

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ SARS-COV-2 ΑΠΟ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥΣ ΦΟΡΕΙΣ

Επιμέλεια: **I. ΓΟΝΕΟΣ**

Ειδικός Παθολόγος, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Ο ιός SARS-CoV-2 εκπλήσσει και αυτό επιβεβαιώνεται διαρκώς από τις επισημάνσεις των ειδικών επιστημόνων παγκοσμίως. Σε πρόσφατο Editorial του *bmj* (*BMJ 2020; 371 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4851>*) εγείρονται δύο βασικά ερωτήματα. Πόσο μολυσματικοί είναι οι άνθρωποι που είναι θετικοί στο ιό αλλά δεν έχουν συμπτώματα; Και, ποια είναι η συμβολή τους στη μετάδοση του ιού ;

Ένα ασύνηθες στη διαχείριση της συγκεκριμένης πανδημίας, είναι ότι ένα θετικό test είναι το μοναδικό κριτήριο για την διάγνωση ενός ασθενούς με covid-19. Κανονικά, το test πρέπει να είναι υποστηρικτικό για την διάγνωση και όχι υποκατάστατο. Αυτή η έλλειψη κλινικής διάγνωσης σημαίνει ότι γνωρίζουμε πολύ λίγα για το ποσοστό των ατόμων με θετικά test που είναι πραγματικά ασυμπτωματικά καθ' όλη τη διάρκεια της λοίμωξης τους και το ποσοστό που είναι ολιγοσυμπτωματικά (υποκλινικές περιπτώσεις), προ-συμπτωματικά (συνεχίζουν και αναπτύσσουν συμπτώματα αργότερα) ή μετά – μολυσματικά (με ιικά θραύσματα RNA που εξακολουθούν να ανιχνεύονται μετά το τέλος της νόσησης).

Παλαιότερες εκτιμήσεις ότι το 80% των λοιμώξεων ήταν ασυμπτωματικές θεωρήθηκαν πολύ υψηλές έκτοτε έχουν αναθεωρηθεί μεταξύ 17% και 20%. [1,2] Μελέτες εκτιμούν ότι αυτό το ποσοστό περιορίζονται από την ετερογένεια των περιπτώσεων, την ελλιπή εκτίμηση συμπτωμάτων καθώς και την ανεπαρκή αναδρομική και προοπτική παρακολούθηση. [3] Περίπου το 49% των ατόμων που αρχικά ορίστηκαν ως ασυμπτωματικοί συνέχισαν και ανέπτυξαν συμπτώματα. [4,5] Δεν είναι επίσης σαφές σε ποιο βαθμό τα άτομα χωρίς συμπτώματα μεταδίδουν SARS-CoV-2. Το μόνο τεστ για απομόνωση του ιού είναι οι καλλιέργειες. Η PCR και τα rapid tests δεν μπορούν να ταχτοποιήσουν τον ιό . Κανένα test που να διαπιστώνει αν υπάρχει λοίμωξη ή την μόλυνση από τον ιό δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμο στην καθημέρα κλινική πράξη. [6,7,8] Όπως επίσης, ένα άτομο που βρίσκεται θετικό σε οποιοδήποτε από τα υπάρχοντα συνήθη test μπορεί να έχει ή να μην έχει ενεργό λοίμωξη από τον ιό καθώς επίσης μπορεί να είναι ή να μην είναι μολυσματικό. [9]

Οι σχέσεις μεταξύ του ιικού φορτίου, της ιικής αποβολής, της μόλυνσης, της μολυσματικότητας και της διάρκειας της μολυσματικότητας δεν είναι καλά κατανοητές. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, καμία μελέτη δεν μπόρεσε να καλλιεργήσει τον ιό από συμπτωματικούς συμμετέχοντες μετά την ένατη ημέρα της νόσου, παρά τα επίμονα υψηλά ιικά φορτία σε real time PCR. Ωστόσο, οι τιμές real time (Ct) PCR δεν μπορούν να μετρήσουν το ιικό φορτίο άμεσα . [10]

Ενώ το ιικό φορτίο φαίνεται να είναι παρόμοιο σε άτομα με η και χωρίς συμπτώματα, η παρουσία RNA του ιού δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητα την μεταδοτικότητα. Η διάρκεια της αποβολής του ιικού RNA (διάστημα μεταξύ πρώτου και τελευταίου θετικού αποτελέσματος PCR) είναι μικρότερη σε άτομα που παραμένουν ασυμπτωματικά, και επομένως είναι πιθανώς λιγότερο μολυσματικά από τα άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα.[11]

Μελέτες ιικής καλλιέργειας δείχνουν ότι τα άτομα με SARS-CoV-2 μπορούν να γίνουν μολυσματικά μία έως δύο ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων και να συνεχίσουν να είναι μολυσματικά έως και επτά ημέρες μετά. Η βιωσιμότητα του ιού είναι σχετικά βραχύβια.[7] Η συμπτωματική και προ-συμπτωματική μετάδοση έχουν μεγαλύτερο ρόλο στην εξάπλωση του SARS-CoV-2 από ό, τι η πραγματικά ασυμπτωματική μετάδοση.[1,2,12,13]

Οι ρυθμοί μετάδοσης σε επαφές σε μια συγκεκριμένη ομάδα (δευτερογενής ρυθμός προσβολής) μπορεί να είναι 3-25 φορές χαμηλότερες για άτομα που είναι ασυμπτωματικά από εκείνα με συμπτώματα.[1,12,14,15] Μια μελέτη επιπολασμού σε όλη την πόλη σχεδόν των 10 εκατομμυρίων στη Γουχάν δεν διαπίστωσε μετάδοση από ασυμπτωματικά άτομα.[16] Ο βήχας, που είναι ένα εμφανές σύμπτωμα του covid-19, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή πολύ περισσότερων ιογενών σωματιδίων από κάποιον που μιλάει ή αναπνέει, οπότε τα άτομα με συμπτωματικές λοιμώξεις είναι πιο μεταδοτικά, ανεξάρτητα από στενή επαφή. [17] Από την άλλη πλευρά, τα ασυμπτωματικά και τα προ-συμπτωματικά άτομα μπορεί να έχουν περισσότερες επαφές από ό, τι τα συμπτωματικά (που απομονώνονται), υπογραμμίζοντας εδώ τη σημασία του πλυσίματος των χεριών και των μέτρων κοινωνικής απόστασης για όλους.

Αποτυγχάνοντας να ενσωματώσουμε τα test με την κλινική πρακτική, χάσαμε μια σημαντική ευκαιρία να κατανοήσουμε καλύτερα τον ρόλο της ασυμπτωματικής λοίμωξης στη μετάδοση. Η αναζήτηση ατόμων που είναι ασυμπτωματικά αλλά μολυσματικά είναι σχεδόν αδύνατη με τα σημερινά δεδομένα, ιδιαίτερα όταν οι ρυθμοί κρουσμάτων πέφτουν. Μια άλλη ανησυχία είναι η χρήση ανεπαρκώς αξιολογημένων screening test σε υγιείς πληθυσμούς [18]

Η προτεραιότητα των rapid test σε συμπτωματικά άτομα είναι πιθανό να βοηθήσει στον εντοπισμό θετικών κρουσμάτων και στη μείωση της μετάδοσης περισσότερο από τα συχνά test ασυμπτωματικών ατόμων σε ενδημικές περιοχές. [19]

Τα test θα πρέπει να ενσωματωθούν στην κλινική πρακτική και στην δημόσια υγεία με παρακολούθηση και προσδιορισμό των περιπτώσεων με βάση την κλινική διάγνωση. Απαιτούνται προσεκτικά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για τον υπολογισμό του ρυθμού μετάδοσης από άτομα με η χωρίς συμπτώματα. Σε αυτά πρέπει να περιλαμβάνονται προσεκτικές έρευνες για εστίες μεταδοτικότητας - για παράδειγμα, test όλων των επαφών ατόμων με σαφές ιστορικό έκθεσης, ειδικά σε περιβάλλοντα υψηλού κινδύνου, όπως γηροκομεία, φυλακές και άλλα θεσμικά περιβάλλοντα.

Τέλος η απουσία σοβαρών ενδείξεων ότι τα ασυμπτωματικά άτομα είναι η κινητήρια δύναμη της μετάδοσης του ιού είναι ένας άλλος καλός λόγος για την παύση της διεξαγωγής μαζικών test σε σχολεία, πανεπιστήμια και κοινότητες.

References

1. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al
. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*2020;17:e1003346.
doi:10.1371/journal.pmed.1003346 pmid:32960881
2. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou
. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *J Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, 2020.
3. Meyerowitz EA, Richterman A, Bogoch II, Low N, Cevik M
. Towards an accurate and systematic characterisation of persistently asymptomatic infection with SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*2020;S1473-3099(20)30837-9. pmid:33301725
4. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J
. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*2020. doi:10.1002/jmv.26326 pmid:32691881
5. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, et al
. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*2020;15:e0241536.
doi:10.1371/journal.pone.0241536 pmid:33141862
6. Beale S, Hayward A, Shallcross L, Aldridge RW, Fragaszy E
. A rapid review and meta-analysis of the asymptomatic proportion of PCR-confirmed SARS-CoV-2 infections in community settings. *Wellcome Open Research*. 05 Nov 2020 doi:10.12688/wellcomeopenres.16387.1
7. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A
. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*2020 doi:10.1016/S2666-5247(20)30172-5
8. Deeks JJ, Brookes AJ, Pollock AM
. Operation Moonshot proposals are scientifically unsound. *BMJ*2020;370:m3699.
doi:10.1136/bmj.m3699 pmid:32963111
9. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2020 interim case definition. 5 Aug 2020. <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/coronavirus-disease-2019-covid-19/case-definition/2020/08/05/>
10. Dahdouh E, Lázaro-Perona F, Romero-Gómez MP, Mingorance J, García-Rodríguez
. C_t values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load. *J Infect*2020;S0163-4453(20)30675-7. pmid:33131699
11. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al
. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*2020;81:357-71. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.067 pmid:32615199
12. Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE, Bogoch II, Low N, Cevik M
. Defining the role of asymptomatic and pre-symptomatic SARS-CoV-2 transmission: a living systematic review. *medRxiv*. 2020 Oct 06;2020.09.01.20135194. [Preprint.]
13. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M
. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*2020;371:m3862.
doi:10.1136/bmj.m3862 pmid:33097561
14. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr., Halloran ME, Dean NE
. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. *JAMA Netw Open*2020;3:e2031756. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31756 pmid:33315116
15. Koh WC, Naing L, Chaw L, et al
. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate and associated risk factors. *PLoS One*2020;15:e0240205.
doi:10.1371/journal.pone.0240205 pmid:33031427
16. Cao S, Gan Y, Wang C, et al
. Post-lockdown SARS-CoV-2 nucleic acid screening in nearly ten million residents of Wuhan, China. *Nat Commun*2020;11:5917. doi:10.1038/s41467-020-19802-w pmid:33219229
17. Chen PZ, Bobrovitz N, Premji Z, Koopmans M, Fisman DN, Gu FX
. Heterogeneity in transmissibility and shedding SARS-CoV-2 via droplets and aerosols. *medRxiv*2020. [Preprint.] doi:10.1101/2020.10.13.20212233
18. Deeks JJ, Raffle AE
. Lateral flow tests cannot rule out SARS-CoV-2 infection. *BMJ*2020;371:m4787.
doi:10.1136/bmj.m4787 pmid:33310701

19.SAGE 56th meeting on covid-19, 10 Sep 2020.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/928699/S0740_Fifty-sixth_SAGE_meeting_on_Covid-19.pdf