαισθησία και υψηλό κόστος.

Η ELISA τύπου Sandwich πραγματοποιείται σε πλάκες επικαλυμμένες με αντίσωμα. Ονομάζεται έτσι, επειδή το αντιγόνο περικλείεται μεταξύ του πρώτου και του συζευγμένου με ένζυμο δεύτερου αντισώματος. Μετά την προσθήκη υποστρώματος ανιχνεύεται αλληλαγή χρώματος. Αυτός ο τύπος της ELISA έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από τους προηγούμενους, αλληλά είναι χρονοβόρος, υψηλότερου κόστους και απαιτεί συμβατότητα του αντιγόνου με το δεύτερο αντίσωμα. Τέλος, στην ανταγωνιστική ELISA (ποσοτική μέτρηση του αντιγόνου) ελέγχεται η παρουσία ενός ειδικού αντισώματος σε δείγμα ορού. Σε αυτόν τον τύπο χρησιμοποιούνται δύο είδη αντισωμάτων. Το ένα προέρχεται από τον ορό και το άλλο είναι ειδικό για το συγκεκριμένο αντιγόνο και είναι συζευγμένο με ένζυμο. Τα δύο είδη αντισωμάτων ανταγωνίζονται για την πρόσδεσή τους στην επικαλυμμένη με αντιγόνο πλάκα. Η απουσία χρώματος μετά την προσθήκη υποστρώματος υποδεικνύει θετικό τεστ και άρα αυξημένη παρουσία αντισωμάτων στον ορό. Αν και η τεχνική έχει χαμηλή εξειδίκευση και ευαισθησία, παρέχει ικανότητα μέτρησης μεγάλου εύρους αντιγόνων ακόμα και μικρού μεγέθους και δεν απαιτείται ιδιαίτερος καθαρισμός του δείγματος (27, 29-30).

Στην περίπτωση του SARS-CoV-2 η ELISA αξιοποιείται στην ανίχνευση των IgM και IgG αντισωμάτων έναντι των N και S ιικών πρωτεϊνών, που αυξάνονται μετά την προσβολή στον ορό ή στο πλάσμα των ασθενών (31-33). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν, έδειξαν ότι η ευαισθησία της ELISA στην ανίχνευση των αντισωμάτων IgM ήταν περισσότερο αυξημένη για την πρωτεΐνη S παρά για την N (32). Η βιβλιογραφία περιγράφει ότι η απόκριση στον ιό SARS-CoV-2 περιλαμβάνει την ανιχνεύσιμη παραγωγή IgM αντισωμάτων κατά τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης με κορύφωσή κατά τις ημέρες 8-14 και χωρίς περαιτέρω αύξηση κατά τις ημέρες 15-21. Παρόμοια πρότυπα αυξομείωσης παρουσιάστηκαν και στα IgA αντισώματα. Τα IgG αντισώματα εντοπίστηκαν κατά την πρώτη εβδομάδα από τη λοίμωξη και άρχισαν να αυξάνονται ήδη από τη δεύτερη εβδομάδα μέχρι και τις ημέρες 15-20 φτάνοντας σε ένα πλάτος την ημέρα 21 (32-34). Η μέση διάρκεια των αντισωμάτων IgM και IgA ήταν περίπου δύο εβδομάδες σε αντίθεση με τα μεγαλύτερης διάρκειας αντισώματα IgG που ανιχνεύονταν και σε διεγνωσμένα με RT-PCR άτομα μετά το πέρας πολλών ημερών (33-34).

Παρά τα πλεονεκτήματα χρήσης της ELISA, η μέθοδος πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανίχνευση πιθανής προηγούμενης λοίμωξης στη φάση της ανάρρωσης, λαμβάνοντας υπόψη την περίοδο των 14 ημερών επώασης του ιού, καθώς δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασυμπτωματικά άτομα (35). Συνεπώς,



είναι ενδεδειγμένη για την αναδρομική αξιολόγηση εστιών μόλυνσης, επιδημιολογικών μελετών, διάγνωση ασυμπτωματικών ασθενών και ιχνηλάτηση των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων (32-33). Παρά τα πλεονεκτήματα της, η μέθοδος αυτή απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο, εργαστηριακό περιβάλλον, υψηλότερο κόστος εργασίας και βρίσκεται στη δεύτερη γραμμή των διαγνωστικών τεστ (35-37).

Τεστ ταχείας ανίχνευσης αντιγόνων (Rapid test)

Το COVID-19 Ag Respi-Strip είναι ένα από τα διαγνωστικά τεστ, που επιτρέπουν την ταχεία και ποιοτική ανίχνευση αντιγόνων του SARS-CoV-2 σε ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις (37-38). Βασίζεται σε μια τεχνολογία μεμβράνης με κολλοειδή χρυσά νανοσωματίδια και χρησιμοποιεί μονοκλωνικά αντισώματα για την ανίχνευση των νουκλεοπρωτεϊνών του SARS-CoV-2 και μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία ενώνονται με τα χρυσά νανοσωματίδια και ακινητοποιούνται στη μεμβράνη νιτροκυτταρίνης. Όταν οι αναμειγμένες με ειδικό διάλυμα ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις έρχονται σε επαφή με την ειδική λωρίδα, που εισάγεται στο σωλήνα ανάμειξης, η παθητική διάχυση επιτρέπει τη μετανάστευση και την αντίδραση με τα ακινητοποιημένα στη μεμβράνη αντι-SARS-CoV-2 αντισώματα. Στη λωρίδα υπάρχει μια γραμμή για τον έλεγχο της απόστασης μετανάστευσης του δείγματος και το αποτέλεσμα ερμηνεύεται οπτικά μετά από κάποια λεπτά (38).

Τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου τρόπου διάγνωσης εξαρτώνται από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του ιικού φορτίου, της ποιότητας του δείγματος αλλά και του τρόπου επεξεργασίας του. Τα πλεονεκτήματα, βεβαίως, είναι πολλά, όπως η ευκολία και η γρήγορη επίτευξη του τεστ, το άμεσο αποτέλεσμα, το χαμηλό κόστος και η ευελιξία όσον αφορά την απαίτηση ειδικού εξοπλισμού ή δεξιοτήτων σε σύγκριση με τις μοριακές τεχνικές, που απαιτούν εργαστηριακό περιβάλλον. Από την άλλη πλευρά, τα γρήγορα διαγνωστικά τεστ υστερούν σε επίπεδο ευαισθησίας έναντι των άλλων τεχνικών, γεγονός που τα καθιστά αμφισβητήσιμα σε περιπτώσεις αρνητικού σήματος, καθώς ανιχνεύουν ευκολότερα τον ιό κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου (38-40). Χρήζουν, συνεπώς επιβεβαίωσης με PCR τεστ, καθώς τα αρνητικά αποτελέσματα δεν μπορούν να αποκλείσουν τη μόλυνση από SARS-CoV-2 και η διασφάλιση της ακριβούς διάγνωσης είναι απαραίτητη στη λήψη μέτρων για περιορισμό εξάπλωσης του ιού σε ένα πανδημικό περιβάλλον (38, 41).

Ανοσολογική δοκιμή πλευρικής ροής (LFI)

Η LFI (Lateral Flow Immunoassay) είναι μια ποιοτική μέθοδος που βασίζεται στην αρχή της χρωματογραφίας κατά την οποία το δείγμα διέρχεται σταδιακά

από μια σειρά πορωδών στρωμάτων διαφορετικών ιδιοτήτων. Αρχικά, το δείγμα απορροφάται από το πρώτο στρώμα και μετακινείται στο στρώμα σύζευξης όπου είναι προσαρτημένα τα συζευγμένα με χρυσό αντιγόνα του ιού (42). Στην περίπτωση που στο δείγμα υπάρχουν IgM ή/και IgG αντισώματα αυτά συνδέονται με τα επισημασμένα αντιγόνα του στρώματος (42). Ακολούθως, τα σύμπλοκα αυτά μεταναστεύουν στο στρώμα της νιτροκυτταρίνης όπου υπάρχουν ζώνες με τα αντίστοιχα δεύτερα αντισώματα στα οποία προσδένονται και αναπτύσσεται αντίστοιχος χρωματισμός (18). Το LFI τεστ κατατάσσεται στα τεστ ταχείας διάγνωσης καθώς δίνει άμεσα αποτέλεσμα (<10-30 min), ενώ όντας μικρό είναι φορητό και οικονομικό (18).

Συστήματα χημειοφωταύγειας (CLIA)

Η εξέλιξη της διαγνωστικής τεχνολογίας έδωσε χώρο στην ανάπτυξη νέων μεθόδων χημειοφωταύγειας από την πρόδρομη ραδιοανοσολογική RIA. Με τη μικροσωματιδιακή ανοσολογική χημειοφωταύγεια CMIA (Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay) δόθηκε η δυνατότητα για ανίχνευση αντισωμάτων κατόπιν προσβολής από τον SARS-CoV-2 ακόμα και στην περίπτωση των ασυμπτωματικών φορέων του ιού (18). Η μέθοδος βασίζεται στη δέσμευση των αντισωμάτων του δείγματος σε παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλυμμένα με αντιγόνα του ιού. Από τα σύμπλοκα αυτά, κατόπιν προσθήκης ειδικών δεικτών εκλύεται και καταγράφεται το παραγόμενο φωτεινό σήμα (43). Στα πλεονεκτήματά της CMIA συγκαταλέγονται το χαμηλό κόστος, η ταχύτητα (<30 min), το υψηλό έντασης και ακριβείας σήμα. Αποτελεί την αρχή στην οποία βασίζονται οι δοκιμασίες ανίχνευσης των SARS-CoV-2 IgG από τους αναλυτές Alinity της Abbott και Architect (42, 44). Το σύστημα Elecsys της Roche αξιοποιεί μια παραλληλία, την ECLIA (ElectroChemiLuminescent ImmunoAssay) κατά την οποία μια ηλεκτροχημική αντίδραση εκκινεί την αντίδραση χημειοφωταύγειας ενάντια της Ν πρωτεΐνης του ιού (44).

Αναδυόμενες προοπτικές

Άλλες εναλλακτικές λιγότερο διαδεδομένες αλλά εξίσου γρήγορες και ευαίσθητες τεχνικές που βρίσκονται υπό μελέτη, περιλαμβάνουν τη χρήση βιοαισθητήρων (45). Οι βιοαισθητήρες FET (Field Effect Transistor) χρησιμοποιούν αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης S για να ανιχνεύουν τον ιό (46). Ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες βασίζονται σε αντιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος ή στη σύζευξη με απταμερή (μονόκλωνες αλυσίδες 10-100 νουκλεοτιδίων), πεπτιδία, RNA ή DNA (46). Οι απταμερικοί αισθητήρες είναι σε θέση να εντοπίζουν ακόμη και ελάχιστες ποσότητες του μορίου στόχου γρήγορα και με μικρό κόστος (45). Τέλος, στην περίπτωση των ποτενομετρικών αισθητήρων, κύτταρα τροποποιημένα με αντισώματα του ιού μπορούν να ανιχνεύουν τα αντίστοιχα αντιγόνα του και η



**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά των μεθόδων ανίχνευσης του SARS-CoV-2 (47-49)

Μέθοδος	Δείγμα	Ευαισθησία / Ειδικότητα	Παρατηρήσεις
RT-PCR	Σίεθος / δείγμα ρινοφαρυγγικής ή στοματοφαρυγγικής περιοχής / πτύελα / βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα	Πολύ υψηλή (90-100%) / Πολύ υψηλή (100%)	Για ασυμπτωματικούς και μη ασθενείς (≤ 1.5 h)
RT-LAMP		Πολύ υψηλή ($>95\%$) / Πολύ υψηλή (100%)	Ταχύτερη από την RT-PCR (<1 h)
TMA		Υψηλές	Πλατφόρμες ταυτόχρονης ανάλυσης πολλών δειγμάτων, ($\leq \sim 3$ h)
CRISPR/Cas		Πολύ υψηλή (95-100%) / Πολύ υψηλή (100%)	Ταχεία, εύχρηστη, οικονομική προσέγγιση (<50 min)
mNGS και Μικροσυστοιχίες		Υψηλές	Ιχνηλάτηση, ανίχνευση δευτερογενούς λοίμωξης, έλεγχος της εξέλιξης του ιού (≤ 1 day)
ELISA	Αίμα / Ορός	Υψηλή (86-100%) / Υψηλή (89-100%)	Χρήσιμη για πρόγνωση και επιπολασμό νόσου (1-3 h)
Rapid test	Δείγμα ρινοφαρυγγικής περιοχής / αίμα	Μέτρια (70-86%) / Υψηλή (85-100%)	Ταχεία, εύχρηστη, οικονομική προσέγγιση ($\sim 10-30$ min)
LFI		Υψηλή (82-93%) / Υψηλή (88-99%)	
CLIA	Ορός	Υψηλή (82-97%)	Έλεγχος πληθυσμών (~ 30 min)
Αισθητήρες (FET, ηλεκτροχημικοί, απταμερικοί, ποτενσιομετρικοί)	Δείγμα ρινοφαρυγγικής περιοχής	Υψηλές (υπό μελέτη)	Ταχεία, εύχρηστη, οικονομική προσέγγιση (<1 h)

Συνομογραφίες: RT-PCR: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-LAMP: Reverse Transcription Loop-mediated isothermal amplification, TMA: Transcription-Mediated Amplification, CRISPR / Cas: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / Cas, mNGS: metagenomic Next Generation Sequencing, ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay, LFI: Lateral Flow Immunoassay, CMIA: ChemiLuminescent ImmunoAssay, FET: Field Effect Transistor.

μεταξύ τους αντίδραση καταγράφεται ως μεταβολή στο ηλεκτρικό δυναμικό (47).

Συμπέρασμα

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας ιός με μεγάλη μεταδοτικότητα και ικανότητα να προσβάλλει άτομα ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας. Η εξέλιξη της πανδημίας καθιστά επιτακτική την ανάγκη άμεσης εφαρμογής μιας σειράς ενεργειών για την αναχαίτισή της. Στα πλαίσια αυτά, αρωγοί της συγκεκριμένης προσπάθειας αποτελούν οι τεχνολογίες διαγνωστικού ελέγχου (Πίνακας 1) που επικεντρώνονται στην ανίχνευση του ιικού γενετικού υλικού ή των προϊόντων της επακόλουθης ανοσιακής απόκρισης εναντίον του. Στο προσκήνιο των μοριακών και ανοσοολογικών μεθόδων εντοπισμού βρίσκονται

αυτήν την περίοδο η RT-PCR και τα τεστ ταχείας ανίχνευσης λόγω της αξιοπιστίας και της ταχύτητάς τους, αντίστοιχα, στη διάγνωση και στην ιχνηλάτηση των ασθενών. Ακόμη και αυτά, όμως, εξελίσσονται διαρκώς με νέες προσεγγίσεις να υιοθετούνται ανάλογα με τις αναδυόμενες ανάγκες.

Βιβλιογραφία

1. S. Chauhan, Comprehensive review of coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Biomed J* 43 (2020), pp. 334-340.
2. B. Hu, H. Guo, P. Zhou and Z.L. Shi, Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19, *Nat Rev Microbiol* (2020).
3. The species Severe acute respiratory syndrome-



- related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2, *Nat Microbiol* 5 (2020), pp. 536-544.
4. M. Calvelo, A. Pineiro and R. Garcia-Fandino, An immersive journey to the molecular structure of SARS-CoV-2: Virtual reality in COVID-19, *Comput Struct Biotechnol J* 18 (2020), pp. 2621-2628.
 5. C. Wu, Y. Liu, Y. Yang, *et al.*, Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods, *Acta Pharm Sin B* 10 (2020), pp. 766-788.
 6. A. Rahimi, A. Mirzazadeh and S. Tavakolpour, Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection, *Genomics* (2020).
 7. Worldometer, COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC: Coronavirus Cases (2020).
 8. E.C.f.D.Pa. Control, COVID-19 situation update worldwide (2020).
 9. Z. Wu and J.M. McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention, *JAMA* 323 (2020), pp. 1239-1242.
 10. G. Mihaescu, M.C. Chifiriuc, C. Iliescu, *et al.*, SARS-CoV-2: From Structure to Pathology, Host Immune Response and Therapeutic Management, *Microorganisms* 8 (2020).
 11. D. Wang, B. Hu, C. Hu, *et al.*, Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China, *JAMA* 323 (2020), pp. 1061-1069.
 12. T. Chen, D. Wu, H. Chen, *et al.*, Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study, *BMJ* 368 (2020), p. m1091.
 13. A.J. Vivanti, C. Vauloup-Fellous, S. Prevot, *et al.*, Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection, *Nat Commun* 11 (2020), p. 3572.
 14. V. Monteil, H. Kwon, P. Prado, *et al.*, Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2, *Cell* 181 (2020), pp. 905-913 e907.
 15. W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng, S.J. Peacock and H.C. Prescott, Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review, *JAMA* 324 (2020), pp. 782-793.
 16. H. Jayamohan, C.J. Lambert, H.J. Sant, *et al.*, SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations, *Anal Bioanal Chem* (2020).
 17. W. Wang, Y. Xu, R. Gao, *et al.*, Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens, *JAMA* 323 (2020), pp. 1843-1844.
 18. L.J. Carter, L.V. Garner, J.W. Smoot, *et al.*, Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis, *ACS Cent Sci* 6 (2020), pp. 591-605.
 19. V.L. Dao Thi, K. Herbst, K. Boerner, *et al.*, A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples, *Sci Transl Med* 12 (2020).
 20. A.J. Gorzalski, H. Tian, C. Laverdure, *et al.*, High-Throughput Transcription-mediated amplification on the Hologic Panther is a highly sensitive method of detection for SARS-CoV-2, *J Clin Virol* 129 (2020), p. 104501.
 21. J.P. Broughton, X. Deng, G. Yu, *et al.*, CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2, *Nat Biotechnol* 38 (2020), pp. 870-874.
 22. J. Joung, A. Ladha, M. Saito, *et al.*, Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing, *N Engl J Med* 383 (2020), pp. 1492-1494.
 23. M.J. Kellner, J.G. Koob, J.S. Gootenberg, O.O. Abudayyeh and F. Zhang, SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases, *Nat Protoc* 14 (2019), pp. 2986-3012.
 24. C.Y. Chiu and S.A. Miller, Clinical metagenomics, *Nat Rev Genet* 20 (2019), pp. 341-355.
 25. M. Xiao, X. Liu, J. Ji, *et al.*, Multiple approaches for massively parallel sequencing of SARS-CoV-2 genomes directly from clinical samples, *Genome Med* 12 (2020), p. 57.
 26. M. Wang, A. Fu, B. Hu, *et al.*, Nanopore Targeted Sequencing for the Accurate and Comprehensive Detection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses, *Small* 16 (2020), p. e2002169.
 27. M. Alhajj, & Farhana, A. StatPearls Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), (2020).
 28. R.M. Lequin, Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), *Clin Chem* 51 (2005), pp. 2415-2418.
 29. S. Aydin, A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA, *Peptides* 72 (2015), pp. 4-15.
 30. R.D. Grange, J.P. Thompson and D.G. Lambert, Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays, *Br J Anaesth* 112 (2014), pp. 213-216.
 31. F. Xiang, X. Wang, X. He, *et al.*, Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019, *Clin Infect Dis* 71 (2020), pp. 1930-1934.
 32. W. Liu, L. Liu, G. Kou, *et al.*, Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2, *J Clin Microbiol* 58 (2020).
 33. B.A. Oliveira, L.C. Oliveira, E.C. Sabino and T.S. Okay, SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a





- mini review on diagnostic methods, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 62 (2020), p. e44.
34. L. Guo, L. Ren, S. Yang, et al., Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19), *Clin Infect Dis* 71 (2020), pp. 778-785.
 35. J. Van Elslande, E. Houben, M. Depypere, et al., Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID-19 patients, *Clin Microbiol Infect* 26 (2020), pp. 1082-1087.
 36. A.K. Winter and S.T. Hegde, The important role of serology for COVID-19 control, *Lancet Infect Dis* 20 (2020), pp. 758-759.
 37. S.C. Tripathi, Deshmukh, V., Patil, A., & Tripathy, J. P, COVID 19 diagnostic multiplicity and its role in community surveillance and contro, *Le infezioni in medicina* (2020), pp. 18-28.
 38. A. Scohy, A. Anantharajah, M. Bodeus, B. Kambamba-Mukadi, A. Verroken and H. Rodriguez-Villalobos, Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis, *J Clin Virol* 129 (2020), p. 104455.
 39. M. Nagura-Ikeda, K. Imai, S. Tabata, et al., Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19, *J Clin Microbiol* 58 (2020).
 40. G.C. Mak, P.K. Cheng, S.S. Lau, et al., Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus, *J Clin Virol* 129 (2020), p. 104500.
 41. K. Boguszewska, M. Szewczuk, S. Urbaniak and B.T. Karwowski, Review: immunoassays in DNA damage and instability detection, *Cell Mol Life Sci* 76 (2019), pp. 4689-4704.
 42. A. Ghaffari, R. Meurant and A. Ardakani, COVID-19 Serological Tests: How Well Do They Actually Perform?, *Diagnostics (Basel)* 10 (2020).
 43. L. Cinquanta, D.E. Fontana and N. Bizzaro, Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection?, *Auto Immun Highlights* 8 (2017), p. 9.
 44. N. Ravi, D.L. Cortade, E. Ng and S.X. Wang, Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape, *Biosens Bioelectron* 165 (2020), p. 112454.
 45. R. Jalandra, A.K. Yadav, D. Verma, et al., Strategies and perspectives to develop SARS-CoV-2 detection methods and diagnostics, *Biomed Pharmacother* 129 (2020), p. 110446.
 46. T. Ji, Z. Liu, G. Wang, et al., Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives, *Biosens Bioelectron* 166 (2020), p. 112455.
 47. E. Sheikhzadeh, S. Eissa, A. Ismail and M. Zourob, Diagnostic techniques for COVID-19 and new developments, *Talanta* 220 (2020), p. 121392.
 48. A. Russo, C. Manichini, M. Starace, et al., Current Status of Laboratory Diagnosis for COVID-19: A Narrative Review, *Infect Drug Resist* 13 (2020), p. 2657-2665.
 49. B. Giri, S. Pandey, R. Shrestha, et al., Review of analytical performance of COVID-19 detection methods, *Anal Bioanal Chem* 18 (2020), p. 1-14.



ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ SARS-COV2

Δαλακούρα Χριστίνα, Ερημάκη Σοφία

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΓΝΗ)

Περίληψη

Όπως και στις προηγούμενες επιδημίες από κορονοϊό, η παρούσα πανδημία του SARS-COV-2, προκαλεί νευρολογικές εκδηλώσεις. Όσον αφορά στο περιφερικό νευρικό σύστημα, η πιο κοινή εκδήλωση είναι το σύνδρομο Guillain- Barre και οι παραλλαγές του, όπως το σύνδρομο Miller Fischer. Ο πιο κοινός μηχανισμός βλάβης με τον οποίο παρακλύονται οι νευρολογικές εκδηλώσεις, πέρα από την άμεση προσβολή και την ανάδρομη μεταφορά του ιού στα νεύρα, θεωρείται ότι είναι η αυτοανοσία που διεγείρεται από το COVID-19. Τα συμπτώματα της πολυνευροπάθειας, μπορεί κάποιες φορές να είναι τα πρώτα συμπτώματα του COVID-19, αν και συνηθέστερα εμφανίζονται 1-4 εβδομάδες μετά από τη συνδρομή του αναπνευστικού συστήματος. Η πιο συχνή μορφή εμφάνισης είναι η οξεία απομυελινωτική πολυνευροπάθεια. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση γ- ανοσοσφαιρίνης και πλάσμαφαίρεση.

Όσον αφορά στους ασθενείς που έχουν ήδη πολυνευροπάθεια από άλλες αιτίες, οι οποίες απαιτούν ανοσοθεραπεία, διαχωρίζονται σε δύο ομάδες επικινδυνότητας από τη λοίμωξη με SARS-COV-2: του χαμηλού-μετρίου και του αυξημένου κινδύνου. Αυτός ο διαχωρισμός βασίζεται στην υποκείμενη αιτιολογία της πολυνευροπάθειας και τις αναμενόμενες επιπλοκές από τη συμμετοχή των ήδη προσβεβλημένων από το συστηματικό νόσημα οργάνων σε πιθανή λοίμωξη από τον SARS-COV-2. Η απόφαση για το αν πρέπει να μεταβληθεί η θεραπεία αυτών των ασθενών, θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπόψη το κόστος που θα προκύψει από τη διακοπή της θεραπείας των ασθενών αυτών.

Το σύνδρομο Guillain-Barre και οι παραλλαγές του είναι μία επιβεβαιωμένη πλέον εκδήλωση της λοίμωξης COVID-19. Θα πρέπει να τίθεται η υποψία λοίμωξης από SARS-COV-2, με αυξημένη επιπλοκή σε ασθενείς στους οποίους δεν αναγνωρίζεται άλλος εκλυτικός παράγοντας για σύνδρομο Guillain-Barre, και όταν ο αιματολογικός έλεγχος το υποδεικνύει (ευρήματα λεμφοπενίας, θρομβοπενίας και αυξημένων δεικτών φλεγμονής). Λαμβάνοντας υπόψη τις συν-νοσηρότητες και την ευαισθητότητα, αυτών των ασθενών που βρίσκονται σε βεβαρυσμένη αναπνευστική κατάσταση, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά. Οι θεραπευτικές επιλογές της πολυνευροπάθειας, θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η γενική προσέγγιση, είτε των νέων περιπτώσεων που εμφανίζονται στην πανδημία, είτε των ασθενών με προϋπάρχουσες παθήσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος, θα πρέπει να εξατομικεύεται και να αξιολογείται ενδελεχώς.

Λέξεις κλειδιά: SARS-CoV-2, σύνδρομο Guillain –Barre, σύνδρομο Miller-Fischer, πολυνευροπάθειες, ανοσοθεραπείες, κορονοϊός

POLYNEUROPATHIES IN SARS-COV2 ERA

Dalakoura Christina and Erimaki Sophia

Neurology Department, University General Hospital of Heraklion

Abstract

As in previous epidemics from coronaviruses, the present pandemic of SARS-COV-2, causes neurological manifestations. Regarding the peripheral nervous system (PNS), the most common manifestation is Guillain- Barre syndrome (GBS) and variants such as Miller – Fischer syndrome (MFS). The main mechanism causing these manifestations, apart from typical anterograde neuroinvasion, appears to be autoimmunity, triggered by SARS-COV-2. The clinical manifestations of polyneuropathy may sometimes be the presenting





symptom of COVID-19, although they commonly appear 1-4 weeks after the typical respiratory symptoms. The most common presentation is of acute demyelinating polyneuropathy. Therapies include intravenous infusion of immunoglobulin and plasma exchange.

Regarding the patients that already have polyneuropathy from other causes, which require immunotherapies, they are categorized in two groups: low-medium risk and severe risk. This classification is based on the underlying cause of polyneuropathy and the expected burden of the systemic diseases in a patient with SARS-COV-2 infection. The decision whether to delay, postpone or switch treatment should be made on an individual basis considering the cost and benefits of the therapy's suspension.

Guillain -Barre syndrome and variants is a well established manifestation of COVID- 19 infection. It should be highly suspected in patients, where no other triggering factor is found, and when both the clinical signs and the laboratory abnormalities, such as lymphopenia, thrombocytopenia, elevated ferritin or serum C-reactive protein suggest so. Considering the comorbidities and the burden in patients already in a serious respiratory distress, GBS should be treated aggressively. The therapeutic possible options should be evaluated carefully, due to possible adverse events. The approach either to new cases emerging during the pandemic or to patients with pre-existing PNS disease, should be individualized and thoroughly assessed.

Key words: Guillain -Barre syndrome, Miller-Fischer Syndrome, COVID-19, SARS-COV-2, Polyneuropathies, Immunotherapies and coronavirus

Εισαγωγή

Ο ιός SARS-CoV2 είναι ένας β-κορονοϊός, υπεύθυνος για την πανδημία ενός συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που έχει ονομαστεί COVID-19. Στο παρελθόν έχουν υπάρξει δύο ανάλογες επιδημίες οξείας αναπνευστικού συνδρόμου οφειλόμενες σε κορονοϊούς, η επιδημία του 2003 λόγω του SARS-CoV και η επιδημία του 2012 λόγω του MERS-CoV. Ο SARS-CoV2 έχει υψηλή ομοιότητα με τον ιό SARS-CoV (1), ο οποίος προσβάλλει άμεσα το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και ασθενείς. Ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τον ίδιο μηχανισμό εισόδου στα κύτταρα-στόχους, αυτόν του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE-2) (2). Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται σε αυξημένη συγκέντρωση σε πολλή συστήματα περιλαμβανομένων και των νευρώνων (3), επομένως προκύπτουν τα εξής ερωτήματα: κατά πόσον η COVID-19 προδιαθέτει στην εκδήλωση οξείας πολυνευροπάθειας και με ποιο μηχανισμό και κατά πόσο ασθενείς που έχουν ήδη πολυνευροπάθεια επιβαρύνονται από την λοίμωξη με τον SARS-CoV-2.

Στην προηγούμενη επιδημία του SARS-CoV υπήρξαν λίγες περιγραφές ασθενών που ανέπτυξαν πολυνευροπάθεια (4). Ομοίως στην επιδημία του MERS έχουν περιγραφεί 4 ασθενείς (5), που εμφάνισαν συμπτώματα και σημεία πολυνευροπάθειας σε διάστημα 2-3 εβδομάδων μετά από το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς εμφάνιζαν αδυναμία και ελάττωση αντανάκλασεων των άκρων με αισθητικές διαταραχές τύπου γαντιού κήλτσας, ενώ ένας από αυτούς εμφάνισε οφθαλμοπληγία και αταξία. Στη διαφορική διάγνωση τέθηκε η συνύπαρξη εγκεφα-

λοπάθειας Bickerstaff με σύνδρομο Gullain Barre, ενώ δεν μπορούσε να αποκλειστεί η πολυνευροπάθεια βαρέως πάσχοντος. Υπάρχουν επίσης βιβλιογραφικές αναφορές για περιπτώσεις οξείας τετραπληγίας με κατάργηση αντανάκλασεων σε λοιμώξεις από άλλους κορονοϊούς όπως ο HCoV 229E και ο OC43 (6).

Στην τωρινή πανδημία του SARS-CoV2, ομοίως περιγράφονται πολλαπλές περιπτώσεις ασθενών με μεταλοιμώδες σύνδρομο του φάσματος της οξείας πολυνευροπάθειας.

Νευροτροπισμός του SARS-CoV-2 και μηχανισμοί προσβολής του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ)

Πειραματικά δεδομένα με διάφορα είδη κορονοϊών έχουν αναδείξει την ικανότητά τους να προσβάλλουν τα νωτιαία γάγγλια (7) και να μεταφέρονται διασυναπτικώς σε άλλους νευρώνες (8, 9).

Στα συμπτώματα της λοίμωξης περιλαμβάνονται η υποσμία και η υπογευσία (5%) (10). Αυτό οφείλεται στην είσοδο του ιού στους οσφρητικούς αισθητικούς νευρώνες –που έχουν πλούσια συγκέντρωση υποδοχέων ACE2 και πρωτεάσης cathepsin L (11)– ή στις τερματικές απολήξεις του τριδύμου, του προσωπικού, του γλωσσοφαρυγγικού ή των αισθητικών ιών του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Άλλοι συγγραφείς υποθέτουν τη συμμετοχή του περιφερικού νευρικού συστήματος στην αναπνευστική ανεπάρκεια που προκαλείται, μέσω προσβολής των τασσο- και χημειούποδοχών του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και της αντίδρομης προσβολής του πνευμονογαστρικού νεύρου (12).



Στα πλαίσια της λοίμωξης, επίσης προκύπτει φλεγμονή του εντερικού επιθηλίου με αντίστοιχες γαστρεντερικές εκδηλώσεις. Οι επαγόμενες τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μπορούν να οδηγήσουν στην είσοδο του ιού στο αίμα, τη λέμφο και το μυελιακό πλέγμα του Meissner και από εκεί στο πνευμονογαστρικό νεύρο, και σε άλλες δομές του ΠΝΣ (11).

Ένας επιπλέον μηχανισμός προσβολής του ΠΝΣ (13) είναι η ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή έναντι αντιγόνων επιφανείας του ιού- και συγκεκριμένα την πρωτεΐνη spike (S), η οποία εμφανίζει ομοιότητες με γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας των νευρικών κυττάρων που περιέχουν σιαλικά οξέα και με γαγγλιοσίδια. Μέσω της διασταυρούμενης ανοσολογικής απάντησης δημιουργούνται αυτοαντισώματα έναντι γαγγλιοσιδίων επιφανείας των περιφερικών νεύρων (π.χ. το GD1b, GQ1b).

Επιπλέον ο ιός SARS-CoV-2 (14), περιέχει 2 τουλάχιστον σχετιζόμενους επιτόπους εξαπεπτιδίων (KDKKKK και HSP90B2), με τις πρωτεΐνες heat shock 90 (HSP90B και HSP90B2) και 60 (HSP60) πρωτεΐνες που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια. Πράγματι αντισώματα έναντι των ανωτέρω ανθρώπων πρωτεϊνών έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με παθήσεις του ΠΝΣ, όπως το σύνδρομο GB.

Σύνδρομο GB και παραλλαγές του μετά τη λοίμωξη από SARS-Cov-2

Η πλειοψηφία των περιστατικών με GBS (15) ή παραλλαγές του συνδρόμου, έχουν περιγραφεί σε περιοχές με αυξημένη διασπορά του ιού όπως στην Ιταλία, στην Ισπανία, στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Κίνα. Αρκετά περιστατικά έχουν αναφερθεί επίσης στο Ιράν, στη Γαλλία και λιγότερα στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Σουηδία.

Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα προσβολής από COVID-19 είναι παρόμοια σε άντρες και γυναίκες, οι άντρες νοσούν βαρύτερα από τις γυναίκες, ενώ η αναλογία αντρών προς γυναίκών, που νοσούν από οξεία πολυνευροπάθεια, στα πλαίσια της νόσου COVID-19, είναι περίπου 2:1.

Στην πλειοψηφία των ασθενών συμπτώματα πολυνευροπάθειας εμφανίζονται την πρώτη έως και τρίτη εβδομάδα μετά τα συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού, ενώ σε ένα μικρότερο ποσοστό εμφανίζονται μετά την 4^η εβδομάδα. Οι ασθενείς είχαν εμφανίσει το τυπικό λοιμώδες σύνδρομο με ανοσμία, δύσπνοια, ξηρό βήχα άλλοτε άλλης βαρύτητας και απεικονιστικά ευρήματα πνευμονικών διηθήσεων στην ακτινογραφία και στην αξονική θώρακος. Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών, που η πρώτη κλινική εκδήλωση της COVID-19 είναι το GBS (16, 17). Σε ελάχιστες περιπτώσεις το GBS εμφανίζεται σε ασυμπτωματικούς φορείς του ιού (17, 18). Σχεδόν όλοι, ταυτοποιήθηκαν θετικοί για τον SARS-CoV με RT-PCR ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος σε ένα ή και περισσότερα τεστ. Τα τυπικά

ευρήματα από το περιφερικό αίμα περιλαμβάνουν την λευκοπενία (συχνότερα λεμφοπενία, σπανιότερα λευκοκυττάρωση), τη θρομβοπενία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (CRP) (15).

Κλινικά το GBS, εκδηλώνεται με δυσαισθητικά ενοχλήματα των άκρων, κυρίως των κάτω, με ανιούσα πορεία και σε διαφορετικό βαθμό αδυναμία και πάρεση κάτω ή/και άνω άκρων και πάρεση του προσωπικού νεύρου, δυσκαταποσία από προσβολή του γλωσσοφαρυγγικού και δυσαυτονομία (20). Στην νευρολογική εξέταση τυπικό εύρημα είναι η απώλεια των εν τω βάθει αντανακλαστικών, ενώ στην πορεία της νόσου εμφανιζόταν ανιούσα υπαίσθησία, και εξέλιξη της πάρεσης σε τετραπάρεση. Υπήρχαν επίσης περιστατικά με προσβολή ομοιάζουσα με σύνδρομο Miller-Fischer (MF) όπως παρέσεις των οφθαλμικών νεύρων, πάρεση του προσωπικού και αταξία (15, 21). Σε μία περίπτωση ο ασθενής εγκατέστησε locked-in syndrome (22), με συμμετοχή και των κρανιακών νεύρων, και τέθηκε η διάγνωση της Bickerstaff εγκεφαλίτιδας. Μία ασθενής εμφάνισε πολλαπλή μονονευρίτιδα κρανιακών νεύρων, χωρίς συμμετοχή των περιφερικών νεύρων. Συμπερασματικά με βάση την κλινική εικόνα το 81% εμφάνισε τυπικό σύνδρομο Gullain Barre, ένα ποσοστό 10,5% εμφάνισε σύνδρομο Miller-Fischer, ενώ περίπου 5% των περιπτώσεων έχουν κλινική εικόνα αλληλοεπικάλυψης GBS-MF. Τέλος έχουν περιγραφεί 2 άτυπα περιστατικά με κλινική εικόνα μονοπάρεσης προσωπικού νεύρου, χωρίς λοιπά ευρήματα από την εξέταση, το ένα από αυτά σε μία έγκυο γυναίκα (17, 18).

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος ανέδειξε σημεία οξείας απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας (AIDP) στο 76% των περιπτώσεων, μεικτού τύπου οξείας αισθητικής και κινητικής πολυνευροπάθειας (axonal AMSAN) στο 11,1%, ενώ αμιγώς οξείας κινητικής πολυνευροπάθειας (AMAN) στο 4,7% (15). Σε όλους τους ασθενείς (15, 23) η εξέταση του ENY ανέδειξε λευκωματοκυτταρικό διχασμό, ενώ δεν ανιχνεύθηκε το mRNA του ιού, υποστηρίζοντας το μηχανισμό της αυτοανοσίας στην εμφάνιση του GBS.

Σε όσα από τα περιστατικά πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία νωτιαίου μυελού και ριζών-γαγγλίων, παρατηρήθηκε αυξημένη ένταση σήμα στις ρίζες των νωτιαίων γαγγλίων στις περιπτώσεις AIDP. Το εύρημα αυτό, να σημειωθεί, ότι δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς λόγω του μειωμένου δείγματος ασθενών που υποβλήθηκαν στην εξέταση (30% περίπου). Από τους ασθενείς που ελέγχθηκαν (15) για αυτοαντισώματα, (μικρό ποσοστό των νοσούντων ασθενών) οι περισσότεροι ήταν αρνητικοί και όσοι εμφάνισαν θετικά αυτοαντισώματα ήταν κυρίως έναντι της GD1b και της GM2 (13). Τα αυτοαντισώματα έναντι GQ1b και GM1 βρέθηκαν ελαφρώς αυξημένα (γκρίζα ζώνη) σε κάποιους ασθενείς.

Το κυριότερο πρόβλημα στην διαφοροδιάγνωση των ανωτέρων περιστατικών ήταν η πολυνευροπά-





θεια οξέος πάσχοντος και οι πολυνευροπάθειες άλλης αρχής. Στις ερισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς ελέγχθηκαν για λοιπές μεταβολικές, λοιμώδεις ή ανοσολογικές αιτίες (HIV, B12, HbA1c, anti-ds-DNA κ.ά.) και βρέθηκαν αρνητικοί.

Οι θεραπευτικές επιλογές, με βάση τη βαρύτητα της προσβολής, κινήθηκαν στην γνωστή αντιμετώπιση των οξέων πολυνευροπαθειών (15) από άλλες αιτιολογίες. Χορηγήθηκε γ-σφαιρίνη (δόση 0,4mg/kg ΒΣ/ημέρα), ή πραγματοποιήθηκε πλάσμαφαίρεση και έπειτα χορηγήθηκε γ-σφαιρίνη. Αξίζει να σημειωθεί η αυξημένη επικινδυνότητα της θεραπείας με γ-σφαιρίνη, καθώς οι ασθενείς με COVID απειλούνται ήδη, όπως είναι γνωστό, από θρομβωτικά συμβάματα, κίνδυνος που αυξάνει με τη θεραπεία. Επιπλέον καθώς η επιβάρυνση του αναπνευστικού από τη νόσο, αλλά και από το GBS είναι ήδη μεγάλη, η εμφάνιση επιπλέον πνευμονικής εμβολής ή εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα της πορείας των ασθενών και της αποκατάστασής τους. Οι ασθενείς που επιβίωσαν, βελτιώνονται κλινικά και συνεχίζουν την υποστήριξη σε κέντρα αποκατάστασης. Περαιτέρω παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της βελτίωσης των ασθενών.

Ασθενείς με χρόνιες Πολυνευροπάθειες και επικινδυνότητα λοίμωξης από SARS-CoV2

Ο κίνδυνος σοβαρής επιβάρυνσης ασθενών με προϋπάρχουσα πολυνευροπάθεια πρέπει να συσχετιστεί με τη γενικότερη κλινική εικόνα του ασθενούς, την λειτουργική του κατάσταση (ικανότητα βάδισης-κλίμακα Rankin), τη συμμετοχή ή όχι αναπνευστικών και μυών του φάρυγγα που επηρεάζουν την κατάποση, την αιτία της πολυνευροπάθειας και τη λαμβανόμενη θεραπευτική αγωγή.

Σε γενικές γραμμές θα μπορούσαμε να κατατάξουμε τους ασθενείς σε δύο κατηγορίες, τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο επιβάρυνσης από τη λοίμωξη και τους ασθενείς με μεσαίο/χαμηλό κίνδυνο επιβάρυνσης (24). Πάντως επειδή τα δεδομένα για τη νόσο συσσωρεύονται διαρκώς, η κατάταξη αυτή υπόκειται σε αναθεωρήσεις.

1. Αυξημένου κινδύνου: κυρίως λόγω των υποκείμενων παθήσεων, θεωρούνται οι ασθενείς που έχουν βλάβη των νεύρων από:

- Αγγειίτιδα (οποιασδήποτε αρχής): Ιδίως όταν υπάρχει συμμετοχή των πνευμόνων ή/και των νεφρών.
- Σύνδρομο POEMS: Αυξημένου κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς στους οποίους υπάρχει συμμετοχή των διαφραγματικών μυών και αυτοί που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή (λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη) ή έχουν κάνει αυτόλογη μεταμόσχευση.

- Παραπρωτεϊναιμικές νευροπάθειες: Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή.
- Πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια: Οι ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοφωσφαιμίδη.
- Κληρονομικές πολυνευροπάθειες: Οι ασθενείς που εμφανίζουν κυφωσκολίωση ή που έχουν και προσβολή του διαφράγματος.
- Αμυλοειδική νευροπάθεια: Οι ασθενείς που εμφανίζουν καρδιακή αμυλοειδίωση.

2. Μετρίου-χαμηλού κινδύνου:

- Οξεία και χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια.
- Αμυλοειδική πολυνευροπάθεια.
- Πολυνευροπάθειες στα πλαίσια αυτοάνοσου συνδρόμου με κυρίως αισθητικές εκδηλώσεις.
- Ιδιοπαθής πολυνευροπάθεια.
- Κληρονομικές πολυνευροπάθειες, σε αρχικό στάδιο.

Τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής ασθενών με πολυνευροπάθεια στην επιδημία του SARS-CoV2

Η τροποποίηση ή όχι της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται με τη συμβουλή του θεράποντος ιατρού και πάντοτε αξιολογώντας την πιθανότητα έξαρσης των συμπτωμάτων της πολυνευροπάθειας σε περίπτωση διακοπής της. Καθώς αρκετές θεραπείες χορηγούνται εντός νοσοκομείου, υπάρχει πάντα το ενδεχόμενο έκθεσης του ασθενούς στον ιό. Οπότε, θα πρέπει σε κάποιο βαθμό να εξασφαλιστεί η όσο το δυνατό μεγαλύτερη απομόνωση του ασθενούς.

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αζαθειοπρίνη, mscophenolate mofetil, μεθοτρεξάτη ή κορτιζόνη, πιθανώς είναι σε σχετικό κίνδυνο λοίμωξης και επιπλοκών από τον SARS-CoV2. Πάντως δε συστήνεται διακοπή της αγωγής καθώς ο κίνδυνος επιβάρυνσης από την έξαρση του υποκείμενου νοσήματος είναι μεταλλύτερος. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που λαμβάνουν την ανωτέρω ανοσοκατασταλτική αγωγή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη. Σε περίπτωση λήψης >20 mg πρεδνιζολόνης, συστήνεται απομόνωση για την ελάττωση της πιθανότητας λοίμωξης.

Ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοφωσφαιμίδη ή ριτουξιμάμπη είναι αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη από SARS-CoV2. Η συνέχιση ή όχι της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα του νευρολογικού νοσήματος. Αν είναι δυνατό, συστήνεται η καθυστέρηση της θεραπείας, ή η εξέταση εναλλακτικής θεραπείας.

Η χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης θεωρείται γενικά ασφαλής σαν θεραπεία.

Στην περίπτωση που ένας ασθενής με πολυνευροπάθεια αρρωστήσει με SARS-CoV2, σκόπιμο είναι να διακόπτεται η ανοσοκατασταλτική θεραπεία, με την εξαίρεση ίσως της πρεδνιζολόνης. Ως γνωστό η



μακροχρόνια χορήγηση κορτιζόνης καταστέλλει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, με αποτέλεσμα να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις. Αν και η γ-σφαιρίνη έχει δοθεί για την αντιμετώπιση σοβαρής μυοκαρδίτιδας λόγω SARS-CoV2 (25) ίσως είναι καλύτερα να διακοπεί κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Πράγματι, δεδομένα από τη Wuhan (26) έδειξαν ότι ασθενείς που έλαβαν γ-σφαιρίνη είχαν μεγαλύτερη θνητότητα από αυτούς που δεν έλαβαν.

Συμπεράσματα

Ο νέος ιός SARS-CoV2, λόγω του μηχανισμού εισόδου στα κύτταρα παρουσιάζει κάποιο βαθμό νευροτροπισμού και έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει βλάβη στα νευρικά κύτταρα είτε με ανοσοολογικό μηχανισμός είτε με άμεση νευροτοξικότητα (27). Λόγω της συνεχούς αύξησης του αριθμού των κρουσμάτων πιθανώς στο μέλλον να αναγνωριστούν και άλλες περιπτώσεις παραλοιμώδους πολυνευροπάθειας (28). Επιπλέον, οι ασθενείς με πολυνευροπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο να πάθουν λοίμωξη από SARS-CoV2, εν μέρει και λόγω της φαρμακευτικής αγωγής που ακολουθούν. Θεωρούμε σκόπιμο την εκτέλεση του τεστ για τον SARS-CoV-2, σε κάθε ασθενή που εμφανίζεται με οξεία συμπτωματολογία από το ΠΝΣ, ιδίως όταν δεν υπάρχουν σαφείς λοιμώδεις αίτιο και παρατηρείται λεμφοπενία, θρομβοπενία και αύξηση δεικτών φλεγμονής. Για το λόγο αυτό προτείνεται σε αυτήν την ομάδα ασθενών επικοινωνία με το γιατρό τους και τήρηση των κανόνων υγιεινής και των μέτρων κοινωνικής απομόνωσης μέχρι την ύφεση της πανδημίας.

Βιβλιογραφία

1. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S (2020). Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect* 22:74-79.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [Epub ahead of print].
3. Palasca O, Santos A, Stolte C, Gorodkin J, Jensen LJ (2018). TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. *Database (Oxford)*. doi: 10.1093/database/bay003.
4. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, Chang YC (2004). Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 61:1669-1673.
5. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, Choi JP (2017). Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol* 13:227-233.
6. Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT (2015). A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *J Pediatr Neurol* 10:280-281.
7. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T (2012). Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res* 163:628-635.
8. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T (2013). Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol* 521:203-212.
9. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM3, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. (2018). Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol* 92: e00404-18.
10. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Li Y, Jin H, Hu B (2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study.
11. Zhengqian Li, Taotao Liu, Ning Yang, Dengyang Han, Xinning Mi, Yue Li, Kaixi Liu, Alain Vuylsteke, Hongbing Xiang, Xiangyang Guo, Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain, *Frontiers of Medicine* volume 14, pages 533-541(2020).
12. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728.
13. Marinos C. Dalakas, MD, Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e781. doi:10.1212/NXI.0000000000000781.
14. Lucchese, G., Flöel, A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress and Chaperones* 25, 731-735 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01145-6>.
15. Hayrettin Tumani1,5 · Markus Otto, Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases, *Journal of Neurology* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
16. Kopscik, M. R., Giourgas, B. K., & Presley, B. C. (2020). A Case Report of Acute Motor and Sensory Polyneuropathy as the Presenting Symptom of SARS-CoV-2. *Clinical practice and cases in*





- emergency medicine, 4(3), 352-354. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2020.6.48683>.
17. Rita Figueiredo, et al, Peripheral facial paralysis as presenting symptom of COVID-19 in a pregnant woman, *BMJ Case Rep*: first published as 10.1136/bcr-2020-237146 on 11 August 2020.
 18. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*. 2020;77:230-232. doi:10.1016/j.jocn.2020.05.016.
 19. Chao CC, Tsai LK, Chiou YH, Tseng MT, Hsieh ST, Chang SC, Chang YC (2003). Peripheral nerve disease in SARS: report of a case. *Neurology*. 61:1820-1821.
 20. Xiaowei W. Su MD, PhD Sydney V. Palka MD Rahul R. Rao MD Fred S. Chen MD Christopher R. Brackney DO Franca Cambi MD, PhD, SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia, <https://doi.org/10.1002/mus.26988>.
 21. Parménides Guadarrama-Ortiz, José Alberto Choreño-Parra, Claudia Marisol Sánchez-Martínez, Francisco Javier Pacheco-Sánchez, Alberto Iván Rodríguez-Nava and Gabriela García-Quinter, *Front. Neurol.*, 04 September 2020 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01039>.
 22. Pfefferkorn, T., Dabitz, R., von Wernitz-Keibel, T. et al. Acute polyradiculoneuritis with locked-in syndrome in a patient with Covid-19. *J Neurol* 267, 1883-1884 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09897-y>.
 23. Manuela Pennisi, Giuseppe Lanza, Luca Falzone, Francesco Fisicaro, Raffaele Ferri and Rita Bella, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15), 5475; <https://doi.org/10.3390/ijms21155475>.
 24. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers, Version 3, 22 March 2020. <https://www.theabn.org/page/COVID-19>.
 25. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y (2020). Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020:ehaa190. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190
 26. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Li Y, Jin H, Hu B (2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
 27. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoquin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ (2019). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses* 12. pii: E14. doi: 10.3390/v12010014.



ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19 ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ GUILLAIN BARRE

Χρυσοβιτσάνου Χ.¹, Γερασπούδου Β.², Κίτσος Δ.Κ.²

¹ Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο νοσοκομείο

² Ιατρείο Απομυελινωτικών Νοσημάτων, Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αττικό νοσοκομείο

Περίληψη

Η μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναδεικνύει ότι οι κορωνοϊοί μπορούν να προσβάλλουν τόσο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) όσο και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) και να προκαλέσουν μία πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων. Σύμφωνα με τις μέχρι σήμερα βιβλιογραφικές αναφορές, η προσβολή του ΠΝΣ εκδηλώνεται κυρίως με απομυελινωτικού τύπου πολυνευροπάθειες, κυριότερη εκ των οποίων είναι το σύνδρομο Guillain Barre (ΣGB). Η παθοφυσιολογία του COVID-19 και του ΣGB δημιουργεί μία σύνθετη κλινική εικόνα, είτε στα πλαίσια συνύπαρξης αυτών είτε ως αιτιολογική συσχέτιση και συχνά περιπλέκει και καθιστά απρόβλεπτη την κλινική πορεία του ασθενούς. Οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν αρχικά να εκπαιδευτούν για τα νέα δεδομένα, τις κατευθυντήριες οδηγίες, όπου υπάρχουν, και τα πρωτόκολλα διαχείρισης και έπειτα να αναπτύξουν σχέδια φροντίδας με γνώμονα, μέσα από την διεπιστημονική εργασία, να διασφαλιστεί η σωματική και ψυχική υγεία των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο Guillain Barre, COVID-19, συννοσηρότητα, νευροτρόπος, αποκατάσταση, νοσηλευτική φροντίδα

NURSING MANAGEMENT OF COVID-19 PATIENTS WITH GUILLAIN BARRE SYNDROME

Chrysovitsanou Ch.¹, Gerasopoulou V.², Kitsos D.K.²

¹ First Department of Neurology, University of Athens, Eginitio Hospital, Athens, Greece

² Multiple Sclerosis Outpatient Clinic, Second Department of Neurology, University of Athens, Attikon Hospital

Abstract

COVID-19 literature highlights SARS-CoV-2 neurotropic behavior regarding both Central and Peripheral nervous system. Up to today, most Peripheral nervous system cases were manifested as Guillain Barre Syndrome patients. Due to the pathophysiology of both entities, the clinical presentation of such patients is a composition of symptoms and clinical signs from the clinical spectrum of both COVID-19 and Guillain Barre Syndrome no matter the nature of their relation (either causative relation or concomitant disease). In any case, nursing staff has to have acquired multiple skills and knowledge in order to be able to successfully admit, treat and discharge COVID-19 patients with Guillain-Barre syndrome in both acute and rehabilitation phases.

Key words: Guillain Barre syndrome, COVID-19, Concomitant, Neurotropic, Rehabilitation, Nursing Care





Εισαγωγή

Το Δεκέμβριο του 2019 σοβαρά περιστατικά αμφοτερόπλευρης διάμεσης πνευμονίας εντοπίστηκαν στην πόλη Γουχάν, της επαρχίας Χουμπέι της Κίνας και τις επόμενες εβδομάδες στην Ευρώπη, Β. Αμερική και Ασία. Πολύ σύντομα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακοίνωσε την πανδημική εμφάνιση του νοσήματος αυτού¹. Η πανδημία αποδόθηκε σε έναν ιό της οικογένειας των κορωνοϊών που προκαλεί συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συστηματικού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου από κορωνοϊό (SARS-CoV) και του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) και ονομάστηκε SARS-CoV2 ενώ το νόσημα ονομάστηκε νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19)². Η συμπτωματολογία της COVID-19 κυμαίνεται από ήπια νόσο χωρίς ειδικά συμπτώματα και σημεία έως σοβαρή αμφοτερόπλευρη διάμεση πνευμονία που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια και έχει μεγάλη θνησιμότητα^{3, 4}. Η προσβολή του αναπνευστικού επιθηλίου από τον SARS-CoV2 γίνεται μέσω των πρωτεϊνών S και του υποδοχέα μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2)^{5, 6}. Από την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας προκύπτει ότι οι κορωνοϊοί μπορούν να προσβάλλουν τόσο το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) όσο και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) και να προκαλέσουν μία πληθώρα νευρολογικών συμπτωμάτων πάλη με τη διαμεσολήβηση συγκεκριμένων μορίων (ACE2 για τον SARS-CoV2 είτε διπεπτιδύλη πεπτιδάση 4 - DPP4 για άλλους κορωνοϊούς) χωρίς ωστόσο ο εκάστοτε διαμεσοληβητής να είναι η μοναδική αναγκαία συνθήκη⁶. Το κατεξοχήν σύνδρομο του ΠΝΣ με το οποίο και εκδηλώνεται ο SARS-CoV-2 είναι το σύνδρομο Guillain-Barre (ΣGB)^{7, 8}.

Σχέση SARS-CoV-2 με Σύνδρομο Guillain Barre

Το σύνδρομο Guillain-Barre (ΣGB) είναι μία φλεγμονώδης απομυελινωτική διαταραχή των περιφερικών νεύρων, με υποξεία έναρξη και προοδευτικά εξελισσόμενη πορεία. Η ετήσια επίπτωση της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 0,6 και 1,9/100.000 πληθυσμού. Αν και η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη, θεωρείται ανοσολογικής αρχής, αφού έχουν ανιχνευθεί στον ορό των ασθενών αντισώματα έναντι στοιχείων των περιφερικών νεύρων⁷. Συχνά εμφανίζεται κατά την αποδρομή ενός λοιμώδους νοσήματος (στο 65% των περιπτώσεων πρόκειται για λοιμώξεις του γαστρεντερικού ή του αναπνευστικού), αλλά μπορεί να συνδυάζεται με αυτοάνοσα και άλλα νοσήματα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από υποξεία έναρξη παραισθησιών και μυϊκής αδυναμίας των κάτω άκρων, με ανιούσα πορεία και συμμετρική κατανομή⁷. Παρατηρείται μείωση ή κατάργηση των τενόντιων αντανακλαστικών και ποικίλου βαθμού διαταραχή της αισθητικότητας. Συχνά, προσβάλλονται οι προμηνικοί και οι αναπνευστικοί

μύες⁸. Η βαρύτητα της αδυναμίας των αναπνευστικών μυών δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα της γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται σημαντικό βαθμού δυσαυτονομία⁸. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται προοδευτικά για 2 - 4 εβδομάδες, παραμένουν σταθερά για 1 - 4 εβδομάδες και στη συνέχεια αρχίζει σταδιακή βελτίωση⁸. Η διάγνωση τίθεται από την κλινική εικόνα, την ανεύρεση αυξημένης τιμής λευκώματος στο ΕΝΥ, χωρίς αύξηση των κυττάρων (λευκωματοκυτταρικός διχασμός), και την ηλεκτρομυογραφική εικόνα, που είναι συμβατή με απομυελινωτική βλάβη⁸. Η χορήγηση υψηλών δόσεων γ-σφαιρίνης είτε η πλάσμαφαίρεση εντός των πρώτων 2 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων επιταχύνουν την ανάρρωση και ελαττώνουν τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού⁸.

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες ως προς τον τρόπο που επηρεάζει ο ιός SARS-CoV-2 το ΠΝΣ έτσι ώστε να προκύψει η παθοφυσιολογία του ΣGB. Στη βιβλιογραφία, παρουσιάζονται 37 δημοσιευμένες περιπτώσεις που εμφάνισαν το σύνδρομο ενώ είχε προηγηθεί λοίμωξη από το SARS-CoV-2. Ο μέσος όρος στην ηλικία κυμαινόταν στα 59 χρόνια και το 65% ήταν από το ανδρικό φύλο⁹.

Ο Caress και συνεργάτες, αναφέρει ότι ενώ περιγράφονται πολλές μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών αλλά και μικρές σειρές ασθενών με ΣGB και λοίμωξη COVID-19, η επίπτωση δεν είναι ξεκάθαρη ενώ δεν υπάρχει και αύξηση των περιπτώσεων ΣGB στους ασθενείς που έχουν αναρρώσει και παρακολουθούνται στα ειδικά ιατρεία COVID-19. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ήταν άνω των 50 ετών και άνδρες που έρχεται σε συμφωνία με το αρχικό δημογραφικό προφίλ των ασθενών με COVID-19^{7, 9}. Το ηλεκτροφυσιολογικό προφίλ ήταν στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτό της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας ενώ το προφίλ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ανέδειξε σε όλες τις περιπτώσεις λευκοκυτταρικό διχασμό¹⁰. Αν και η παθοφυσιολογία του SARS-CoV-2 συσχετίζεται με συνθήκες υπερπηκτικότητας¹¹, πράγμα το οποίο ισχύει και στην περίπτωση χορήγησης γ-σφαιρίνης όπως και έγινε σε όλες τις περιπτώσεις που περιγράφηκαν, σε καμία δεν αναφέρεται η εμφάνιση επιπλοκών στα πλαίσια υπερπηκτικότητας μετά τη χορήγηση γ-σφαιρίνης^{9, 11}. Γίνεται επομένως σαφές ότι το προφίλ των ασθενών με το ΣGB που έχουν προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2, δεν διαφοροποιείται σημαντικά από την υπάρχουσα βιβλιογραφία^{12, 13}. Επίσης ο Ellul και συνεργάτες αναφέρει ότι από τους 901 ασθενείς που παρουσίασαν νευρολογικές εκδηλώσεις μετά από νόσηση με SARS-CoV-2, οι 19 εμφάνισαν ΣGB με τυπικά χαρακτηριστικά, όπως περιγράφηκαν παραπάνω και παρόμοια δημογραφικό προφίλ. Εντούτοις το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές ήταν μεγαλύτερο από άλλες μελέτες¹⁴.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η νοσηλευτική



κή φροντίδα των ασθενών με SARS-CoV-2 και ΣΓΒ παρουσιάζει ιδιαιτερότητες εξαιτίας της παθοφυσιολογίας των δύο νοσημάτων και επομένως της εκθετικής αύξησης της επιβάρυνσης για τον ασθενή.

Νοσηλευτική διαχείριση ασθενών με Σύνδρομο Guillain Barre και SARS-CoV-2

Η παροχή νοσηλευτικής φροντίδας σε ασθενείς με SARS-CoV-2 αποτελεί πρόκληση αλληλά και πηγή άγχους για τους νοσηλευτές που εργάζονται στην πρώτη γραμμή¹⁵.

Η διαχείριση ασθενών με ΣΓΒ, μετά από νόσηση με SARS-CoV-2 είναι αντικείμενο της διεπιστημονικής ομάδας που αναλαμβάνει το έργο αυτό, ενώ ο νοσηλευτικός ρόλος είναι ζωτικής σημασίας τόσο στην οξεία όσο και στην φάση της αποκατάστασης.

Η νοσηλευτική διαχείριση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει την αρχική αξιολόγηση, τις νοσηλευτικές διαγνώσεις, την ανάπτυξη πλάνων φροντίδας, αλληλά, την αξιολόγηση σε όλα τα στάδια της νόσου και την αναπροσαρμογή των στόχων, εφόσον χρειάζεται¹⁶.

Οι προτεραιότητες της νοσηλευτικής φροντίδας εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου καθώς επίσης και από την ύπαρξη ή όχι επιπλοκών που απειλούν τη ζωή του ασθενούς¹⁶.

Η νοσηλευτική φροντίδα κατά την οξεία φάση

- Λήψη μέτρων προστασίας μετάδοσης του ιού.
- Ενημέρωση ασθενούς για κάθε διαδικασία και παροχή πληροφοριών στους οικείους του, ιδιαίτερα όταν δεν είναι εφικτό να το κάνει ο ίδιος.
- Διατήρηση επικοινωνίας με οποιαδήποτε τρόπο, ακόμα και σε περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει δυσαρθρία, λόγω προσβολής του 7^{ου} κраниακού νεύρου και ψυχολογική υποστήριξη.
- Επαρκής ενυδάτωση και διατήρηση οξεοβασικής ισορροπίας.
- Εξασφάλιση άνεσης και υγιεινής, καθώς και πρόληψης ελκών κατάκλισης.
- Διατήρηση καλής αναπνευστικής λειτουργίας. Στο 30% των περιπτώσεων, οι ασθενείς με ΣΓΒ εμφανίζουν αναπνευστικές επιπλοκές στα πλαίσια ανεπάρκειας των αναπνευστικών μυών¹⁷. Συνήθως το FVC πρέπει να είναι 70-75 ml/kg¹⁷. Αν ο αερισμός πέφτει κάτω από 30%, ο ασθενής χρειάζεται διασωλήνωση και μεταφορά, αν δεν είναι ήδη, σε ΜΕΘ¹⁸.
- Πρόληψη της εμφάνισης πνευμονίας από εισρόφηση, λόγω της δυσφαγίας με συχνές αναρροφήσεις, σωστή θέση ασθενή στο κρεβάτι.
- Λήψη ζωτικών σημείων σε τακτά χρονικά διαστήματα και αντιμετώπιση κυρίως της υπερπυρεξίας λόγω της λοίμωξης με SARS-CoV-2.
- Εξασφάλιση καλής καρδιαγγειακής λειτουργίας, καθώς το 61% των ασθενών αυτών εμφανίζει αρ-

ρυθμίες λόγω διαταραχής του αυτόνομου, οπότε η συνεχής καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας είναι απαραίτητη¹⁹.

- Προφύλαξη από εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής, λόγω της φύσης της παράλυσης⁽²⁰⁾ με επαρκή ενυδάτωση, είτε peros, είτε iv, φροντίδα δέρματος, λήψη μέτρων με φαρμακευτικά αντιπηκτικά σκευάσματα, είτε μηχανικά, με χρήση αντιθρομβωτικών καλτσών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες^{20, 21}.
- Αντιμετώπιση του πόνου, η παρουσία νευροπαθητικού ή σωματικού πόνου υπολογίζεται στο 33-71% των ασθενών⁽²⁰⁾ και αντιμετωπίζεται με χρήση παρακεταμόλης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά, οπιοειδή, ενώ ο νευροπαθητικός πόνος αντιμετωπίζεται με αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά φάρμακα²².
- Χορήγηση γ-σφαιρίνης (IVIg).

Η κατεξοχήν θεραπεία του ΣΓΒ, είναι η γ-σφαιρίνη, η οποία είναι η πιο συχνή χορήγηση παραγώγων πλάσματος στις υπηρεσίες υγείας²³. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της χορήγησης IVIg αρχικά θεσπίστηκαν από το European Federation of Neurological Societies²⁴ και το νοσηλευτικό πρωτόκολλο δημοσιεύτηκε το 2007²⁵ και αφορά την διατήρηση της άσπτης τεχνικής, την προστασία του σκευάσματος από το φως και την παρακολούθηση για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και αντιμετώπιση τους. Οι πιο συχνές είναι πονοκέφαλος, ναυτία ή έμετοι, ζάλη, κόπωση, γριπώδη συνδρομή, δυσφαγία, αλλεργική αντίδραση, σοκ. Η άμεση νοσηλευτική παρέμβαση, ειδικά στην αλλεργική αντίδραση και το σοκ κατά την διάρκεια της χορήγησης, με φάρμακα και υλικά αντιμετώπισης εκτάκτων συμβάντων, όπως οξυγονοθεραπείας, χορήγηση αδρεναλίνης, αντιισταμινικών, κορτικοστεροειδών κ.α. κρίνεται ζωτικής σημασίας, πόσο πιο πολύ μάλιστα που ο ασθενής αυτός είναι ήδη επιβαρυνμένος με όλα τα συμπτώματα και από την λοίμωξη με SARS-CoV-2²⁶,

- Εξασφάλιση καλής λειτουργίας κύστεως και εντέρου. Απαιτείται μέτρηση προσλαμβανόμενων και αποβαλλομένων, τοποθέτηση ουροκαθετήρα αν χρειαστεί, ίσως διενέργεια υπέρηχου κύστης. Επίσης, λόγω της μειωμένης κινητικότητας, οι ασθενείς εμφανίζουν δυσκοιλιότητα ενώ η προσοχή του νοσηλευτή πρέπει να εστιάζει στην πρόληψη παραλυτικού ειλεού, αφού προσβάλλεται το 10^ο κраниακό νεύρο²⁰.
- Διατήρηση επαρκούς θρέψης, ιδιαίτερα σε αυτόν τον ασθενή που παρουσιάζει δυσφαγία λόγω των παραλύσεων που ακολουθεί τη νόσο, την αγευσία ανοσμία και ανορεξία που ακολουθεί η νόσηση από SARS-CoV-2, με αξιολόγηση της κατάποσης και παρεντερική σίτιση αν χρειαστεί.

Αποκατάσταση

Η αποκατάσταση είναι πρωταρχικής σημασίας και





αποτελεί έργο πολυεπιστημονικής ομάδας. Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες με τα αποτελέσματα μετά από την αποκατάσταση, αλλά φαίνεται ότι η αντιμετώπιση της κόπωσης, η οποία είναι σε μεγαλύτερο βαθμό έντασης και διάρκειας λόγω της συνυπάρχουσας νόσησης με SARS-CoV-2, η σωστή κινητοποίηση με χρήση ορθωτικών βοηθημάτων, η φυσιοθεραπεία, η εργοθεραπεία, η αντιμετώπιση της υποθρεψίας και η ψυχολογική ή ψυχιατρική υποστήριξη αποτελούν τους άξονες που θα εργαστεί η ομάδα^{20, 27}.

Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση βοηθά τους επαγγελματίες υγείας να κρίνουν αν ικανοποιήθηκαν οι στόχοι τους:

- Δεν έγινε διασπορά του ιού.
- Ο ασθενής παρουσίασε βελτίωση στην αναπνευστική, καρδιακή και λοιπές λειτουργίες.
- Δεν δημιουργήθηκαν επιπλοκές που οδήγησαν σε μόνιμη δυσλειτουργία.
- Διατηρήθηκε η ψυχολογική ισορροπία του ασθενούς.
- Εξήλθε της ΜΕΘ ή ΜΑΦ ή αποσωληνώθηκε, αν είχε φθάσει στο σημείο αυτό.
- Εντάχθηκε έγκαιρα σε πρόγραμμα αποκατάστασης.

Αν σε κάποιο από τους παραπάνω τομείς δεν επετεύχθη ο στόχος τι έφταιξε; Πρέπει να τονιστεί ότι η αξιολόγηση είναι μια διαρκής διαδικασία, η οποία διενεργείται σε όλη τη διάρκεια του έργου του, ώστε η υιοθέτηση αλλαγών και αναπροσαρμογή του σχεδίου φροντίδας να γίνεται σε οποιαδήποτε στιγμή προκειμένου να προληφθούν επιπλοκές και ανεπιθύμητη έκβαση της πορείας του ασθενούς.

Καταλήγοντας, είναι εμφανές ότι η κλινική εικόνα και η εμφάνιση συμπτωμάτων από όλα τα συστήματα του οργανισμού, κυρίως όμως από το αναπνευστικό αυξάνονται εκθετικά στους ασθενείς που νοσούν από SARS-CoV-2 και ΣΓΒ. Οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν αρχικά να εκπαιδευτούν για τα νέα δεδομένα, τις κατευθυντήριες οδηγίες, όπου υπάρχουν, και τα πρωτόκολλα διαχείρισης και έπειτα να αναπτύξουν σχέδια φροντίδας με γνώμονα, μέσα από την διεπιστημονική εργασία, να διασφαλιστεί η σωματική και ψυχική υγεία των ασθενών.

Οι Συστάσεις από τους Κ. Βουμβουράκη, Ν. Γρηγοριάδη Γ. Τσιβγούλη κ.ά. για τη διαχείριση ασθενών που νοσηλεύονται σε νευρολογικές κλινικές κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19: κείμενο ομοφωνίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, αποτελούν ένα ακόμα βοήθημα έγκυρης ενημέρωσης για όλους όσους θα εργαστούν στο πεδίο αυτό²⁸.

Εξαιτίας του γεγονότος ότι η νόσηση από SARS-CoV-2 είναι μια νέα κατάσταση παγκοσμίως, η εκπόνηση μελετών κρίνονται απαραίτητες, ώστε η εκπόνηση μοντέλων φροντίδας από όλη τη διεπιστημονική ομάδα, να βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα, τα

οποία θα αποτελέσουν μια βάση που θα μπορούν να μοιραστούν όλοι, προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
2. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020 Apr; 250(4):271-278. Doi: 10.1620/tjem.250.271. PMID: 32321874.
3. «Ελληνική Εταιρεία Επείγουσας Ιατρικής Κατευθυντήριες οδηγίες για τη νόσο του κορωνοϊού SARS-CoV-2 (νόσο COVID-19)» (PDF).
4. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, Fu RB, Dong YZ, Chi XY, Zhang MY, Liu K, Cao C, Liu B, Zhang K, Gao YW, Lu B, Chen W. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1583-1591
5. Hassan, Syed Adeel «Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment». *Cureus.* doi:10.7759/cureus.7355.
6. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Wu SP, Wang BS, Wang Z, Wang L, Jia SY, Jiang HD, Wang L, Jiang T, Hu Y, Gou JB, Xu SB, Xu JJ, Wang XW, Wang W, Chen W. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854.
7. Sejvar, JJ., Baughman, AL., Wise, M., Morgan, OW. (2011). "Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis". *Neuroepidemiology.* 36 (2): 123-33. doi:10.1159/000324710. PMC 5703046. PMID 21422765.
8. James B. Caress MD, Ryan J. Castoro DO, Zachary Simmons MD, Stephen N. Scelsa MD, Richard A. Lewis MD, Aditi Ahlawat MD, Pushpa Narayanaswami MD. COVID-19 - associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience *Muscle and Nerve* 2020 DOI: 10.1002/mus.27024
9. Hua Zhao, Dingding Shen, Haiyan Zhou, Jun Liu, *Sheng Chen mztcs@163.com Department of Neurology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, China (HuZ); Department of Neurology, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (DS, HaZ, JL, SC). Contributed equally (appendix).
10. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 15. doi: 10.1056/



- NEJMcp2009575. Epub ahead of print. PMID: 32412710.
11. Violi, F., Pastori, D., Cangemi, R., Pignatelli, P., & Loffredo, L. (2020). Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thrombosis and haemostasis*, 120(6), 949-956.
 12. Rahimi K. (2020). Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(11), 3149-3156. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04693-y>.
 13. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921.
 14. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622375; PMCID: PMC7332267. Suresh K Sharma, Craig Nuttall, Vasantha Kalyani, Hemlata. Clinical nursing care guidance for management of patient with COVID-19 Article in *Journal of the Pakistan Medical Association*. May 2020.
 15. Maria Christabelle Castro, MSHA, BSN, RN, CCRN Unraveling Guillain-Barré syndrome Staff development extra www.nursingmanagement.com Nursing Management August 2010.
 16. Summer 2020, SARS-CoV-2 or COVID-19 Amy M. Phillips RN, BSN, PCCN Otterbein University Westerville, Ohio, phillips4@otterbein.edu.
 17. Garner, A., Amin, Y. (2006). The management of neuromuscular respiratory failure: a review. *British Journal of Neuroscience Nursing* 2(8):394-398.
 18. Rabinstein, A., Wijdicks, E. (2003) Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Seminars in Neurology* 23(L):97-104.
 19. Vucic, S., Kiernan, M. C., & Cornblath, D. R. (2009). Guillain-Barré syndrome: An update. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(6), 733-741. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.08.033>.
 20. Hughes, R., Wijdicks, E., Benson, E. et al. (2005). Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. *Archives of Neurology* 62:1194-1198.
 21. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010). Venous Thromboembolism. Reducing the risk: full guideline. London: National Clinical Guideline Center.
 22. Pritchard, J. (2008). What's new in Guillain-Barre Syndrome? *Postgraduate Medical Journal* 84:532-538.
 23. Department of Health (2008). Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use (2nd edition). London: DH
 24. Elovaara, I., Apostolski, S., Van Doorn, P. et al. (2008). EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology* 15:893-908.
 25. National Neuroscience Benchmarking Group (2007). Benchmark no 8: Administration of Immunoglobulins, Salford: NNBG.
 26. Royal College of Nursing (2003). Standards for Infusion Therapy. London: RCN.
 27. Cobble et al., (1995). The team approach, the Interdisciplinary rehabilitation of neuromuscular disorders. JB Lippincott.
 28. Ελληνική Νευρολογική Εταιρία (2020), Νευρολογία 29: 3-18, www.jneurology.gr.





ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΜΥΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟΝ COVID-19

Καρυδά Στεφάνια, Βουράκης Γιώργος

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ)

Περίληψη

Η τρέχουσα πανδημία από τον κορονοϊό 2019 (COVID 2019) σχετίζεται με σοβαρό αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-2) με κύριες θανατηφόρες επιπλοκές την πνευμονία και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), στο πλαίσιο καταϊγισμού έκλυσης κυττοκινών. Με βάση τα ως τώρα δημοσιευμένα επιδημιολογικά δεδομένα η εκδήλωση συμπτωμάτων από το νευρικό σύστημα μπορεί να παρατηρηθεί περίπου στο 1/3 των ασθενών με πιο συχνά τη ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, μυαλγίες και υποσμμία – υπογευσία. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά σε διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης και μυών κατά τη διάρκεια της πανδημίας από τον COVID-19. Ως προς τη μυϊκή προσβολή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομυόλυσης, μυοπάθειας σχετιζόμενη με ιογενή ή αυτοάνοση μυοσίτιδα, υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και μυοπάθειας βαρείας νόσου. Στους ασθενείς με διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης, όπως η βαρεία μυασθένεια και το μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton, αναμένεται αυξημένη παρατήρηση υποτροπών νόσου και πρώτης εκδήλωσης προϋπάρχουσας υποκλινικής μυασθένειας σε έδαφος οξείας λοίμωξης. Αναφέρονται επιβαρυντικοί παράγοντες έξαρσης των νοσημάτων αυτών και βαριάς προσβολής από τον COVID 19 καθώς και δεδομένα για τη διαχείριση των χρόνιων θεραπειών αλλά και της οξείας φάσης ασθενών που νοσούν με COVID-19.

Λέξεις κλειδιά: κορονοϊός, COVID-19, ραβδομυόλυση, μυοπάθεια, βαρεία μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο, νευρομυϊκές διαταραχές, ανοσοκατασταλτική θεραπεία

NEUROMUSCULAR JUNCTION DISORDERS AND MYOPATHIES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Karyda Stephania, Vourakis Georgios

Department of Neurology, University General Hospital of Heraklion, Crete

Abstract

The ongoing coronavirus 2019 (COVID 2019) pandemic is related to a severe respiratory syndrome (SARS-CoV-2) with life threatening complications, such as pneumonia and respiratory acute distress syndrome (ARDS) attributed to cytokine storm syndrome. Current epidemiological data report that neurological manifestations appear up to 1/3 of patients, most commonly being dizziness, headache, impaired consciousness, myalgia, smell and taste impairment. This article reviews neuromuscular junction and muscle complications related to COVID 19 pandemic. Regarding muscle involvement cases of myopathy and rhabdomyolysis have been reported possibly related viral or autoimmune myositis, high dose corticosteroid treatment or critical illness myopathy. Patients with neuromuscular junction disorders such as myasthenia gravis (MG) and Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS) are expected to have an increased incidence of disease exacerbation or new onset of previously subclinical forms of disease. We outline factors related to preexisting neuromuscular disease worsening, severe COVID 19 infection as well as considerations for the management of immunosuppressive, immunomodulatory and COVID 19 therapies.



Key words: coronavirus, COVID 19, rhabdomyolysis, myopathy, myasthenia gravis, myasthenic syndrome, neuromuscular disorders, immunosuppressive therapies

Η τρέχουσα πανδημία από τη νόσο κορονοϊού 2019 (COVID 2019) προκαλείται από ένα νέο κορονοϊό, σχετιζόμενο με σοβαρό αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV-2). Τα συμπτώματα ποικίλουν αρκετά όμως επί το πλείστον αφορούν στο αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα (1, 3). Η βαρύτητα της νόσου μπορεί να είναι από ελαφρά ως σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Κύριες θανατηφόρες επιπλοκές συμπεριλαμβάνουν την πνευμονία και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σχετιζόμενο με καταιγισμό έκλυσης κυτοκινών (1, 2). Αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου και επιπλοκών διατρέχουν άνθρωποι ηλικίας άνω των 70 ετών, με υποκείμενα χρόνια νοσήματα, ή κάποιου βαθμού ανοσοκαταστολή (1).

Με βάση τα ως τώρα δημοσιευμένα επιδημιολογικά δεδομένα η εκδήλωση συμπτωμάτων από το νευρικό σύστημα μπορεί να παρατηρηθεί περίπου στο 1/3 των ασθενών με πιο συχνά τη ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, μυαλγίες και υποσμία – υπογευσία (3). Η συχνότητα και η βαρύτητα αυτών αυξάνεται ιδιαίτερα στους ασθενείς με βαρύτερη εκδήλωση της νόσου που χρήζουν νοσηλείας (3). Θεωρείται ότι η επινέμηση του ιού στους διάφορους ιστούς του ξενιστή επιτελείται κυρίως με την πρόσδεση του σε κυτταρικούς υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης τύπου 2 (ACE2), ενώ ειδικά ως προς την προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος πιθανολογείται και η αντίδρομη νευρωνική μεταφορά του ιού (4).

Συγκεκριμένα, σχετικά με την προσβολή των σκελετικών μυών, καταγράφεται ότι συμπτώματα αδυναμίας, μυαλγίας, αναφέρθηκαν στο 44-70% των νοσηλευόμενων ασθενών και αντίστοιχα ανίχνευση αυξημένων τιμών φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) σε ποσοστό ως 33% (3, 19). Επιπρόσθετα έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με εικόνα βαριάς ραβδομυόλυσης (CPK > 10.000 U/L) πιθανά στο πλαίσιο νεκρωτικής αυτοάνοσης μυοσίτιδας με καλή έκβαση μετά την αποδρομή της λοίμωξης με SARS-COV-2 (12, 23).

Αντίστοιχα ευρήματα συμβατά με μυοπάθεια είχαν διαπιστωθεί και στις παρεληθούσες επιδημίες από στελέχη κορονοϊών (SARS- CoV, MERS- CoV) εντός 2-4 εβδομάδων από την εκδήλωση της λοίμωξης (8, 10) περίπου στο 1/3 των προσβεβλημένων ασθενών (19), που αποδόθηκαν σε μιονέκρωση στο πλαίσιο φλεγμονώδους διήθησης, μυοπάθεια σχετιζόμενη με

υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για τη διαχείριση του αναπνευστικού συνδρόμου και μυοπάθεια βαρείας νόσου σχετιζόμενη με παρατεταμένη μηχανική αναπνευστική υποστήριξη (9). Σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις από ιούς της γρίπης τα ποσοστά αυξημένων τιμών CPK ήταν υψηλότερα με ιστολογικές ενδείξεις άμεσης προσβολής μυϊκών ινών (12), ενώ αντίστοιχα σε περιστατικό μυοσίτιδας σχετιζόμενης με τον SARS-COV-2 διαπιστώθηκε περιαγγειακή διήθηση στο επίπεδο του ενδομυίου (21), ένδειξη ότι ο SARS-COV-2 ίσως είναι λιγότερο μυοτοξικός (12).

Τα επίπεδα CPK ήταν υψηλότερα στις περιπτώσεις βαρέως πασχόντων και ανάλογα των επιπέδων εργαστηριακών φλεγμονωδών δεικτών, όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (12). Ο μηχανισμός αύξησης της CPK κατά την λοίμωξη με τον SARS-COV-2 δεν είναι σαφής. Έχει ενοχοποιηθεί η προσβολή των μυϊκών ινών μέσω της σύνδεσης του ιού με τον υποδοχέα ACE2 που πιθανολογείται ότι εκφράζεται σε σκελετικούς μύς (22), αν και ο υποδοχέας δεν έχει ανιχνευθεί σε ιστοπαθολογικές μελέτες (21). Επιπρόσθετα αυξημένες τιμές CPK παρατηρήθηκαν και σε μετρίως πάσχοντες, και ήδη από την πρώτη μέρα νοσηλείας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), οπότε η μυοπάθεια των βαρέως πασχόντων πιθανόν να μην είναι το κύριο αίτιο των αυξημένων τιμών CPK(12). Όπως και σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπου παρατηρείται μυϊκή προσβολή, πιθανολογείται ότι η επαγόμενη ανοσολογική απάντηση μέσω της ενεργοποίησης Τ λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και της απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών ενοχοποιείται για την καταστροφή μυϊκών ινών (23).

Στους ασθενείς με διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης, όπως η βαρεία μυασθένεια, είναι γνωστό πως λοιμώξεις αποτελούν τη βασική αιτία υποτροπής της νόσου (24). Σε πρόσφατες παρουσιάσεις περιστατικών περιγράφονται περιπτώσεις εμφάνισης γενικευμένης μυασθένειας λίγες ημέρες μετά τη λοίμωξη από SARS-CoV-2 με θετικά αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (anti-AChR) προτείνοντας αιτιολογική συσχέτιση (13), παρά το ότι συνήθως απαιτούνται αρκετές εβδομάδες έως την ανάπτυξη των αντισωμάτων. Γενικότερα αναμένεται αυξημένη παρατήρηση υποτροπών νόσου και πρώτης εκδήλωσης προϋπάρχουσας υποκλινικής μυασθένειας σε έδαφος οξείας λοίμωξης (19).

Προς το παρόν υπάρχουν περιορισμένα επιδημι-





ολογικά δεδομένα για τη συσχέτιση νοσημάτων της νευρομυϊκής σύναψης με την πανδημία COVID-19 και οι ασθενείς αυτοί θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο ρίσκο σοβαρής νόσου και επιπλοκών από την εν λόγω λοίμωξη (5, 15), καθώς και έξαρσης των συμπτωμάτων της υποκείμενης νευρομυϊκής διαταραχής.

Επιβαρυντικοί παράγοντες μπορεί να θεωρηθούν

1. Αδυναμία των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος με συνοδό περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια με πνευμονικούς όγκους <60% του προβλεπόμενου (FVC60%) (6).
2. Ανάγκη υποβοήθησης αναπνοής τις νυκτερινές ώρες με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (6).
3. Αδυναμία μυών φώνησης και κατάποσης.
4. Λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Δόση πρεδνιζολόνης μεγαλύτερη από 20mg ημερησίως θεωρείται επιπλέον παράγοντας κινδύνου (6).
5. Δεν θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο οι ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια χωρίς ιστορικό προσβολής αναπνευστικών μυών (6).

Σχετικά με τους ασθενείς με διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης ή μυοπάθειες που λαμβάνουν ήδη θεραπεία

1. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η αγωγή με πυριδοσιγγμίνη ή 3,4-διαμινοπυριδίνη αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης, και άρα η λήψη τους δεν πρέπει να διακόπτεται εκτός και αν προκύπτει άλλος ιατρικός λόγος (5).
2. Προτείνεται οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολική μοφετίλη, κ.λπ.) να μην τη διακόπτουν, καθώς ο κίνδυνος υποτροπής της βασικής νόσου (μυασθενικής κρίσης) υπερβαίνει τον κίνδυνο λοίμωξης (5, 6).
3. Δεν προτείνεται μείωση δόσης στεροειδών, ενώ αντίθετα περιγράφεται αύξηση της δόσης στη φάση της οξείας λοίμωξης με καλά αποτελέσματα (15). Ωστόσο πρέπει να συνυπολογίζεται ο κίνδυνος μυοπάθειας, ιδίως από ταχεία τιτλοποίηση αυτών (6).
4. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μέσω έγχυσης σε νοσοκομείο θα πρέπει να συνυπολογίζεται η κατά περιοχή επίπτωση του COVID-19 και η αναλογία κινδύνου/οφέλους από τη θεραπεία (5) και όταν κρίνεται σκόπιμο να εξασφαλίζεται ασφαλές από λοιμώξεις νοσοκομειακό περιβάλλον.
5. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (IVIG) ή η θεραπευτική πλάσμαφαίρεση (PLEX) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ειδικά για τη νόσο COVID-19. Παραμένουν ως θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς με οξεία υποτροπή της νόσου τους, και η χρήση τους έχει σχετιστεί με αύξηση των ποσοστών επιβίωσης (15, 16). Στους ασθενείς που λαμβάνουν IVIG ως θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να συνυπολογίζεται το ρίσκο/όφελος από τη μεταφορά

τους σε νοσοκομειακό περιβάλλον (5), ενώ στους ασθενείς χωρίς βαριά κλινικά συμπτώματα, όπου δεν είναι απαραίτητη κλινική παρακολούθηση, θα μπορούσε να γίνει χορήγηση ενδοφλέβιας ή υποδόριας έγχυσης κατ' οίκον εφόσον είναι εφικτή (26, 27, 28).

6. Σχετικά με την έναρξη θεραπειών έναντι Β λεμφοκυττάρων (rituximab) θα πρέπει να υπολογίζεται ο κίνδυνος επιδείνωσης της μυασθένειας έναντι του κινδύνου ιογενούς λοίμωξης. Ίσως θα ήταν σκόπιμο να αναβάλλεται η έναρξη θεραπείας μετά την κορύφωση της έξαρσης της επιδημίας σε κάθε περιοχή. Παρά ταύτα, αν ο κίνδυνος επιδείνωσης της μυασθένειας λόγω καθυστέρησης θεραπείας υπερβαίνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης COVID-19, θα πρέπει να ενημερώνεται λεπτομερώς ο ασθενής (5).

7. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η αναστολή δράσης του συμπληρώματος με χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος eculizumab σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ειδικά για τη νόσο COVID-19 (5).

8. Αναφέρονται θετικά, αν και περισσότερο μακροχρόνια, αποτελέσματα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, προτείνοντας τον προστατευτικό ρόλο των ανοσοκατασταλτικών- ανοσοτροποποιητικών θεραπειών (ιδιαίτερα των eculizumab και tocilizumab) στη φλεγμονώδη απάντηση με καταρράκτη κυτοκινών, παρ' όλο που σχετίζονται με παράταση του χρόνου που απαιτείται για την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του ιού (15, 17, 25).

9. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται από τους ασθενείς αυτούς στην τήρηση μέτρων προσωπικής υγιεινής και κανόνων κοινωνικής απομόνωσης (social distancing) όπως π.χ. αποφυγή κοινωνικών συναθροίσεων, παραμονή στο σπίτι κ.λπ. (5).

10. Αν και προς το παρόν δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο για τον COVID-19, στους εν λόγω ασθενείς συστήνεται η χορήγηση εμβολίων με νεκρούς ιούς (5).

11. Η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων για την παρακολούθηση θεραπειών που απαιτεί τη μετακίνηση ασθενών εκτός οικίας θα πρέπει να εξετασθεί ανάλογα με την αναγκαιότητα της εξέτασης και τον κατά τόπου κίνδυνο έκθεσης σε λοίμωξη (5).

12. Η τηλειατρική-τηλενευρολογία μπορεί να είναι μια εφικτή και ασφαλή επιλογή για την παρακολούθηση ασθενών που δεν κρίνεται απαραίτητο να νοσηλευτούν (18).

Σχετικά με τους ασθενείς με βαρεία μυασθένεια ή μυασθενικό σύνδρομο Lambert Eaton που θα νοσήσουν με COVID-19

1. Οι περισσότεροι ασθενείς που νοσούν με COVID-19 εμφανίζουν ήπια νόσο και θα πρέπει να συνεχίσουν την τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία τους. Πιθανή είναι η ανάγκη αύξησης της δόσης των κορτικοστεροειδών βάση καθιερωμένου πρωτοκόλλου σε λοιμώξεις ή άλλους στρεσογόνους παράγοντες (5).



2. Αν τα συμπτώματα είναι σοβαρά και απαιτείται νοσηλεία σε νοσοκομείο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής παύσης ισχυρής ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ιδίως αν συνυπάρχει βαριά λοίμωξη/σηπτική κατάσταση. Αγωγή με ηπιότερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολική μοφετίλη) θα πρέπει πιθανά να συνεχιστεί, καθώς η επίδραση τους διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα και η ανάκτηση θεραπευτικού αποτελέσματος μετά την επανέναρξή τους μπορεί να καθυστερήσει για μήνες (5).

3. Οι αποφάσεις για την τροποποίηση ή κλιμάκωση της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τη σχετική βαρύτητα της νευρομυϊκής διαταραχής και της λοίμωξης από COVID-19 (5).

Σχετικά με τα φάρμακα που χορηγούνται ως θεραπεία στον COVID-19

1. Την παρούσα χρονική στιγμή δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα κάποιου φαρμάκου για τη θεραπεία του COVID-19 (5).

2. Το ισχύον θεραπευτικό πρωτόκολλο στην Ελλάδα από τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) συστήνει, επί ενδείξεων, τη χορήγηση αντιμικροβιακών, αντιϊκών και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, αζιθρομυκίνη, Λοπιναβίρην/Ριτοναβίρην, Νταρουναβίρην/Κομπισιστάτης, Remdesivir, tocilizumab, anakinra) (10).

3. Η χορήγηση χλωροκίνης/υδροξυχλωροκίνης και αζιθρομυκίνης αντενδείκνυται στους ασθενείς με βαρεία μυασθένεια, καθώς έχουν περιγραφεί περιπτώσεις έξαρσης μυασθενικής κρίσης σε μυασθενικούς ασθενείς που έλαβαν χλωροκίνη και αζιθρομυκίνη (14, 16, 17). Η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται υπό αυστηρή ιατρική παρακολούθηση σταθμίζοντας την αναλογία κινδύνου/οφέλους για κάθε ασθενή.

4. Έχουν περιγραφεί περιστατικά τοξικής μυοπάθειας με ραβδομυόλυση σε ασθενείς που έλαβαν Λοπιναβίρην/Ριτοναβίρην, σε συνδυασμό με στατίνες (19).

5. Οι παράγοντες Νταρουναβίρην/Κομπισιστάτη και tocilizumab μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος CYP3A που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα των συγχορηγούμενων κορτικοστεροειδών (10).

6. Η χορήγηση tocilizumab έχει κατά περιπτώσεις συσχετιστεί με ικανοποιητικό έλεγχο συμπτωμάτων μυασθένειας σε ασθενείς με ανθεκτική σε άλλες θεραπείες νόσο (11).

7. Προβληματισμός προκύπτει σχετικά με τη χρήση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων –αποκλειστών νευρομυϊκής σύναψης– στους μυασθενικούς ασθενείς, καθώς σχετίζεται με δυσχερέστερη αποδέσμευση από τη μηχανική υποβοήθηση αναπνοής, εμφάνιση μυασθενικής κρίσης και χειρότερη έκβαση (15).

Βιβλιογραφία

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.
2. Puja Mehta et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. March 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
3. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv*. 2020:2020.02.22.20026500.
4. Yan-Chao Li et al. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. February 2020.
5. International MG/COVID Working Group. Guidance for the management of Myasthenia Gravis (MG) and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *Journal of the Neurological Sciences*. March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116803>
6. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Prepared by The ABN Executive in association with subspecialist Advisory Groups. Version 3, 22 March 2020. https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_22.3.20.pdf
7. Li-Kai Tsai et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1669-1673. doi:10.1001/archneur.61.11.1669
8. Thomas W. Leung et al. Myopathic Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome. A Postmortem Case Series. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1113-1117. doi:10.1001/archneur.62.7.1113
9. Arabi et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015. DOI 10.1007/s15010-015-0720-y.
10. ΕΟΔΥ. Αντιϊικά φάρμακα και θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2. Μάρτιος 2020. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-odigies-therapeias.pdf>
11. Jonsson et al. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab. *NeuromusculDisord*. 2017 Jun;27(6):565-568. doi: 10.1016/j.nmd.
12. L. Pitscheider, M. Karolyi, F. R. Burkert et al.





- Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. *European journal of Neurology*. 30 September 2020. doi: 10.1111/ENE.14564.
13. D. Restivo, MD, Garibaldi Hospital, Catania. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Annals.org* on 10 August 2020 <https://doi.org/10.7326/L20-0845>.
 14. Koc, G., Odabasi, Z., & Tan, E.. Myasthenic Syndrome Caused by Hydroxychloroquine Used for COVID-19 Prophylaxis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 2020 22(1), 60-62. doi:10.1097/cnd.0000000000000316.
 15. A. E. Camelo-Filho¹, A. M. S. Silva et al. Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Front. Neurol.*, 11 September 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01053>.
 16. Phuong Hoang, MD, PhD et al. Clinical Reasoning: Therapeutic considerations in myasthenic crisis due to COVID-19 infection. *Neurology*, August 2020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010651.
 17. Elif Aksoy, Turgut Oztutgan. COVID-19 Presentation in Association with Myasthenia Gravis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Infectious Diseases*, August 2020. Article ID 8845844. <https://doi.org/10.1155/2020/8845844>.
 18. G. Costamagna et al. Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS CoV-2 pandemic. *Journal of Neurology*, August 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10149-2>.
 19. A. C. Guidon, A. A. Amato. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*, April 2020;94:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000009566.
 20. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome(SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004 ; 203 : 622-630.
 21. Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, et al. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve* 2020; 62: E57-E60.
 22. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, et al. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev* 2015;35: 437-463.
 23. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020;7.
 24. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2019;60(6):693-699. doi:10.1002/mus.26689
 25. F. Diurno, F. G. Numis, G. Porta et al., "Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 24, no. 7, pp. 4040-4047, 2020.



ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΚΝΣ –ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ (ΣΚΠ) ΚΑΙ ΦΑΣΜΑ ΟΠΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ (NMOSD) ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19

Καλλιγιάννη-Σοφικίτη Μαρία Ευδοκία, Μαστοροδήμος Βασίλειος

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ)

Περίληψη

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας νέος κορονοϊός, ο οποίος προκαλεί την COVID-19 λοίμωξη, μία ετερογενή νόσος, οι εκδηλώσεις της οποίας κυμαίνονται από ασυμπτωματική λοίμωξη έως και λοίμωξη με σοβαρές επιπλοκές, όπως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και ο θάνατος. Ο ΠΟΥ ανακήρυξε παγκόσμια πανδημία τον Μάρτιο 2020. Έκτοτε, νέα δεδομένα έρχονται στο φως καθημερινά σχετικά με τον μηχανισμό της ανοσολογικής απόκρισης στον ιό και τις σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσει. Η νέα πανδημία έθεσε νέους προβληματισμούς και προκλήσεις στον τρόπο διαχείρισης ασθενών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας και Οπτική Νευρομυελίτιδα. Η φύση της νόσου τους (προφίλ αυτοανοσίας) και η λήψη ανοσοτροποποιητικών και ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, που πιθανά συμβάλουν στην τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή λοίμωξη και επιπλοκές, οδήγησε σε προβληματισμό σχετικά με πιθανά μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης και θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών χρήζει συχνότερης επαφής με τις υγειονομικές δομές και τις ιατρικές υπηρεσίες, γεγονός που περιπλέκει επιπλέον τη διαχείρισή τους. Στο παρόν άρθρο επιδιώκεται η παρουσίαση συστάσεων θεραπείας σε ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας και Οπτική Νευρομυελίτιδα, λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα αγωγή τους και την κλινική τους πορεία.

Λέξεις κλειδιά: SARS-CoV-2, COVID-19, Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Οπτική Νευρομυελίτιδα, νοσοτροποποιητικές θεραπείες, ανοσοκαταστολή

CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) DEMYELINATING DISEASES-MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD) IN THE COVID-19 PANDEMIC

Kalligianni-Sofikiti Maria-Evdokia, Mastorodemos Vasileios

Department of Neurology, University General Hospital of Heraklion Crete, Greece

Abstract

SARS-CoV-2 is a novel coronavirus causing COVID-19 with a clinical spectrum ranging from asymptomatic infection to severe complications, such as acute respiratory distress syndrome and death. A global pandemic was declared by WHO on March 2020. Ever since, new knowledge is added daily concerning the immunological response to the virus and the severe complications it may cause. The new pandemic has posed new challenges in the way clinicians treat patients with MS and NMOSD. The nature of their disease (autoimmunity profile) and the administration of immunomodulatory and immunosuppressing agents may





contribute to alteration of the immunological response and may lead to severe complications in case of concomitant COVID-19 infection, raising concerns for greater risk of severe infection and morbidity of these patients compared to the general population. Moreover, these patients may need more frequent access to healthcare institutions and medical services, which further complicates their overall management. This article aims to present treatment suggestions for patients with MS and NMOSD, according to their current treatment and their disease course.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Multiple Sclerosis (MS), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD), Disease modifying treatments (DMTs), immunosuppression

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πανδημία coronavirus 2019 (COVID-19) που ενέσκηψε στον πλανήτη τον Δεκέμβριο του 2019 αναμένεται να παραμείνει, καθώς στη διάρκεια συγγραφής του παρόντος άρθρου διάγουμε ένα δεύτερο επιδημικό κύμα σε κορύφωση. Οι αποφάσεις σχετικά με την έναρξη ή τη συνέχιση της ανοσοτροποποιητικής/ανοσοκατασταλτικής θεραπείας σε ασθενείς με απομυελινωτικά νοσήματα (ΣΚΠ, NMOSD) πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την όποια σχέση με την πανδημία. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των φαρμακευτικών σκευασμάτων και των επιδράσεων κάθε θεραπευτικού παράγοντα στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι επιτακτική ανάγκη. Ορισμένες θεραπείες για τη σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να έχουν ευεργετική αντιική δράση έναντι του SARS-CoV-2, ενώ άλλες μπορεί να έχουν επωφελείς ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις στην καταιγίδα κυτταροκινών και στο υπερφλεγμονώδες στάδιο της νόσου. Ο κίνδυνος επαγωγής λοιμώξεων καθώς και η συχνότητα ή ο τρόπος χορήγησης κάθε θεραπευτικού παράγοντα θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά κατά την επιλογή νέας θεραπείας ή τη λήψη απόφασης σχετικά με στρατηγικές άμβλυσης του κινδύνου με την υπάρχουσα θεραπεία. Από την άλλη θα πρέπει να συνυπολογιστεί η ενεργότητα του υποκείμενου νοσήματος και ο κίνδυνος επιδείνωσης (υποτροπής) ή και προόδου της νόσου (disability progression), εάν διακοπεί ή ανασταλεί η θεραπευτική αγωγή. Επιπλέον συνυπάρχουσες συν-νοσηρότητες ή η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για σοβαρή νόσηση από τον SARS-CoV-2 θα πρέπει να συνεκτιμάται στην θεραπευτική απόφαση. Τέλος, ο αντίκτυπος κάθε παράγοντα στο μελλοντικό εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά στις αποφάσεις θεραπείας.

Με την έναρξη της πανδημίας έγκαιρα η Ελληνική Εταιρεία Νευροανοσολογίας (ΕΛΛΑΝΑ) διατύπωσε ένα πρώτο κείμενο συστάσεων διαχείρισης ασθενών με ΣΚΠ (1). Στη συνέχεια αφενός ο Κλάδος Νευροανοσολογίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας (ΕΝΕ) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες σε ασθενείς με Ποληλαπή Σκλήρυνση (ΠΣ) στην πανδημία με τον νέο

Κορονοϊό 2019 (2) αφετέρου κι η ΕΝΕ δημοσίευσε στο περιοδικό Νευρολογία ένα κείμενο ομοφωνίας με συστάσεις για τη διαχείριση ασθενών που νοσηλεύονται σε Νευρολογικές Κλινικές Νοσοκομείων Αναφοράς κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, με ιδιαίτερη μνεία για ασθενείς με ΣΚΠ (3). Έκτοτε έχουν μεσολαβήσει περίπου 6 μήνες με συσσωρευση πληθώρας νέων δεδομένων είτε από ανέκδοτες παρατηρήσεις (case reports) είτε από τη δημοσίευση κλινικών σειρών (case series), γεγονός που καθιστά αναγκαία την επικαιροποίηση των συστάσεων διαχείρισης ασθενών με απομυελινωτικά νοσήματα.

ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η επιλογή της κατάλληλης νοσοτροποποιητικής αγωγής για τους ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας απαιτεί συνεκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στην αναχαίτιση της προόδου της νόσου και των πιθανών κινδύνων που προκύπτουν από την λήψη της, και πιο ειδικά πιθανή λοίμωξη λόγω ανοσοκατασταλτικής ή ανοσοτροποποιητικής δράσης. Με την έναρξη της πανδημίας SARS-CoV-2 προέκυψε αυξανόμενος προβληματισμός, τόσο στους ασθενείς όσο και στους κλινικούς ιατρούς, σχετικά με τη συνέχιση, αλλαγή ή διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Αν και υπάρχουν θεωρητικοί προβληματισμοί ότι η λήψη νοσοτροποποιητικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότερη λοίμωξη λόγω ελαττωμένης ικανότητας του ανοσοποιητικού, από την άλλη φαίνεται ότι η σοβαρή SARS-CoV-2 λοίμωξη και οι σοβαρές επιπλοκές της προκύπτουν από υπέρμετρη ανοσολογική απόκριση και όχι λόγω ανοσοανεπάρκειας. Σε αυτό το πλαίσιο, η ανοσοτροποποίηση και μερική ανοσοκαταστολή κάποιων νοσοτροποποιητικών παραγόντων θα μπορούσε θεωρητικά να δράσει ακόμη και προστατευτικά (4). Επιπλέον, στην πρώτη μεγάλη μελέτη ασθενών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας που νόσησαν με COVID-19, δεν τεκμηριώθηκε σαφής συσχέτιση της νοσοτροποποιητικής αγωγής και της ανοσοκαταστολής με τον κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής COVID-19 λοίμωξης (5).



Συστήνεται προς όλους τους ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας να ακολουθούν τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και του Ευρωπαϊκού Κέντρου Επιτήρησης Λοιμώξεων. Σε γενικές γραμμές, συστήνεται το σχολαστικό και συχνό πλύσιμο χεριών και χρήση μάσκας σε κάθε έξοδο από το σπίτι και η αποφυγή άσκοπων επισκέψεων σε ιατρεία και νοσοκομεία. Ορθός κρίνεται ο περιορισμός των ιατρικών επισκέψεων στις απολύτως απαραίτητες, και η χρήση τηλε-ιατρικής όπου είναι εφικτό. Σχετικά με την συνταγογράφηση της αγωγής, συστήνεται η χρήση άυλης συνταγογράφησης και η αποφυγή τακτικών επισκέψεων σε φαρμακεία.

Πλέον έχει φανεί πως κίνδυνο για σοβαρή λοίμωξη από COVID-19 έχουν ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με υψηλό βαθμό αναπηρίας (EDSS > 6.0), άρρηνες στο φύλλο, παχύσαρκοι και με συνυπάρχουσες παθήσεις όπως σακχαρώδη διαβήτη και καρδιοαναπνευστικές νόσους (5, 6).

Συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με ΣΚΠ να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη θεραπεία τους. Νοσοτροποποιητικές θεραπείες που δρουν ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (ιντερφερόνες βήτα, οξική γλιταραμέρη) δε θεωρείται ότι προκαλούν καταστολή του ανοσολογικού μηχανισμού. Ως εκ τούτου δεν θέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης και δε χρειάζεται διακοπή ή αλλαγή της αγωγής. Πιο ειδικά, η ιντερφερόνη βήτα μπορεί θεωρητικά να έχει προστατευτική δράση έναντι του SARS-CoV-2, με δεδομένες τις γνωστές αντιικές της ιδιότητες και την προκαλούμενη ελάττωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Ομοίως, η οξική γλιταραμέρη δεν προκαλεί αλλαγή στην ανοσο-επαγρύπνιση ή την ανοσοεπάρκεια, ενώ μέσω της αλλαγής του ανοσοποιητικού από προφλεγμονώδη σε αντιφλεγμονώδη αντίδραση, θα μπορούσε να έχει προστατευτικό ρόλο απέναντι στις σοβαρές εκδηλώσεις της λοίμωξης SARS-CoV-2 (2-4, 7- 9).

Ο φουμαρικός διμεθυλεστερας, η φιγκολιμόδη, η σιπονιμόδη και η περιφλουνομίδη δρουν ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, ωστόσο πιθανόν σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο λοιμώξεων (ειδικά σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό λεμφοκυττάρων <0.8 Κ/μl) (2-4).

Συγκεκριμένα η περιφλουνομίδη εμφανίζει πιθανόν τον μικρότερο κίνδυνο για σοβαρή COVID-19 λοίμωξη επί τη βάση της λεμφοπενίας που επάγει (Πίνακας 2). Επίσης μάλλον είναι απίθανο να επιδρά αρνητικά σε μελλοτονικό εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 (7-10). Πιθανοί προβληματισμοί για την χρήση της αυτή την περίοδο είναι ο κίνδυνος τερατογένεσης σε περίπτωση εγκυμοσύνης και η διαδικασία έκπλησης σε περίπτωση διακοπής της, γεγονότα που επιβάλλουν πρόσβαση σε υγειονομικές δομές και ιατρικές υπηρεσίες.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστερας (DMF) γενικά θεωρείται πως δεν αυξάνει τον κίνδυνο για σοβαρή νόσηση από COVID-19 (8), ούτε μάλλον θα επηρεάσει την απόκριση σε μελλοτονικό εμβόλιο. Το γεγονός όμως

πως ασθενείς υπό DMF μπορεί σε ποσοστό έως 21% να εμφανίσουν λεμφοπενία βαθμού II (Αριθμό λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $< 0,8 \times 10^9/l$) και 6% λεμφοπενία βαθμού III (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/l$) που ενδέχεται να είναι εμμένουσα (≥ 6 μήνες) στο 9% και 2% αντίστοιχα προκαλεί προβληματισμό, καθώς η λεμφοπενία αποτελεί δυνητικό κίνδυνο για σοβαρή νόσηση από COVID-19. Κατά συνέπεια συνιστάται πιο τακτικός επανέλεγχος με Γενική αίματος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής εάν εμμένει επί ≥ 6 μήνες ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων να είναι $< 0,8 \times 10^9/l$ (Πίνακας 1).

Πιο ειδικά για τη φιγκολιμόδη, θεωρείται ότι ενέχει μέτρια (mild-to-moderate) αύξηση του κινδύνου ιογενούς λοίμωξης άρα και για νόσηση από SARS-CoV-2, ωστόσο δε συστήνεται η διακοπή του φαρμάκου, λόγω κινδύνου ενεργοποίησης της νόσου (rebound) από τη διακοπή της θεραπείας. Από την άλλη η έναρξη αγωγής με φιγκολιμόδη στη διάρκεια της πανδημίας θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση αφενός λόγω της λεμφοπενίας που επάγει όσο και της πιθανής ελάττωσης της αποτελεσματικότητας ενδεχόμενου μελλοτονικού εμβολιασμού (8-10). Σε κάθε περίπτωση επιβάλλεται ο τακτικός έλεγχος με Γενική αίματος και να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής εάν αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,3 \times 10^9/l$ σε περιοχές με έξαρση των κρουσμάτων της COVID-19 (Πίνακας 1).

Η ναταλιζουμάμη δεν είναι ανοσοκατασταλτικός παράγοντας και φαίνεται πως αποτελεί την πιο ασφαλή επιλογή (δηλ με τον μικρότερο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση από COVID-19 και ανοσολογική απόκριση σε μελλοτονικό εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2) από τις θεραπείες υψηλής αποτελεσματικότητας. Παρά ταύτα θα ήταν δόκιμη η επιλογή του παρατεταμένου δοσολογικού σχήματος των 6 εβδομάδων (extended interval dosing), προκειμένου να αποφευχθεί η συχνή επίσκεψη στο νοσοκομείο, αλλαγή και να επιτραπεί κάποιου βαθμού ανοσο-επαγρύπνιση (immunosurveillance) τόσο στο ΚΝΣ απέναντι σε πιθανή λοίμωξη (PML, εγκεφαλίτιδα σχετιζόμενη με COVID-19) όσο και στον πνεύμονα (8, 10-12).

Παράγοντες που στοχεύουν σε εξάλειψη κυττάρων του ανοσοποιητικού (αλεμτουζουμάμη, κλαδριμπίνη, οκρελιζουμάμη, ριτουξιμάμη), αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμώξεων μέσω αυτής της δράσης τους, συνεπώς θεωρητικά και ο κίνδυνος για λοίμωξη από SARS-CoV-2 είναι αυξημένος, όσο πιο κοντά βρίσκεται ο ασθενής στην τελευταία δόση/ χορήγηση.

Όσον αφορά στην κλαδριμπίνη τα έως σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα αφορούν μικρό αριθμό ασθενών (5, 6) που δεν επιτρέπει ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων εάν η χρήση της αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής νόσησης, από SARS-CoV-2. Συνεπώς η απόφαση για έναρξη αγωγής ή χορήγησης του 2^{ου} κύκλου θα πρέπει να εξατομικεύεται και να σταθμίζεται το όφελος έναντι των κινδύνων. Σε σύγκριση με





Πίνακας 1. Προτάσεις χορήγησης νοσοτροποποιητικής αγωγής στους ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας την περίοδο πανδημίας COVID-1. Ο πίνακας αποτελεί τροποποίηση με προσθήκες από την εικόνα 3 στο *Νευρολογία* 29:2-2020, 3-18. Για την συμπλήρωση του χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία και από τα άρθρο των C. Zheng et al., *CNS Drugs* (2020) 34:879–896, Alasdair Coles and the MS Advisory Group. *ABN guidance on DMTs in MS* 05 November 2020 και Baker et al. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 43 (2020) 102174

Νοσο-τροποποιητική αγωγή	Ασφαλής Έναρξη	Ειδική παρακολούθηση	Συνέχιση αγωγής	Πλάνο αγωγής σε λοίμωξη COVID	Απόκριση σε μελλοντικό SARS-CoV-2 εμβόλιο ^a
Χωρίς συστηματική ανοσοκαταστολή					
Ιντερφερόνη-β	Ναι	Γριπώδης συνδρομή (δ/δ COVID λοίμωξη)	Ναι	Συνέχιση	Μάλλον Φυσιολογική
Οξική γλιταριμέρη	Ναι	καμία	Ναι	Συνέχιση	Φυσιολογική
Μικρός κίνδυνος συστηματικής ανοσοκαταστολής					
Τεριφλουνομίδη	Ναι	Έλεγχος ουδετερόφιλων > 1000/mm ³	Ναι	Συνέχιση υπό προϋποθέσεις ^b	Μάλλον Φυσιολογική
Φουμαρικός διμεθυλεστέρας	Ναι	Έλεγχος λεμφοκυττάρων >800/ mm ³	Ναι υπό προϋποθέσεις ^c	Συνέχιση υπό προϋποθέσεις ^b	Μάλλον Φυσιολογική
Ναταλιζουμάμπη	Ναι	Έλεγχος anti-JCV αντισωμάτων Απεικονιστική παρακολούθηση	Ναι (EID)	Αναβολή χορήγησης Προσοχή σε rebound	Μάλλον Φυσιολογική
Μέτριος κίνδυνος συστηματικής ανοσοκαταστολής					
Φιγκολιμόδη	Ναι (εάν όφελος >κίνδυνος)	Έλεγχος λεμφοκυττάρων > 200-300/mm ³	Ναι υπό προϋποθέσεις ^d	Συνέχιση υπό προϋποθέσεις ^b Σε διακοπή προσοχή σε rebound	Πιθανόν ελαττωμένη
Οκρελιζουμάμπη	Πιθανόν Ναι (εάν όφελος >κίνδυνος)	Παρακολούθηση επιπέδων CD19 B cells	Καθυστέρηση δόσης και υπό προϋποθέσεις	Αναβολή χορήγησης	Ελαττωμένη
Κλαδριβίνη	Πιθανόν Ναι (εάν όφελος >κίνδυνος)	Έλεγχος λεμφοκυττάρων >500/ mm ³	Όχι	Αναβολή χορήγησης	Πιθανόν ελαττωμένη (τους πρώτους μήνες)
Υψηλός κίνδυνος ανοσοκαταστολής					
Αλεμτουζουμάμπη	Στάθμιση όφελους / κινδύνου	Ναι σύμφωνα με ΠΧΠ	Στάθμιση όφελους / κινδύνου	Αναβολή χορήγησης έως 18 μήνες	Πιθανόν ελαττωμένη (τους πρώτους μήνες)

Συνομειύσεις: EID = extended dose interval, εκτεταμένο μεσοδιάστημα χορήγησης ≥ 5 εβδομαδες.

Σημειώσεις: a: προσαρμοσμένο από τον πίνακα 3 του άρθρου των Baker et al. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 43 (2020) 102174

b: Ασυμπτωματική λοίμωξη ή ήπια νόσηση

c: Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων >800/mm³

d: Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων >300/mm³



την αλεμτουζουμάμνη προκαλεί μικρότερου βαθμού και διάρκειας λεμφοπενία άρα και μικρότερο κίνδυνο για λοίμωξη και πλεονεκτεί όσον αφορά στην οδό χορήγησης (από του στόματος) και την μη τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση. Θα ήταν συνεπώς μία επιλογή για ασθενείς με ιδιαίτερα ενεργό νόσο (highly active disease), νέους στην ηλικία και χωρίς συννοσηρότητες που δεν μπορούν να λάβουν άλλη υψηλής αποτελεσματικότητας αγωγή (8-10). Από την άλλη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανόν ελαττωμένη ανοσιακή απάντηση σε μελλοντικό εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 (9, 10). Τέλος στους ασθενείς που έχουν ήδη λάβει τον πρώτο κύκλο συνιστάται αυξημένη αυτο-απομόνωση-ιδίως τον πρώτο μήνα μετά την χορήγηση- και σχολαστική τήρηση των μέτρων προσωπικής προφύλαξης.

Για την αλεμτουζουμάμνη, παρά την αναμφισβήτητη αποτελεσματικότητά της, εκφράζεται προβληματισμός αν θα ήταν η καλύτερη επιλογή τον καιρό της πανδημίας (4, 8, 11) λόγω της παρατεταμένης λεμφοπενίας που προκαλεί, της ανάγκης νοσηλείας και της τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης. Παρά ταύτα τα έως σήμερα δεδομένα (5,6) δεν συνηγορούν υπέρ αυξημένου κινδύνου για σοβαρή νόσηση από SARS-CoV-2. Επομένως στην περίπτωση που δεν υπάρχει η δυνατότητα άλλης θεραπευτικής επιλογής σε ασθενή με υψηλή ενεργότητα και αποτυχία επίτευξης ύφεσης από προηγούμενες αγωγές η χρησιμοποίηση της αλεμτουζουμάμνης θα ήταν ενδεδειγμένη, καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου. Γι' αυτό συστήνεται η προσεκτική στάθμιση οφέλους και κινδύνου προ της έναρξης θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη και τα επιδημιολογικά δεδομένα της πανδημίας σε τοπικό επίπεδο. Σε αυτή την περίπτωση συνιστάται αυστηρή αυτοαπομόνωση για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας (7). Για ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αλεμτουζουμάμνη, θεωρείται ασφαλής η παράταση της αναμνηστικής δόσης έως και 18 μήνες μετά την πρώτη χορήγηση (4, 7-11).

Για ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με οκρελιζουμάμνη ή ριτουξιμάμνη, αρχικώς προτάθηκε η αναβολή περαιτέρω εγχύσεων, εάν παραμένουν κλινικά σταθεροί, μέχρι την ύφεση της πανδημίας ή την ύπαρξη νέων δεδομένων ασφαλείας (1, 2). Εκτοτε τόσο σε μεμονωμένες περιπτώσεις (14) όσο και μικρές σειρές (5, 15, 16) περιγράφηκαν ασθενείς με ΣΚΠ/NMOSD υπό οκρελιζουμάμνη ή ριτουξιμάμνη που ανέρρωσαν ανεπίπλεκτα μετά λοίμωξη από SARS-CoV-2. Αυτό οδήγησε τον καθ. Giannopoulos να εκφράσει τον προβληματισμό μήπως χρειάζεται να αναθεωρηθεί η οδηγία αναβολής χορήγησης, με το σκεπτικό πως η αρχική αντιική απόκριση καθοδηγείται κυρίως από τα Τ λεμφοκύτταρα (ιδίως τα CD8+ κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα), τους φυσικούς φονείς (natural killer [NK] cells) και λιγότερο από τα Β- λεμφοκύτταρα (17). Αυτός μπορεί να είναι ο λόγος που οι ασθενείς σε anti-CD20 θεραπείες ανταποκρίνονται ικανοποιητικά

και δεν έχουν εμφανίσει σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις (10, 17). Από την άλλη σε μια πανεθνική Ιταλική μελέτη 748 ασθενών με βεβαία ή ύποπτη COVID-19 νόσηση (6) υπεραντιπροσωπεύτηκαν όσοι ήταν σε οκρελιζουμάμνη και η χρήση anti-CD20 παράγοντα (οκρελιζουμάμνη ή ριτουξιμάμνη) συσχετίστηκε με στατιστικώς σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση από COVID-19 (OR = 2.59, 95% CI: 1.43 – 4.67, p = 0.002). Επίσης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα ελαττωμένης ανοσιακής απάντησης σε μελλοντικό εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 (7, 8-10). Κατά συνέπεια και πάλι θα πρέπει να εξατομικευτεί η πιθανότητα έναρξης αγωγής (π.χ. νέοι ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο, χωρίς συννοσηρότητες, anti-JCV θετικοί ή/και που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπείες) (9). Για την αναμνηστική εξαμηνιαία χορήγηση της οκρελιζουμάμνης μπορεί να αξιοποιηθεί είτε η εμπειρία με την αρκετά παρόμοια ριτουξιμάμνη που η αποτελεσματικότητά της στον έλεγχο της ΣΚΠ εκτείνεται πέραν του εξαμήνου, είτε ο έλεγχος της ανοσοολογικής δραστηριότητας με την μέτρηση των CD19/CD20 υποπληθυσμών όπως στην αντιμετώπιση της NMOSD (ιδέ κατωτέρω). Τέλος για τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ –για τους οποίους η οκρελιζουμάμνη είναι η μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία– θα πρέπει με προσοχή να σταθμιστούν προσεκτικά οι τυχόν συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση από COVID-19 (ηλικία, φύλο, αναπηρία, συν-νοσηρότητες) με το όφελος συνέχισης της αγωγής για καθυστέρηση προόδου της νόσου. Υπό αυτό το πρίσμα φαίνεται να υπερτερεί η άποψη της μη έναρξης ή της μετάθεσης της προγραμματισμένης επανέγχυσης του φαρμάκου (7-9, 11) αναλόγως των επιδημιολογικών δεδομένων.

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων θα πρέπει να επεκτείνουν την περίοδο απομόνωσης. Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν στην μεταμόσχευση θα πρέπει να αναβάλουν τη διαδικασία, σε συνεννόηση με τον θεράποντα, λόγω της εντατικής χημειοθεραπείας και ανοσοκαταστολής που περιλαμβάνει η προετοιμασία, η οποία θέτει τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων.

Σε περίπτωση υποτροπής, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τις εγκεκριμένες θεραπείες (υψηλές δόσεις στεροειδών, πλάσμαφαίρεση, γ-σφαιρίνη), με την προϋπόθεση απουσίας εμπυρέτου και ενεργού λοίμωξης. Καθώς όμως η λήψη υψηλής δόσης στεροειδών αυξάνει τον κίνδυνο για σοβαρή νόσηση από COVID-19 (6) συνιστάται αυστηρός αυτοπεριορισμός κατ' οίκον επί τουλάχιστον 15 ημέρες μετά την χορήγηση (7).

Αν θεωρηθεί αναγκαία από τον θεράποντα ιατρό η αλληλαγγή/κλιμάκωση της θεραπείας δεν είναι νοητό να καθυστερήσει, καθώς συνεπάγεται σημαντική μελλοντική επιβάρυνση στην κλινική πορεία του ασθενούς.





νούς. Απλώς θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, συνεκτιμώντας τον μηχανισμό και ταχύτητα έναρξης δράσης του εκάστοτε παράγοντα, συν-νοσηρότητες, την ανάγκη συχνής εργαστηριακής παρακολούθησης, την δυνατότητα πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας και σε συνάρτηση με τα επιδημιολογικά δεδομένα της πανδημίας σε τοπικό επίπεδο.

Εάν η διαδικασία διερεύνησης και διάγνωσης σε ασθενείς που εμφανίζουν πρώτη φορά συμπτώματα της νόσου χρειαστεί να γίνει εντός νοσοκομείου, θα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο χρόνος παραμονής. Όλα τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα θεωρούνται σχετικώς ασφαλή για την έναρξη της θεραπείας εν καιρώ πανδημίας σε ασθενείς με ήπια νόσο (ίσως με μικρό προβάδισμα ασφάλειας για την ιντερφερόνη βήτα και την οξική γλιταριμέρη), ενώ η ναταλιζουμάμπη είναι η επιλογή εκλογής σε anti-JCV αρνητικούς με υψηλής ενεργότητας νόσο. Πάντα όμως η επιλογή της βέλτιστης και καταλληλότερης για τον ασθενή αγωγής θα πρέπει να γίνεται συνεκτιμώντας τα ατομικά χαρακτηριστικά, την κλινική και απεικονιστική βαρύτητα της νόσου, τις συν-νοσηρότητες και το προφίλ του κάθε φαρμακευτικού παράγοντα.

Σε περίπτωση συμπτωμάτων ενδεικτικών λοίμωξης COVID-19 ή σε θετικό τεστ για SARS-CoV-2, οι ασθενείς θα πρέπει άμεσα να συζητήσουν τη συνέχιση ή μη της αγωγής τους με τον θεράποντα ιατρό. Σαν γενική κατεύθυνση, σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια λοίμωξη, δε συστήνεται η διακοπή της αγωγής τους. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα, συστήνεται η διακοπή της αγωγής και η ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση της λοίμωξης (Πίνακας 1). Σημαντικό ζήτημα παραμένει ο χρόνος επανέναρξης της αγωγής, και συστήνεται η επανεκκίνηση μετά την πλήρη αποδρομή όλων των συμπτωμάτων της λοίμωξης, αφού συνεκτιμηθεί και ο κίνδυνος αναζωπύρωσης της νόσου για ασθενείς που λαμβάνουν φιγκολιμόδη και ναταλιζουμάμπη (4, 7-9).

NMOSD

Οι ασθενείς με NMOSD θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπεία τους. Ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλη, μεθοτρεξάτη και πρεδνιζολόνη πιθανά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Ωστόσο, με δεδομένο τον αυξημένο κίνδυνο σοβαρής υποτροπής με τη διακοπή της θεραπείας, δε συστήνεται η διακοπή της (13). Ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη θα πρέπει να συνεχίσουν την αγωγή τους. Εφόσον παρακολουθούνται από κέντρο αναφοράς, το οποίο ελέγχει τα επίπεδα CD19+ κυττάρων προ της χορήγησης της αγωγής, θα ήταν δόκιμο να προγραμματιστεί η επόμενη χορήγηση όταν τα επίπεδα των CD19+ κυττάρων επανέλθουν εντός φυσιολογικών ορίων (δηλαδή όταν τα CD19+ ή τα CD19+CD27+ ημφοκύτταρα έχουν ανακάμψει σε > 1% του συνολικού πληθυσμού τους (7)). Εάν δεν

είναι διαθέσιμη η συγκεκριμένη εξέταση, θα πρέπει να κάθε περίπτωση ασθενούς να αξιολογηθεί ατομικά, με βάση τους εκάστοτε παράγοντες κινδύνου (ηλικία, συν-νοσηρότητες, προηγούμενο ιστορικό υποτροπών, τίτλος αντισωμάτων AQP4-IgG), προκειμένου να προγραμματιστεί η επόμενη έγχυση. Σε περίπτωση υπογαμμασφαιριναιμίας, θα πρέπει να γίνει προσωρινή διακοπή της θεραπείας και χορήγηση γ-σφαιρίνης (9). Σε ασθενείς που δεν είναι υπό αγωγή και πρόκειται να αρχίσουν, θεωρείται ότι ένα από του στόματος ανοσοκατασταλτικό (μυκοφαινολάτη μοφετίλη, αζαθειοπρίνη, πρεδνιζολόνη) αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή. Μετά το πέρας της πανδημίας, θα μπορεί να γίνει αναθεώρηση του θεραπευτικού πλάνου.

Σε περίπτωση υποτροπής, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τις εγκεκριμένες θεραπείες (υψηλές δόσεις στεροειδών, πλάσμαφαίρεση, γ-σφαιρίνη), μετά από εξατομικευμένη εκτίμηση των δεδομένων του κάθε ασθενούς, και με την προϋπόθεση απουσίας εμπυρέτου και ενεργού λοίμωξης.

Σε περίπτωση ασθενών με NMOSD που διαγιγνώσκονται με σοβαρή λοίμωξη COVID-19, θα πρέπει να γίνεται προσωρινή διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και αντικατάσταση με στεροειδή (είτε έναρξη είτε αύξηση δόσης συντήρησης). Ασθενείς με ήπια λοίμωξη μπορούν να συνεχίσουν την αγωγή τους σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό.

Εμβολιασμοί: Συστήνεται η συνέχιση του πλάνου εμβολιασμών, όπου αυτοί απαιτούνται με βάση το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων και σύμφωνα με τις οδηγίες που αναγράφονται στα φύλλα οδηγιών(περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ΠΧΠ) των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Σε ότι αφορά στον μελλοτονικό εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 συνοπτική αναφορά γίνεται στον Πίνακα 1.

Βιβλιογραφία

1. <http://www.helani.gr/alphannualphakappaomicroniotanuomegasigmaepsiloniotasigma-nuepsilonalpha.html> .
2. Περίδου ΣΕ, Ωρολογάς Α. Κλάδος Νευροανοσολογίας Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας- Κατευθυντήριες Οδηγίες για ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση στην πανδημία με τον νέο κορονοϊό 2019 (SARS-CoV-2) http://www.enee.gr/images/PDF-Files/2020_06_09_ENEE-Κλάδος_NA-ΠΣ_οδηγίες_σε_COVID-19.pdf.
3. Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία (2020), *Νευρολογία* 29: 3-18, www.jneurology.gr.
4. Berger J, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e761. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000761.
5. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with



- coronavirus disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1079-1088.
6. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, and Group Musc-19 Study, Disease Modifying Therapies and COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis (6/15/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3631244> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3631244>.
 7. Alasdair Coles and the MS Advisory Group. ABN guidance on DMTs in MS 05 November 2020 access: https://www.theabn.org/page/covid19_response.
 8. Korsukewitz C, Reddel SW, Bar-Or A, et al. Neurological immunotherapy in the era of COVID-19- looking for consensus in the literature. *Nat Rev Neurol.* 2020 Sep;16(9):493-505.
 9. Zheng, C, Kar, I, Chen, CK, et al. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination *CNS Drugs* 2020 Sep;34(9):879-896.
 10. Baker D, Amor S, Kang AS, Schmierer K, Giovannoni G. The underpinning biology relating to multiple sclerosis disease modifying treatments during the COVID-19 pandemic. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020 Aug;43: 102174.
 11. Amor S, Baker D, Khoury SJ, et al. Editorial:SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis: not all immune depleting DMTs are equal or bad. *Ann Neurol.* 2020 Jun;87(6):794-797.
 12. Borriello G, Ianniello A. COVID-19 occurring during Natalizumab treatment: a case report in a patient with extended interval dosing approach. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020 Jun;41: 102165.
 13. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, et al. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020 Jun 2;94(22):949-952.
 14. Novi G, Mikulska M, Briano F, et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020 Jul;42:102120.
 15. Hughes R, Pedotti R, Koendgen H. COVID-19 in persons with multiple sclerosis treated with ocrelizumab – a pharmacovigilance case series. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020 Jul;42:102192
 16. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, et. al. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42: 102185. doi:10.1016/j.msard.2020.102185.
 17. Giovannoni G Anti-CD20 immunosuppressive disease-modifying therapies and COVID-19 *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun; 41: 102135. doi: 10.1016/j.msard.2020.102135.





ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 2. Χρόνος αποκατάστασης λεμφοκυττάρων στα αρχικά επίπεδα μετά την χορήγηση νοσοτροποποιητικής αγωγής (τροποποιημένο από Schweitzer και συνεργ. *J Neuro* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09690-6> και από τις ΠΧΠ (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) Τεριφλουνομίδης, Κλαδριβίνης και Οκρελιζουμάμπης)

Νοσοτροποποιητική αγωγή	Χρόνος για τους πληθυσμούς των λεμφοκυττάρων να επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα
Οξική γλατιραμέρη	Όχι επίδραση
Ιντερφερόνες και Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη β-1α	1-4εβδομάδες για τα Β κύτταρα
Φουμαρικός Διμεθυλεστέρας	~12 εβδομάδες
Φιγκολιμόδη	12 εβδομάδες
Τεριφλουνομίδα*	Από λεμφοπενία βαθμού I 10.6 εβδομάδες και από λεμφοπενία βαθμού II 16.6 εβδομάδες
Ναταλιζουμάμπη**	16 εβδομάδες
Κλαδριβίνη	52 εβδομάδες (αποκατάσταση των λεμφοκυττάρων στο τέλος κάθε κύκλου θεραπείας παρατηρείται στο 86%)
Αιλεμουζουμάμπη***	51 εβδομάδες (αποκατάσταση των λεμφοκυττάρων στους 6 και 12 μήνες στο 40 και 80% των ασθενών (μετά κάθε κύκλο θεραπείας)
Οκρελιζουμάμπη	2,5 έτη (για τα Β λεμφοκύτταρα) Εύρος 27-175 εβδομάδες

* Προκαλεί ελάττωση του αριθμού των λευκών (WBC) στο 15% (κυρίως ουδετερόφιλα κι λεμφοκύτταρα).

** Προκαλεί αύξηση στα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα.

*** CD4+ T κύτταρα: 12 μήνες: 10-20% των ασθενών,
CD8+ T κύτταρα: όπως τα ολικά λεμφοκύτταρα,
CD19+ B κύτταρα: 6 μήνες σε $\geq 85\%$.

Σύγκρουση Συμφερόντων: Το παρόν άρθρο ανηχεί τις γνώμες των συγγραφέων και επ' ουδενί αποτελεί την επίσημη άποψη της ΕΛΛΑΝΑ ή της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού *Νευροανοσολογία*.



COVID-19 ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ: ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΔΙΑΡΚΩΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΕΤΑΙ

Σπερνοβασίλης Νικόλαος

Παθολόγος-Εξ. Λοιμωξιολόγος, MSc Δημόσιας Υγείας, Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Περίληψη

Υπάρχει ισχυρή ομοφωνία παγκοσμίως ότι ένα εμβόλιο έναντι της COVID-19 αντιπροσωπεύει την πιο αποτελεσματική προσέγγιση για τον μακροχρόνιο έλεγχο της Πανδημίας. Μια τεράστια επιστημονική προσπάθεια και παγκόσμια συνεργασία έχει οδηγήσει στην ταχεία ανάπτυξη πολλών υποψήφιων εμβολίων. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει στο να παράσχει μια σφαιρική εικόνα των πολλών πλατφορμών παρασκευής εμβολίων που χρησιμοποιούνται και να περιγράψει τα ευρισκόμενα σε κλινικές μελέτες φάσης III υποψήφια εμβόλια για την COVID-19. Τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια για την COVID-19 θα είναι διαθέσιμα εντός των επόμενων λίγων μηνών.

Λέξεις κλειδιά: εμβόλιο, SARS-CoV-2, COVID-19, κλινική μελέτη

COVID-19 AND VACCINES: THE LANDSCAPE IS CONSTANTLY CHANGING

Spernovasilis Nikolaos

Internist-Infectious Diseases Fellow, MPH, PhD candidate at School of Medicine of University of Crete

Abstract

There is a strong consensus globally that a COVID-19 vaccine represents the most effective approach to sustainably controlling the Pandemic. An enormous research effort and global coordination has resulted in a rapid development of many vaccine candidates. This review aims to provide an overview of the several vaccine platforms that are being used and to describe the COVID-19 vaccine candidates currently in phase 3 clinical trials. The data available so far suggest that safe and effective vaccines for COVID-19 will become available within next few months.

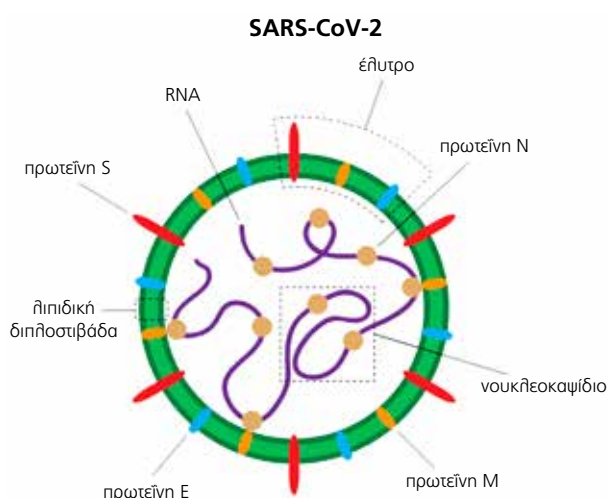
Key words: vaccine, SARS-CoV-2, COVID-19, Clinical Trial

Εισαγωγή

Η ασθένεια του κορωνοϊού 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) αναφέρθηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας [1]. Προκαλείται από έναν νεοεμφανισθέντα ιό, τον κορωνοϊό τύπου 2 του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου

(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, SARS-COV-2), του οποίου η αποκωδικοποίηση του γονιδιώματος έλαβε χώρα ήδη από τις αρχές Ιανουαρίου του 2020 [2]. Πρόκειται για έναν ιό που φέρει μονής έλικας, θετικής πολικότητας, ριβονουκλεϊκό οξύ (Ribonucleic Acid, RNA) ως γενετικό υλικό, το οποίο



**Σχήμα 1.** Δομή SARS-CoV-2

περιέχει σε 11 γονίδια την πληροφορία για τη σύνθεση 4 δομικών πρωτεϊνών, 16 μη δομικών πρωτεϊνών και 6 επικουρικών πρωτεϊνών [3].

Το ιικό RNA συνδέεται απευθείας με 1 από τις 4 δομικές πρωτεΐνες του ιού (Σχήμα 1), την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (πρωτεΐνη N), η οποία παρέχει σταθερότητα στο RNA σχηματίζοντας το ελικοειδές νουκλεοκαψίδιο [3]. Το νουκλεοκαψίδιο περιβάλλεται από λιποπρωτεϊνικό έλυτρο (φάκελο) το οποίο αποτελείται από λιπίδια και από τις υπόλοιπες 3 δομικές ιικές πρωτεΐνες (ουσιαστικά γλυκοπρωτεΐνες): τη μεμβρανική πρωτεΐνη (πρωτεΐνη M), την πρωτεΐνη του φακέλου (πρωτεΐνη E) και την πρωτεΐνη ακίδα (πρωτεΐνη S) [3, 4]. Η πρωτεΐνη M διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη συναρμολόγηση του ιικού σωματιδίου εντός του κυττάρου-ξενιστή και πιθανότατα και στην επαγωγή της απόπτωσης του τελευταίου [5, 6]. Η πρωτεΐνη E διαθέτει χαρακτηριστικά ιοντικού καναλιού και υπάρχουν δεδομένα ότι εμπλέκεται στη συναρμολόγηση και απελευθέρωση του ιικού σωματιδίου, καθώς και στην έναρξη διεργασιών απόπτωσης ή και αυτοφαγίας στο κύτταρο-ξενιστή [7, 8]. Τέλος, η διαμεμβρανική πρωτεΐνη S, η οποία σχηματίζει τριμερή, έχει ως κύρια λειτουργία την πρόσδεση του ιού στο κύτταρο-ξενιστή αλληλεπιδρώντας με έναν μεμβρανικό υποδοχέα, το μετατρεπτικό ένζυμο-2 της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) [9, 10]. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελείται από 2 υπομονάδες, S1 και S2, κάθε μία εκ των οποίων διαθέτει ξεχωριστές λειτουργικές περιοχές [10]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην έρευνα για την ανάπτυξη εμβολίων παρουσιάζει η περιοχή πρόσδεσης του υποδοχέα (Receptor Binding Domain, RBD) που βρίσκεται στην υπομονάδα S1 [11].

Ιστορική αναδρομή

Οι κορωνοϊοί συνθέτουν μια μεγάλη οικογένεια ιών, μολύνουν διάφορα είδη θηλαστικών και πτηνών και

έχουν παρόμοια δομή [9, 12]. Ο πρώτος κορωνοϊός ανακαλύφθηκε το 1931 και ήταν υπεύθυνος για μια μορφή λοιμώδους βρογχίτιδας των πτηνών [13]. Οι πρώτοι ανθρώπινοι κορωνοϊοί ανακαλύφθηκαν το 1966 και 1967 και επρόκειτο για τους HCoV-229e και HCoV-OC43, αντίστοιχα [14, 15]. Ακολούθησε το 2003 η επιδημία από τον κορωνοϊό του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV), μιας ζωοανθρωπονόσου, που έδωσε το έναυσμα για πιο ενδελεχή επιτήρηση και μελέτη των ιογενών λοιμώξεων γενικότερα, με απότοκο την ανακάλυψη 2 επιπλέον ανθρωπινων κορωνοϊών, των HCoV-NL63 και HCoV-HKu1 [16-18]. Τέλος, το 2012 προέκυψε άλλη μια επιδημία από ζωικής προέλευσης νεοεμφανισθέντα κορωνοϊό, ο οποίος προκαλεί το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV) [19]. Συνοψίζοντας, έως τώρα έχουν ανακαλυφθεί 7 ανθρώπινοι κορωνοϊοί, εκ των οποίων οι 4 (HCoV-229e, HCoV-OC43, HCoV-NL63 και HCoV-HKu1) προκαλούν κοινό κρυολόγημα σε ανοσοεπαρκή άτομα, ενώ οι υπόλοιποι 3 (SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2) μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νόσο και ευθύνονται για επιδημίες και πανδημίες.

Οι προηγούμενες αυτές επιδημίες (SARS και MERS) από κορωνοϊούς ώθησαν στη διενέργεια έρευνας για την ανακάλυψη αποτελεσματικών εμβολίων έναντι των αιτιολογικών παραγόντων τους (SARS-CoV και MERS-CoV, αντίστοιχα). Η έρευνα για την ανεύρεση εμβολίου έναντι του SARS-CoV τερματίστηκε σχετικά σύντομα, λόγω της επιτυχούς αντιμετώπισης της επιδημίας με μέτρα ελέγχου της διασποράς της λοίμωξης, φτάνοντας έτσι μόνο ως το στάδιο των κλινικών μελετών φάσης I [20, 21]. Αντίθετα, λόγω των σποραδικών περιπτώσεων MERS που παρατηρούνται ακόμα, η έρευνα για την ανακάλυψη εμβολίου έναντι του MERS-CoV είναι ενεργή [22]. Εξαιτίας της προαναφερθείσας προσπάθειας ανεύρεσης εμβολίων έναντι του SARS-CoV και MERS-CoV και των ομοιοτήτων μεταξύ των δύο αυτών ιών (κυρίως του SARS-CoV) με τον SARS-CoV-2, η έρευνα για την ανακάλυψη εμβολίου έναντι του τελευταίου ξεκίνησε από ένα σχετικά προχωρημένο στάδιο [23]. Λόγω αυτής της προϋπάρχουσας γνώσης, υπολογίζεται ότι εξοικονομήθηκαν περίπου έως και 5 χρόνια ερευνών με την παράκαμψη, σε σημαντικό βαθμό αλλιά όχι εξ ολοκλήρου, των σταδίων του σχεδιασμού του εμβολίου και των αρχικών προκλινικών μελετών σε ζωικά μοντέλα, ενώ παράλληλα έχουν επιταχυνθεί και τα επακόλουθα στάδια της ανάπτυξης του εμβολίου [24]. Επιπλέον, οι προκλινικές μελέτες για τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV και του MERS-CoV ανέδειξαν τους τομείς εκείνους στους οποίους απαιτείται επιπρόσθετη προσοχή από τους ερευνητές αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου για τον SARS-CoV-2 [25].



Αντιγόνα-στόχοι για την παρασκευή εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2

Η φυσική λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 επάγει την ενεργοποίηση ολόκληρου του ανοσοποιητικού συστήματος, τόσο της φυσικής όσο και της ειδικής ανοσίας [9]. Μάλιστα, οι σοβαρότερες περιπτώσεις COVID-19 σχετίζονται, έως έναν άγνωστο ακόμα βαθμό, και με τη σημαντικά απορρυθμισμένη ενεργοποίηση των ανοσοποιητικών μηχανισμών [26, 27]. Ανεξάρτητα από αυτό, η ειδική ανοσιακή απόκριση, η κατανόηση της οποίας είναι εξαιρετικά σημαντική για την ανάπτυξη εμβολίων, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση τόσο της χυμικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας [28]. Η ενεργοποίηση αυτή της ειδικής ανοσίας φαίνεται, με τα έως τώρα δεδομένα από ζωικά μοντέλα, να παρέχει προστασία από επαναλοίμωξη για, μη σαφώς καθορισμένο ακόμα, διάστημα αρκετών εβδομάδων μετά την αρχική λοίμωξη [29].

Ο πρωτεύων αντιγονικός στόχος για τη ανάπτυξη εμβολίων έναντι των SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 ήταν και παραμένει η πρωτεΐνη S η οποία συναντάται σε όλους τους κορωνοϊούς [12]. Αυτό οφείλεται στον κρίσιμο ρόλο που αυτή διαδραματίζει στη διαδικασία προσβολής των κυττάρων του ξενιστή, στο ότι είναι περισσότερο εκτεθειμένη από οποιαδήποτε άλλη δομική πρωτεΐνη του ιού, στην ισχυρή ανοσογονικότητά της και, το κυριότερο, στο γεγονός ότι τα παραγόμενα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης S είναι εξουδετερωτικά για τους κορωνοϊούς ενώ παράλληλα προκαλεί και ισχυρή ενεργοποίηση της ειδικής κυτταρικής ανοσίας [21, 22, 30]. Η μόλυνση από SARS-CoV-2 προκαλεί, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, την ανάπτυξη τέτοιων εξουδετερωτικών αντισωμάτων τόσο τάξεων M (IgM) και G (IgG) στο αίμα, όσο και τάξης A (IgA) στους βλεννογόνους, εντός των πρώτων 10-15 ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων [31, 32]. Στους περισσότερους μάλιστα ασθενείς, τα εξουδετερωτικά IgG ανιχνεύονται σε θεωρητικά προστατευτικούς τίτλους τουλάχιστον 5 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη [32]. Ιδιαίτερα σημαντική είναι και η δράση των εκκρινόμενων IgA, δεδομένου ότι αποτελούν καίριο τμήμα του ανοσιακού μηχανισμού που προστατεύει τους βλεννογόνους του ανώτερου αναπνευστικού, της κύριας δηλαδή πύλης εισόδου του SARS-CoV στον ανθρώπινο οργανισμό, και τα οποία έχουν αρχίσει να μελετώνται περισσότερο εντατικά [31, 33].

Παράλληλα, μια άλλη σημαντική παράμετρος της ειδικής ανοσιακής απάντησης στη μόλυνση από SARS-CoV-2 είναι αυτή της κυτταρικής ανοσίας [24]. Έχει ήδη δείχθει ότι προκαλείται μια εξαιρετικά ισχυρή απόκριση των CD4⁺, και λιγότερο των CD8⁺, T-λεμφοκυττάρων έναντι της πρωτεΐνης S [34]. Επιπρόσθετα, υπάρχουν πρώιμα ενθαρρυντικά δεδομένα που δείχνουν ότι η απόκριση της κυτταρικής ανοσίας προς διάφορα ιικά αντιγόνα μετά από ασυμπτωματικές ή ήπιες πε-

ριπτώσεις COVID-19 επάγεται συχνότερα και διαρκεί περισσότερο από την ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων [35, 36].

Άλλοι πιθανοί αντιγονικοί στόχοι για την ανάπτυξη εμβολίων έναντι του SARS-CoV είναι οι δομικές πρωτεΐνες N, M και E, καθώς και ορισμένες από τις μη δομικές και επικουρικές πρωτεΐνες του ιού [28]. Αυτές μπορούν επίσης να προκαλέσουν ενεργοποίηση της χυμικής και κυτταρικής ειδικής ανοσίας, φαίνεται όμως να έχουν ασθενέστερη ανοσογονικότητα από την πρωτεΐνη S, ιδιαίτερα από την RBD περιοχή της [31, 34, 35, 37]. Παρ' ούτ' αυτά, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για ενδεχόμενη εκμετάλλευση των αντιγονικών ιδιοτήτων και των υπολοίπων –πλην της πρωτεΐνης S– ιικών πρωτεϊνών στην παρασκευή εμβολίων, προκειμένου αυτά να επάγουν μια, κατά το δυνατόν ομοιάζουσα με τη φυσική λοίμωξη, ανοσιακή απόκριση.

Τύποι εμβολίων

Οι προκλινικές και κλινικές μελέτες για την ανακάλυψη αποτελεσματικών εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 βασίζονται σε διάφορες πλατφόρμες παρασκευής εμβολίων. Αδρά, οι πλατφόρμες αυτές μπορούν να καταταχθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: στις κλασικές και στις καινοτόμες [38]. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε πλατφόρμας, με τα έως τώρα δεδομένα, σε σχέση με την παρασκευή εμβολίου για την COVID-19, παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Κλασικές πλατφόρμες

Σε αυτήν την κατηγορία περιλαμβάνονται οι ήδη χρησιμοποιούμενες πλατφόρμες για την παρασκευή εμβολίων έναντι άλλων ιών ή μικροοργανισμών. Αυτές αφορούν αδρανοποιημένους ιούς, ζώντες εξασθενημένους ιούς και ανασυνδυασμένες ιικές πρωτεΐνες (μεμονωμένες, υπομονάδες τους ή ως προσομοιάζοντα του ιού σωματίδια) [28, 38].

Τα εμβόλια αδρανοποιημένου ιού βασίζονται στην αναπαραγωγή του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες και στην επακόλουθη χημική ή μέσω ακτινοβολίας αδρανοποίησή του [25]. Χορηγούνται συνήθως ενδομυϊκά [24]. Οι επαγόμενες ανοσιακές αποκρίσεις πιθανόν να μην περιορίζονται μόνο έναντι της πρωτεΐνης S, αλλά να αφορούν και τις υπόλοιπες δομικές ιικές πρωτεΐνες [24]. Παράδειγμα τέτοιας πλατφόρμας εμβολίων είναι το αδρανοποιημένο εμβόλιο για την πολιομυελίτιδα [38].

Τα εμβόλια ζώντος εξασθενημένου ιού παρασκευάζονται μέσω της αναπαραγωγής του ιού σε μη ευνοϊκές συνθήκες εντός του εργαστηρίου (π.χ. ανάπτυξη του ιού σε χαμηλές θερμοκρασίες ή σε μη ανθρώπινα κύτταρα) ή μέσω τροποποίησης του γονιδιώματός του με μεθόδους γενετικής μηχανικής [24, 39, 40]. Αυτός ο τύπος εμβολίου μπορεί να χορηγηθεί ενδορρινικά (όπως π.χ. το ενδορρινικό εμβόλιο γρίπης) και να επάγει έτσι την παραγωγή βλεννογονικών IgA [23]. Η



**Σχήμα 1.** Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διαθέσιμων πλατφορμών παρασκευής εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2

Κλασικές πλατφόρμες	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Αδρανοποιημένος ιός	Ασφαλή, χαμηλό κόστος, προϋπάρχουσα εμπειρία με SARS-CoV εμβόλια σε κλινικές μελέτες φάσης Ι	Απαιτούν εργαστήρια επιπέδου βιοασφάλειας 3, μέτρια ανοσογονικότητα
Ζων εξασθενημένος ιός	Προσομοιάζει τη φυσική λοίμωξη, δυνατότητα ενδορρινικής χορήγησης, πιθανή μακροχρόνια χυμική και κυτταρική ανοσία	Ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια, χρονοβόρα και κοστοβόρα διαδικασία
Ανασυνδυασμένες ιικές πρωτεΐνες ή υπομονάδες τους	Ασφαλή στην παραγωγή και στη χρήση, προϋπάρχουσα εμπειρία από άλλα νοσήματα, υψηλή ανοσογονικότητα της πρωτεΐνης S	Κόστος, τεχνολογικές απαιτήσεις για την παρασκευή ικανοποιητικών ποσοτήτων πρωτεΐνης S
Προσομοιάζοντα του ιού σωματίδια	Πιθανή υψηλή ανοσογονικότητα, δυνατότητα ενδορρινικής χορήγησης	Περιορισμοί στη δυνατότητα μαζικής παραγωγής, κόστος
Καινοτόμες πλατφόρμες		
Αδρανοποιημένων ιών-φορέων	Ευκολία αποθήκευσης και διανομής, σχετικά χαμηλό κόστος, ασφαλή σε ανοσοκατεσταθμένους	Σχετικά περιορισμένη πρότερη εμπειρία και εργώδης παρασκευή
Ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με αδυναμία αντιγραφής	Ασφαλή, υψηλή ανοσογονικότητα, ευκολία στην αποθήκευση και διανομή, προϋπάρχουσα εμπειρία με τέτοιους ανασυνδυασμένους ιικούς φορείς, πιθανή ενδορρινική χορήγηση	Πιθανή αδρανοποίηση λόγω προϋπάρχουσας ανοσίας έναντι φορέα, επαγωγή ανοσίας έναντι φορέα μετά την πρώτη δόση, σημαντικές δυσκολίες για μαζική παραγωγή
Ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με δυνατότητα αντιγραφής	Πιθανώς πολύ υψηλή ανοσογονικότητα, ευκολία στην αποθήκευση και διανομή, προϋπάρχουσα εμπειρία με τέτοιους ανασυνδυασμένους ιικούς φορείς, πιθανή ενδορρινική χορήγηση	Ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια, πιθανή αδρανοποίηση λόγω προϋπάρχουσας ανοσίας έναντι φορέα, επαγωγή ανοσίας έναντι φορέα μετά την πρώτη δόση, σημαντικές δυσκολίες για μαζική παραγωγή
DNA	Σταθερότητα, εύκολος σχεδιασμός, δυνατότητα για μαζική παραγωγή	Απουσία προϋπάρχουσας εμπειρίας, ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια, χαμηλή ανοσογονικότητα, ανάγκη συσκευών υποβοήθησης της χορήγησής τους
RNA	Ασφαλή, ικανοποιητική ανοσογονικότητα, εύκολος σχεδιασμός, δυνατότητα για μαζική παραγωγή	Απαραίτητη η ενθυλάκωση του RNA εντός λιπιδικών νανοσωματιδίων, απουσία προϋπάρχουσας εμπειρίας, δυσκολίες στην αποθήκευση και διανομή λόγω απαιτητικών θερμοκρασιακών συνθηκών συντήρησής τους
Αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων	Απουσία δεδομένων	Απουσία δεδομένων

ενεργοποίηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας με αυτού του τύπου τα εμβόλια πιθανότατα να αφορά τόσο δομικές, όσο και μη δομικές και επικουρικές ιικές πρωτεΐνες του SARS-CoV-2 [24].

Όσον αφορά στα πρωτεϊνικά εμβόλια, στην περίπτωση του SARS-CoV-2 είτε περιέχουν την ανα-

συνδυασμένη πρωτεΐνη S ή την ανασυνδυασμένη RBD περιοχή της, είτε πρόκειται για προσομοιάζοντα του ιού σωματίδια [41-43]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα εμβόλια που βασίζονται στην RBD υπομονάδα, λόγω του μικρού μεγέθους της και της απουσίας πολλαπλών επιτόπων, είναι πιθανό να εμφανίσουν σταδιακή μεί-



ωση της αποτελεσματικότητάς τους λόγω αντιγονικών παρεκκλίσεων του κυκλοφορούντος στελέχους SARS-CoV [24]. Τα πρωτεϊνικά εμβόλια που βασίζονται σε ανασυνδυασμένες ιικές πρωτεΐνες ή υπομονάδες τους είναι ενέσιμα, ενώ αυτά που χρησιμοποιούν προσομοιάζοντα του ιού σωματίδια ενδεχομένως στο μέλλον να δύνανται να χορηγηθούν και ενδορρινικά [44]. Υπάρχει πρότερη εμπειρία για τα εμβόλια των ανασυνδυασμένων ιικών πρωτεϊνών ή των υπομονάδων τους σε άλλα νοσήματα, ενώ η πλατφόρμα των προσομοιαζόντων του ιού σωματιδίων έχει χρησιμοποιηθεί στα εμβόλια έναντι του ιού των ανθρώπων θηλωμάτων [23].

Καινοτόμες πλατφόρμες

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της κατηγορίας εμβολιαστικών πλατφορμών είναι το ότι αρκεί να είναι γνωστή η αλληλοδύση του ιικού γονιδιώματος για να παρασκευαστούν εμβόλια, ενώ δεν υπάρχει και σημαντική εξάρτηση από εργαστηριακούς χειρισμούς του SARS-CoV-2 [38]. Αυτό τους προσδίδει τα χαρακτηριστικά της προσαρμοστικότητας και της ταχύτητας, τα οποία αποτελούν και τις κύριες αιτίες για το γεγονός ότι η πλειοψηφία των προκλινικών και κλινικών μελετών για την ανεύρεση εμβολίου για την COVID-19 βασίζεται σε καινοτόμες πλατφόρμες. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι πλατφόρμες αδρανοποιημένων ιών-φορέων που διαθέτουν την πρωτεΐνη S στην επιφάνειά τους, ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με αδυναμία αντιγραφής, ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με δυνατότητα αντιγραφής, RNA, δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (Deoxyribonucleic Acid, DNA) και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων [38].

Τα εμβόλια αδρανοποιημένων ιών-φορέων (π.χ. αδρανοποιημένος ιός της νόσου του Newcastle) αφορούν σε ιούς διαφορετικούς του SARS-CoV-2 στην επιφάνεια των οποίων έχει ενσωματωθεί, με μεθόδους γενετικής μηχανικής, η πρωτεΐνη S σε χιμαιρική μορφή, οπότε και δεν απαιτείται να εκφραστεί γενετική πληροφορία εντός του κυττάρου-ξενιστή [45]. Η τεχνολογία αυτή βρίσκεται ακόμα σε προκλινικό στάδιο [46]. Ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα αυτής της πλατφόρμας είναι η ασφαλής χρήση τέτοιων εμβολίων σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα [24, 45].

Τα εμβόλια ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με αδυναμία αντιγραφής βασίζονται σε διαφορετικούς από τον SARS-CoV-2 ιούς, στο γονιδίωμα των οποίων έχει ενσωματωθεί εργαστηριακά τμήμα του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 που κωδικοποιεί τουλάχιστον ένα από τα αντιγόνα του [28]. Παράλληλα, έχει γίνει εργαστηριακή επεξεργασία του ιικού φορέα με αφαίρεση των κατάλληλων τμημάτων του γονιδιώματος του ώστε αυτός να μην μπορεί να αντιγραφεί εντός του κυττάρου-ξενιστή, διατηρώντας όμως τη δυνατότητα έκφρασης της υπόλοιπης γενετικής πληροφορίας, συμπεριλαμβανομένης και της τεχνητά ενσωματωμένης [44]. Τα εμβόλια αυτής της πλατφόρμας ενεργοποιούν

ισχυρά τόσο τη χυμική όσο και την κυτταρική ανοσία και πιθανόν να δύνανται να χορηγηθούν και ενδορρινικά [23, 25]. Υπάρχει πρότερη ερευνητική εμπειρία σε αυτού του είδους την πλατφόρμα, χάρη στην πρόοδο που έχει γίνει για το εμβόλιο έναντι του MERS-CoV αλλά και της πρόσφατης έγκρισης στην Ευρώπη ενός δεύτερου εμβολίου έναντι του ιού Ebola, το οποίο προέκυψε από αυτήν την πλατφόρμα [22, 47].

Τα εμβόλια ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με δυνατότητα αντιγραφής είναι παρόμοια με τα αμέσως προηγούμενα με την ειδοποιό, ωστόσο, διαφορά ότι οι ιικοί φορείς διατηρούν τη δυνατότητα αντιγραφής τους εντός του κυττάρου-ξενιστή [44]. Τα εμβόλια αυτά επάγουν πολύ ισχυρή ενεργοποίηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας, αν και οι κλινικές μελέτες με αυτή την πλατφόρμα δεν βρίσκονται σε τόσο προχωρημένο στάδιο όσο η προηγούμενη με ιικούς φορείς χωρίς δυνατότητα αντιγραφής [24]. Παράδειγμα εμβολίου με τεχνολογία αυτής της πλατφόρμας αποτελεί το πρώτο εμβόλιο που εγκρίθηκε έναντι του ιού Ebola [47].

Η πλατφόρμα των DNA εμβολίων αναπτύσσεται εδώ και δεκαετίες χωρίς, ωστόσο, να υπάρχει μέχρι στιγμής σε κυκλοφορία τέτοιου είδους εμβόλιο για λοιμώδες νόσημα [44]. Με βάση την τεχνολογία αυτή, χρησιμοποιείται γενετικό υλικό του SARS-CoV-2 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη S και το οποίο ενσωματώνεται σε βακτηριακό πλάσμιδιο (π.χ. *E. coli*) [38, 44]. Το πλάσμιδιο-φορέας του γονιδίου της πρωτεΐνης S πρέπει να φτάσει στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστή για να μεταγραφεί, και εν συνεχεία να λάβει χώρα η μετάφραση στα ριβοσώματα του κυτταροπλάσματος [48]. Η διέλευση του πλάσμιδιου-φορέα διαμέσου των μεμβρανών του κυττάρου απαιτεί εξωτερική υποβοήθηση και επιτυγχάνεται μέσω της ηλεκτροδιάτρησης (electroporation), δηλαδή μέσω παροδικών ηλεκτρικών εκκενώσεων που προκαλούν τη δημιουργία προσωρινών πόρων στις μεμβράνες του κυττάρου-ξενιστή [48, 49]. Υπάρχει σημαντικό βαθμό ενδιαφέρον για αυτήν την πλατφόρμα στην προσπάθεια ανάπτυξης ενός αποτελεσματικού εμβολίου έναντι της COVID-19 [49].

Η πλατφόρμα των RNA εμβολίων είναι σχετικά πρόσφατη και παρόμοιας φιλοσοφίας με αυτή των DNA εμβολίων, δεδομένου ότι χορηγείται γενετική πληροφορία και όχι έτοιμο αντιγόνο, με σκοπό την προφυλακτική ανοσιακή απόκριση [44]. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε αγγελιοφόρο RNA (messenger RNA, mRNA) είτε αυτοδιπλοσιαζόμενο RNA, με το δεύτερο να είναι περισσότερο ανοσογονικό [38]. Το RNA τοποθετείται εντός λιπιδικών νανοσωματιδίων που διευκολύνουν την είσοδό του στο κύτταρο προκειμένου να λάβει χώρα η μετάφρασή της γενετικής πληροφορίας στο κυτταρόπλασμα και η σύνθεση του ιικού αντιγόνου, εν προκειμένω είτε της RBD είτε της πρωτεΐνης S [50, 51]. Η πλατφόρμα αυτή χρησιμοποιείται ήδη σε προκλινικό επίπεδο για την ανάπτυξη εμβολίων έναντι του Κυτταρομεγαλοϊού και του ιού Zika [24]. Πρόκειται για μια





εξαιρετικά ελπιδοφόρα πλατφόρμα για την ανεύρεση εμβολίου έναντι του SARS-CoV-2. Χαρακτηρίζεται από την απουσία χειρισμού ζώντων ιών ή μικροοργανισμών, από μέτριο βαθμό ανοσογονικότητα, και από την ανάγκη για αποθήκευση του εμβολίου σε θερμοκρασίες βαθιάς κατάψυξης [44].

Τέλος, η πλατφόρμα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων είναι μια σχετικά κοστοβόρα και χρονοβόρα πλατφόρμα παρασκευής εμβολίων, τουλάχιστον με τα έως τώρα δεδομένα [38]. Η σχετική με την πλατφόρμα τεχνολογία προέρχεται κυρίως από τον τομέα της ανοσοθεραπείας των κακοήθων νεοπλασιών [52]. Προγεννήτορες δενδριτικών κυττάρων συλλέγονται από τον υποψήφιο για εμβολιασμό, υφίστανται διαφοροποίηση και γενετική επεξεργασία ώστε να εκφράζουν τα απαιτούμενα αντιγόνα, και επανεγχέονται στον εμβολιαζόμενο ως ώριμα δενδριτικά κύτταρα [52]. Μια άλλη μέθοδος στηρίζεται στη χρήση αντισωμάτων ως φορέων αντιγόνων για την αποστολή των τελευταίων στα δενδριτικά κύτταρα *in vivo* [53]. Η τελευταία εξέλιξη σε αυτήν την πλατφόρμα αφορά την κατασκευή τεχνητών αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων χωρίς ικανότητα πολλαπλασιασμού που φέρουν το κατάλληλο αντιγόνο [53]. Μια τέτοιου είδους προσέγγιση χρησιμοποιείται από μια εν εξελίξει κλινική μελέτη φάσης I, αν και γενικότερα η πλατφόρμα δεν είναι δημοφιλής στην έρευνα για το εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 [54].

Παρούσα κατάσταση

Έως τα μέσα Νοεμβρίου του 2020 δεν υπήρχε κανένα εμβόλιο εγκεκριμένο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) για την COVID-19. Στην διαρκώς ανανεώσιμη σχετική λίστα του Π.Ο.Υ. υπήρχαν υποψήφια εμβόλια σε 48 κλινικές και 164 προκλινικές μελέτες, σε διάφορα μέρη του κόσμου και από διάφορες ιδιωτικές εταιρείες, συμπράξεις εταιρειών και εθνικούς οργανισμούς [46]. Από τα υποψήφια εμβόλια ευρισκόμενα σε κλινικές μελέτες, 10 εξ αυτών ευρίσκονται σε κλινικές μελέτες φάσης III [46]. Σε μια από αυτές τις μελέτες φάσης III (των Pfizer/BioNTech) έχουν ήδη δημοσιοποιηθεί αδρά τα αποτελέσματα της πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσής της, χωρίς όμως πολλές λεπτομέρειες ακόμα, ενώ σε μια άλλη (των Moderna/NIAID) επίσης δημοσιοποιήθηκε η πρώτη ενδιάμεση ανάλυσή της, η οποία τελέστηκε από ανεξάρτητο φορέα [55, 56]. Αξιοσημείωτο είναι ότι 2 από τα υπόλοιπα 10 υποψήφια εμβόλια που βρίσκονται σε κλινικές μελέτες φάσης III, ένα από Κίνα και ένα από Ρωσία, έχουν ήδη λάβει έγκριση από τους εθνικούς οργανισμούς των χωρών στις οποίες παρασκευάστηκαν για χρήση σε ομάδες του πληθυσμού τους ή στον γενικό πληθυσμό, χωρίς ακόμα να έχουν ολοκληρωθεί οι μελέτες αυτές [57, 58].

Και τα δύο εμβόλια που έχουν εγκριθεί από αυτούς τους εθνικούς οργανισμούς βασίζονται στην πλατφόρμα

των ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με αδυναμία αντιγραφής (και για τα δύο εμβόλια χρησιμοποιούνται αδενοίοι) που φέρουν το γονίδιο της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 [59, 60]. Στην Κίνα εγκρίθηκε το μονής χορήγησης εμβόλιο της CanSino για χρήση στον κινέζικο στρατό [57]. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης II του εμβολίου τα οποία ήταν συμβατά με ασφάλεια (αν και παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 9% των συμμετεχόντων μέτριας βαρύτητας παροδικές παρενέργειες, δηλαδή μέτρια αντιδραστικότητα-reactogenicity) αλλά και με περιορισμένη ανοσογονικότητα, ειδικά σε άτομα με προϋπάρχουσα ανοσία έναντι του αδενοϊού-φορέα και στα άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών [24, 59]. Ακολούθησε η έγκριση στη Ρωσία για τον γενικό πληθυσμό του εμβολίου Sputnik-V του ερευνητικού ινστιτούτου Gamaleya [58]. Πρόκειται για ένα εμβόλιο διπλής χορήγησης διαφορετικών από το κινέζικο αδενοϊών-φορέων (με διαφορετικό αδενοϊό-φορέα στη δεύτερη χορήγηση σε σχέση με την πρώτη) [60]. Η έγκριση βασίστηκε σε 2 μη τυχαίοποιημένες, ανοικτού σχεδιασμού μελέτες φάσης III, τα ευρήματα των οποίων ήταν συμβατά με ασφάλεια (αν και εδώ παρατηρήθηκε σε σημαντικό ποσοστό ήπια αντιδραστικότητα) και ικανοποιητική ανοσογονικότητα [60]. Υπήρξε όμως αρκετή κριτική για τον τρόπο με τον οποίο αναλήφθηκαν πολλές παράμετροι [61]. Ακόμα μεγαλύτερη κριτική ασκείται σε στοιχεία της ενδιάμεσης ανάλυσης της επακόλουθης μελέτης φάσης III για το ίδιο εμβόλιο, που κοινοποιήθηκαν επισήμως πολύ πρόσφατα και ανέφεραν 92% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της νόσου, αλλά με μόλις 20 αναφερόμενες περιπτώσεις COVID-19 και στους δύο βραχίονες (παρέμβασης και ελέγχου) της μελέτης [62, 63].

Ελπιδοφόρα μηνύματα για την αντιμετώπιση της COVID-19 έρχονται κυρίως από την πλατφόρμα των RNA εμβολίων. Πρόσφατα οι Pfizer/BioNTech σε δελτίο τύπου κοινοποίησαν τα αδρά δεδομένα της πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσης της μελέτης φάσης III (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04368728) για το υποψήφιο εμβόλιο τους, μιας μελέτης περίπου 44.000 συμμετεχόντων ηλικίας έως 85 ετών. Το υπό μελέτη διπλής χορήγησης εμβόλιο περιέχει (ενθυλακωμένο σε λιπιδικά νανοσωματίδια) mRNA με αποθηκευμένη πληροφορία για την ελαφρώς τροποποιημένη πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 [64]. Το δελτίο τύπου των 2 εταιρειών αναφέρει πολύ ενθαρρυντικά στοιχεία, με 94 περιπτώσεις COVID-19 μεταξύ των συμμετεχόντων και αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της συμπτωματικής COVID-19 που υπερβαίνει το 90%, χωρίς σημαντικά προβλήματα ασφαλείας [65]. Αναμένεται όμως στο άμεσο μέλλον η πλήρης ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης προκειμένου να απαντηθούν αρκετά εύλογα ερωτήματα [55, 66].

Ακολούθησε η εξίσου ενθαρρυντική ανακοίνωση της πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσης της φάσης III μελέτης (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04470427) του επίσης διπλής χορήγησης υποψήφιου εμβολίου



των Moderna/NIAID τεχνολογίας mRNA, με 30.000 συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 18 ετών, 20.000 στον βραχίονα παρέμβασης και 10.000 στον βραχίονα ελέγχου [56]. Αναφέρεται αποτελεσματικότητα 94.5%, με 95 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19 μεταξύ των συμμετεχόντων, 90 στην ομάδα ελέγχου και 5 στην ομάδα παρέμβασης, ενώ 11 από τις 95 περιπτώσεις ήταν σοβαρές και όλες παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου [56]. Επιπρόσθετα, δεν υπήρξαν προβλήματα με την ασφάλεια του υποψήφιου αυτού εμβολίου, αφού οι σοβαρότερες παρενέργειές του ήταν παροδική κόπωση και μυαλγίες παρατηρούμενες στο 9.7% και 8.9% των εμβολιασθέντων, αντίστοιχα [56]. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι θερμοκρασιακές συνθήκες της αποθήκευσης και διανομής του δεν είναι τόσο απαιτητικές όσο του αντίστοιχου υποψήφιου εμβολίου των Pfizer/BioNTech [56]. Πρόκειται για μια πρώτη ενδιάμεση ανάλυση με πολύ αισιόδοξα ευρήματα, που μένει να επιβεβαιωθούν και στη συνέχεια [67].

Από τα υπόλοιπα υποψήφια εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 που βρίσκονται σε κλινικές μελέτες φάσης III, αυτά των εταιρειών Sinovac, Sinopharm και Bharat Biotech βασίζονται στην κλασική πλατφόρμα των αδρανοποιημένων ιών [46]. Επιπλέον, υπάρχουν 2 ακόμα υποψήφια εμβόλια στο στάδιο των κλινικών μελετών φάσης III τα οποία έχουν αναπτυχθεί στην καινοτόμο πλατφόρμα των ανασυνδυασμένων ιικών φορέων με αδυναμία αντιγραφής, ένα από τη σύμπραξη του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης με την εταιρεία AstraZeneca, και ένα από την εταιρεία Janssen [68]. Το τελευταίο υποψήφιο εμβόλιο που, μόλις πρόσφατα, εισήλθε σε κλινικές μελέτες φάσης III είναι αυτό της Novavax, το οποίο αναπτύχθηκε στην κλασική πλατφόρμα των ανασυνδυασμένων ιικών πρωτεϊνών [46]. Πιο συγκεκριμένα, στο υποψήφιο εμβόλιο χρησιμοποιείται η γενετικά τροποποιημένη πρωτεΐνη S ενσωματωμένη σε νανοσωματίδια συνδυασμένα με ανοσοενισχυτικό [69]. Τα αποτελέσματα από την κλινική μελέτη φάσης III ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά όσον αφορά στην ασφάλεια και στην ισχυρή ενεργοποίηση τόσο της χυμικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας [70]. Αν συνοψολογηθεί ότι πρόκειται για ένα πρωτεϊνικό υποψήφιο εμβόλιο με σταθερότητα και ευκολία στην αποθήκευση και στη διανομή, τότε γίνεται εύκολα κατανοητή η σημασία των τελικών αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών φάσης III.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μελέτες δεν έχουν συμπεριλάβει σημαντικές υποομάδες του πληθυσμού όπως οι έγκυες, τα παιδιά και οι ανοσοκατεσταλμένοι [68]. Εντούτοις, με βάση τα αποτελέσματα των προηγούμενων σταδίων των μελετών που βρίσκονται τώρα σε φάση III, μπορεί να εξαχθούν κάποια πρώιμα συμπεράσματα αναφορικά με την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα των εμβολίων. Σχετικά με την ασφάλεια, όλα τα εμβόλια φάσης III θεωρούνται γενικά ασφαλή, με διαφορετικής συχνότητας παρατηρούμενες ήπιες και παροδικές παρενέργειες, όπως

άλλογος στην περιοχή της έγχυσης, κεφαλαλγία και χαμηλή πυρετική κίνηση. Οι παρενέργειες αυτές φαίνεται να είναι υψηλής συχνότητας στα υποψήφια εμβόλια με αδενοϊούς ως ανασυνδυασμένους ιικούς φορείς, μέτριας συχνότητας στα υποψήφια εμβόλια RNA, και μικρότερης συχνότητας στα υποψήφια εμβόλια με αδρανοποιημένους ιούς ή πρωτεϊνικά μόρια [24]. Αναφορικά με την ανοσογονικότητα, τουλάχιστον όσον αφορά στη χυμική ανοσία, τα πρωτεϊνικά υποψήφια εμβόλια φαίνεται να υπερτερούν, ακολουθούμενα από τα RNA και από αυτό του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης και της AstraZeneca με ανασυνδυασμένο ιικό φορέα από ιό χιμπαντζή, ενώ τα υποψήφια εμβόλια αδρανοποιημένου ιού και των ανασυνδυασμένων ιικών φορέων από αδενοϊούς έχουν επιδείξει τη χαμηλότερη ανοσογονικότητα ως τώρα [24].

Μελλοντικές προκλήσεις

Υπάρχουν ορισμένες άγνωστες ακόμα πτυχές στον τομέα του εμβολιασμού για την COVID-19 τις οποίες η επιστημονική κοινότητα καλείται να διαχειριστεί:

- ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των υποψήφιων εμβολίων με μεταξύ τους σύγκριση
- αποτελεσματικότητα εμβολίου σε ομάδες πληθυσμού που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση, όπως π.χ. άτομα προχωρημένης ηλικίας
- το είδος της επαγόμενης ανοσίας: διακοπή της μετάδοσης της λοίμωξης (το ιδανικό), πρόληψη της νόσησης ή πρόληψη της σοβαρής νόσησης
- διάρκεια ανοσίας
- αποθήκευση και διανομή εμβολίου σε παγκόσμια κλίμακα, συμπεριλαμβανομένων και χωρών του αναπτυσσόμενου κόσμου με υποδεέστερες υποδομές
- προτεραιότητες στην τέλεση του εμβολιασμού π.χ. επαγγελματίες υγείας και άτομα προχωρημένης ηλικίας

Τα παραπάνω ερωτήματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και θα απαντηθούν στο προσεχές μέλλον. Έως τότε, ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της διασποράς της νόσου είναι η επιστημονικά έγκυρη πληροφόρηση και η υπεύθυνη ενημέρωση του κοινού σχετικά με αυτά που γνωρίζουμε και αυτά που δεν γνωρίζουμε στην παρούσα φάση, καθώς και σχετικά με την αδιαιρέτη αξία του καθολικού εμβολιασμού. Το βέβαιο είναι ότι τα εμβόλια που θα εγκριθούν για την COVID-19 θα είναι ασφαλή και, σε μεγάλο βαθμό, αποτελεσματικά.

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: ουδεμία.

Χρηματοδότηση: ουδεμία.

Ευχαριστίες: στον κ. Γιώργο Καργιολλάκη, Βιολόγο – MSc Μοριακής Ιατρικής/Ιολογίας, για τα σχόλια του επί του τελικού κειμένου.





Βιβλιογραφία

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-33.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
3. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *The Protein Journal*. 2020;39(3):198-216.
4. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020;10(5):766-88.
5. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*. 2011;174(1):11-22.
6. Tsoi H, Li L, Chen ZS, Lau KF, Tsui SK, Chan HY. The SARS-coronavirus membrane protein induces apoptosis via interfering with PDK1-PKB/Akt signalling. *The Biochemical journal*. 2014;464(3):439-47.
7. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*. 2019;16(1):69.
8. Singh Tomar PP, Arkin IT. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;530(1):10-4.
9. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2020.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (New York, NY)*. 2020;367(6483):1260-3.
11. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):275-7.
12. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-10.
13. Schalk A, Hawn MC. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *J Am Vet Med Assoc*. 1931;78:413-23.
14. Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1966;121(1):190-3.
15. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-40.
16. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003;348(20):1953-66.
17. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*. 2004;10(4):368-73.
18. Woo PCY, Lau SKP, Chu C-m, Chan K-h, Tsoi H-w, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-95.
19. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England journal of medicine*. 2012;367(19):1814-20.
20. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008;26(50):6338-43.
21. Lin JT, Zhang JS, Su N, Xu JG, Wang N, Chen JT, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antiviral therapy*. 2007;12(7):1107-13.
22. Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS. Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10(1781).
23. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research*. 2020;288:198114.
24. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
25. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020;35:43-9.
26. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):363-74.
27. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.



28. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):237.
29. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science (New York, NY)*. 2020;369(6505):812-7.
30. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.e6.
31. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nature Microbiology*. 2020;5(12):1598-607.
32. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science (New York, NY)*. 2020:eabd7728.
33. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Mucosal versus systemic antibody responses to SARS-CoV-2 antigens in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.08.01.20166553.
34. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-501 e15.
35. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-68.e14.
36. Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM, et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG. *Emerging infectious diseases*. 2020;27(1).
37. Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971-7.e3.
38. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nature Materials*. 2020;19(8):810-2.
39. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine*. 2016;34(4):563-70.
40. Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, Nakaya Y, Zheng H, Muster T, et al. Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: A vaccine approach. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(8):4309-14.
41. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020.
42. Wang Y, Wang L, Cao H, Liu C. SARS-CoV-2 S1 is superior to the RBD as a COVID-19 subunit vaccine antigen. *Journal of Medical Virology*. n/a(n/a).
43. Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 Virus-Like Particles by Mammalian Expression System. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8(862).
44. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):615-32.
45. Sun W, McCroskery S, Liu W-C, Leist SR, Liu Y, Albrecht RA, et al. A Newcastle disease virus (NDV) expressing membrane-anchored spike as a cost-effective inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *bioRxiv*. 2020:2020.07.30.229120.
46. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [14 November 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
47. Smith MJ, Ujewe S, Katz R, Upshur REG. Emergency use authorisation for COVID-19 vaccines: lessons from Ebola. *The Lancet*.
48. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11(1):2601.
49. Xu Z, Patel A, Tursi NJ, Zhu X, Muthumani K, Kulp DW, et al. Harnessing Recent Advances in Synthetic DNA and Electroporation Technologies for Rapid Vaccine Development Against COVID-19 and Other Emerging Infectious Diseases. *Frontiers in Medical Technology*. 2020;2(5).
50. Laczko D, Hogan MJ, Toulmin SA, Hicks P, Lederer K, Gaudette BT, et al. A Single Immunization with Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Elicits Strong Cellular and Humoral Immune Responses against SARS-CoV-2 in Mice. *Immunity*. 2020;53(4):724-32.e7.
51. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun*. 2020;11(1):3523.
52. Goyvaerts C, Breckpot K. Pros and Cons of Antigen-Presenting Cell Targeted Tumor Vaccines. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:785634.
53. Su Q, Igyártó BZ. One-step artificial antigen presenting cell-based vaccines induce potent ef-





- factor CD8 T cell responses. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18949.
54. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nature Nanotechnology*. 2020;15(8):630-45.
 55. Callaway E. What Pfizer's landmark COVID vaccine results mean for the pandemic. *Nature*. 2020
 56. Moderna. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study [16 November 2020]. Available from: https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy?fbclid=IwAR23pc3KwzjGMYxSgUxDlecN-oWVNo1fcvjKkbl6Jof_UTYORH-THH6FaVs.
 57. Lewis D. China's coronavirus vaccine shows military's growing role in medical research. *Nature*. 2020;585(7826):494-5.
 58. Caddy S. Russian SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ*. 2020;370:m3270.
 59. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;396(10249):479-88.
 60. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020;396(10255):887-97.
 61. Bucci E, Andreev K, Björkman A, Calogero RA, Carafoli E, Carninci P, et al. Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: more information needed. *The Lancet*. 2020;396(10256):e53.
 62. Callaway E. Russia announces positive COVID-vaccine results from controversial trial. *Nature*. 2020.
 63. Science. Russia's claim of a successful COVID-19 vaccine doesn't pass the 'smell test,' critics say [15 November 2020]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/russia-s-claim-successful-covid-19-vaccine-doesn-t-pass-smell-test-critics-say>.
 64. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*. 2020.
 65. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study [15 November 2020]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>.
 66. Science. Champagne and questions greet first data showing that a COVID-19 vaccine works [15 November 2020]. Available from: https://www.sciencemag.org/news/2020/11/champagne-and-questions-greet-first-data-showing-covid-19-vaccine-works?utm_campaign=SciMag&utm_source=JHubbard&utm_medium=Facebook&fbclid=IwAR3ZzICzVZ3JOEfyPqkQx_d3Hkye3YbnW4QMXB9lpOdN_f2KTWwPtsR1rng.
 67. Science. 'Just beautiful' – Another COVID-19 vaccine, from newcomer Moderna, succeeds in large-scale trial [16 November 2020]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/just-beautiful-another-covid-19-vaccine-newcomer-moderna-succeeds-large-scale-trial>.
 68. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*. 2020;396(10262):1595-606.
 69. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science (New York, NY)*. 2020:eabe1502.
 70. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020.

