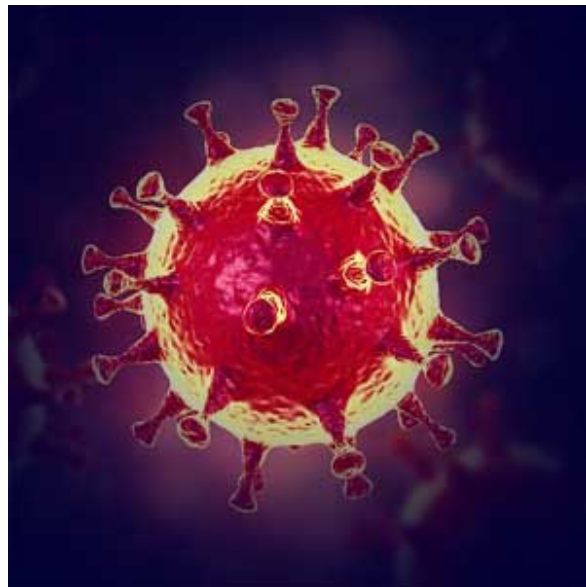


COVID – 19



ΙΑΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ COVID-19

Η συγκλονιστική αλήθεια για το COVID-19

Τι πραγματικά συμβαίνει με τον COVID-19 και την παγκόσμια πανδημία; Είναι αυτά που λένε τα κυρίαρχα μέσα ενημέρωσης η απόλυτη αλήθεια; Γιατί χιλιάδες γιατροί, κορυφαίοι επιστήμονες και δικηγόροι σε όλο τον κόσμο προειδοποιούν την ανθρωπότητα; Πώς μπορείτε να διακρίνετε μεταξύ των θεωριών συνωμοσίας και των πραγματικών γεγονότων που παρουσιάζονται από αξιολογημένους επιστημονικούς και ιατρικούς εμπειρογνώμονες; Εάν είστε πρόθυμοι να δείτε την αλήθεια για το COVID-19, τότε ελέγξτε τις ακόλουθες εκθέσεις.

Η συλλογή και επεξεργασία πληροφοριών, έγινε από τον **Δεμερτζή Ιωάννη**.

Σφαγή – Ενημέρωση, Αποκάλυψη, Αποψη. **Sfagi.gr**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

α/α	Θεματική ενότητα	Σελίδα
1.	Εγκλήματα κατά των ανθρωπίνων δικαιωμάτων, από αστυνομικά όργανα, εσωτερικό και διεθνές δίκαιο.	3
2.	Η πραγματική νομική διάσταση της επιβολής της χρήσης μάσκας. Στοιχεία που αποδεικνύουν τις κατηγορίες.	12
3.	Η πραγματική νομική διάσταση της απαγόρευσης / περιορισμών, του δικαιώματος της κυκλοφορίας των πολιτών.	25
4.	Ο Κώδικας της Νυρεμβέργης.	42
5.	Η Μεγάλη απάτη του Covid-19.	45
6.	Ήταν η «πανδημία» προγραμματισμένη ;	62
7.	Πώς χρησιμοποιείται ο Covid για την εφαρμογή της τυραννίας.	64
8.	Επιστημονικές μελέτες για τις μάσκες.	66
9.	Μελέτη του πανεπιστημίου του Stanford για τις μάσκες.	66
10.	Ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας για τις μάσκες, Οι μάσκες δεν λειτουργούν (Denis G. Rancourt, PhD).	82
11.	Οι μάσκες προκαλούν σοβαρή βλάβη.	103
12.	Γιατί οι μάσκες προσώπου δεν λειτουργούν, Βακτηριακή πνευμονία #1 αιτία θανάτου (John Hardie, BDS, MSc, PhD, FRCDC).	145
13.	Τα Lockdowns δεν ελέγχουν τον Κοροναϊό. Μελέτη του Αμερικανικού Ινστιτούτου Οικονομικών Ερευνών, παρέχει αποδείξεις ότι τα lockdowns δεν σταματούν την εξάπλωση του Κοροναϊού.	170
14.	Μελέτη του Stanford σχετικά με τα lockdowns.	192
15.	Βλαβερές συνέπειες των Lockdowns.	227
16.	20+ επιστήμονες εκθέτουν τα τέστ PCR ως απάτη.	223
17.	Ορολογικές εξετάσεις Point - of – Care.	279
18.	Ανάλυση των δοκιμαστικών ράβδων, από επιφανειακές δοκιμές, στη Δημοκρατία της Σλοβακίας, η επιβεβαίωση της γενοκτονίας.	326
19.	Εμβόλια κατά του Covid. Γιατί όλα τα εμβόλια κατά του Covid-19, θα πρέπει να σταματήσουν αμέσως και να ανακληθούν.	357

ΕΓΚΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΑΘΡΩΠΙΝΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ

ΑΠΟ ΑΣΤΥΝΟΜΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΕΣ ΔΙΚΑΙΟ

Τα αστυνομικά και λοιπά κρατικά όργανα διαπράττουν τα εγκλήματα της Εσχάτης Προδοσίας με την παραβίαση του Συντάγματος και των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων του Ανθρώπου καθώς και της συμμετοχής σε Εγκλήματα κατά της Ανθρωπότητας ενώ υποπίπτουν και σε ένα σωρό άλλες παραβάσεις του Πειθαρχικού Δικαίου του Αστυνομικού Προσωπικού

Στοιχεία που το αποδεικνύουν

Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας (Νόμος 3418/2005)

Πηγή: ΦΕΚ 287 Α / 28-11-2005

Άρθρο 1– Έννοιες, ορισμοί και πεδίο εφαρμογής του παρόντος

1. Ιατρική πράξη είναι εκείνη που έχει ως σκοπό τη με οποιαδήποτε επιστημονική μέθοδο πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία και αποκατάσταση της υγείας του ανθρώπου.
2. Ως ιατρικές πράξεις θεωρούνται και εκείνες οι οποίες έχουν ερευνητικό χαρακτήρα, εφόσον αποσκοπούν οπωσδήποτε στην ακριβέστερη διάγνωση, στην αποκατάσταση ή και τη βελτίωση της υγείας των ανθρώπων και στην προαγωγή της επιστήμης.
3. Στην έννοια της ιατρικής πράξης περιλαμβάνονται και η συνταγογράφηση, η εντολή για διενέργεια πάσης φύσεως παρακλινικών εξετάσεων, η έκδοση ιατρικών πιστοποιητικών και βεβαιώσεων και η γενική συμβουλευτική υποστήριξη του ασθενή.

ΑΡΑ ΚΑΙ η χρήση μάσκας αποτελεί ιατρική πράξη

Σύνταγμα της Ελλάδος

Πηγή: <https://www.hellenicparliament.gr/Vouli-ton-Ellinon/To-Politevma/Syntagma/article-5/>

Άρθρο 5 - Ελεύθερη ανάπτυξη της προσωπικότητας, προσωπική ελευθερία

4. Απαγορεύονται ατομικά διοικητικά μέτρα που περιορίζουν σε οποιονδήποτε Έλληνα την ελεύθερη κίνηση ή εγκατάσταση στη Χώρα, καθώς και την ελεύθερη έξοδο και είσοδο σ' αυτήν. Τέτοιου περιεχομένου περιοριστικά μέτρα είναι δυνατόν να επιβληθούν μόνο ως παρεπόμενη ποινή με απόφαση ποινικού δικαστηρίου, σε εξαιρετικές περιπτώσεις ανάγκης και μόνο για την πρόληψη αξιόποινων πράξεων, όπως νόμος ορίζει.
5. Καθένας έχει δικαίωμα στην προστασία της υγείας και της γενετικής του ταυτότητας. Νόμος (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), ορίζει τα σχετικά με την προστασία κάθε προσώπου έναντι των βιοϊατρικών παρεμβάσεων.

Ερμηνευτική δήλωση: Στην απαγόρευση της παραγράφου 4 δεν περιλαμβάνεται η απαγόρευση της εξόδου με πράξη του εισαγγελέα, εξαιτίας ποινικής δίωξης, ούτε η λήψη μέτρων που επιβάλλονται για την προστασία της δημόσιας υγείας ή της υγείας ασθενών, όπως νόμος ορίζει.

Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου

Πηγή: https://www.echr.coe.int/documents/convention_ell.pdf

Άρθρο 5 - Το δικαίωμα στην προσωπική ελευθερία και ασφάλεια

1. Παν πρόσωπον έχει δικαίωμα εις την ελευθερίαν και την ασφάλειαν. Ουδείς επιτρέπεται να στερηθή της ελευθερίας του ειμή εις τας ακόλουθους περιπτώσεις και συμφώνως προς την νόμιμον διαδικασίαν:

α. εάν κρατήται κανονικώς κατόπιν καταδίκης υπό αρμοδίου δικαστηρίου.

ε. εάν πρόκειται περί νομίμου κρατήσεως ατόμων δυναμένων να μεταδώσωσι μεταδοτικήν ασθένειαν, φρενοβλαβούς, αλκοολικού, τοξικομανούς ή αλήτου.

ΑΡΑ ΜΟΝΟ με δικαστική εντολή για το **ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ** άτομο μπορεί να εφαρμοστεί ο περιορισμός που αναφέρει το Σύνταγμα και η Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου και εφόσον έχει **ΑΠΟΔΕΙΧΤΕΙ** ότι αποτελεί κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Κάθε άλλη ενέργεια είναι αντισυνταγματική αφού άρει την προστασία κάθε προσώπου έναντι των βιοϊατρικών παρεμβάσεων (5Σ §5).

Σύμβαση Οβιέδο 1997 (Υπερσυνταγματική - νόμος 2619/1998)

Πηγή: ΦΕΚ 132 Α / 19-06-1998)

Άρθρο 2 - Το προβάδισμα του ανθρωπίνου όντος

Τα συμφέροντα και η ευημερία του ανθρωπίνου όντος θα υπερισχύουν έναντι μόνου του κοινωνικού συμφέροντος ή της επιστήμης.

Άρθρο 5 – Γενικός κανόνας

Επέμβαση σε θέματα υγείας μπορεί να υπάρξει μόνον αφού το ενδιαφερόμενο πρόσωπο δώσει την ελεύθερη συναίνεσή του, κατόπιν προηγούμενης σχετικής ενημέρωσής του. Το πρόσωπο αυτό θα ενημερώνεται εκ των προτέρων καταλλήλως ως προς το σκοπό και τη φύση της επέμβασης, καθώς και ως προς τα επακόλουθα και κινδύνους που αυτή συνεπάγεται. Το ενδιαφερόμενο πρόσωπο μπορεί ελεύθερα και οποτεδήποτε να ανακαλέσει τη συναίνεση του.

ΑΡΑ ΔΕΝ μπορεί να επιβληθεί ιατρική πράξη με τη δικαιολογία του κοινωνικού συμφέροντος χωρίς να υπάρχει ενημέρωση και κυρίως **ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ**.

Παγκόσμια Διακήρυξη για τη Βιοηθική και τα Ανθρώπινα Δικαιώματα

Πηγή: http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

Άρθρο 6 - Συναίνεση

3. Σε κατάλληλες περιπτώσεις έρευνας που διεξάγεται σε μια ομάδα ατόμων ή σε μια κοινότητα, μπορεί να ζητηθεί πρόσθετη συμφωνία των νομικών εκπροσώπων της συγκεκριμένης ομάδας ή κοινότητας. Σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει μια συλλογική κοινοτική συμφωνία ή η συγκατάθεση ενός ηγέτη της κοινότητας ή άλλης αρχής να αντικαταστήσει τη συγκατάθεση ενός ενημερωμένου ατόμου.

ΑΡΑ Ο καθένας αποφασίζει **ΜΟΝΟ** για τον εαυτό του και **ΚΑΝΕΝΑΣ** άλλος **ΔΕΝ** μπορεί να αποφασίσει για λογαριασμό άλλου, είτε είναι ηγέτης, είτε είναι άλλη αρχή.

ΕΚΘΕΣΗ σχετικά με την εξάλειψη των βασανιστηρίων στον κόσμο (Ευρωκοινοβούλιο 2013/2169 (INI))

Πηγή: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014IP0206&from=EN>

4. επισημαίνει ότι, σύμφωνα με την CAT, ο όρος 'βασανιστήρια' σημαίνει οιαδήποτε πράξη με την οποία « προκαλείται σκοπίμως σε ένα πρόσωπο σοβαρός πόνος ή ταλαιπωρία, σωματική ή ψυχική, από δημόσιο λειτουργό ή άλλο πρόσωπο που ενεργεί με επίσημη ιδιότητα ή με την υποκίνηση ή τη συναίνεση ή με την αποδοχή του». Θεωρεί ωστόσο ότι καταστάσεις κατά τις οποίες πράξεις βασανισμού και άλλη σκληρή, απάνθρωπη και ταπεινωτική μεταχείριση ή τιμωρία διαπράττονται με τη συμμετοχή φορέων εκτός κρατικών ή δημοσίων υπαλλήλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται μέσω μέτρων πολιτικής που ευνοούν την πρόληψη, τη λογοδοσία και την αποκατάσταση·

Σύμβαση κατά των Βασανιστηρίων και άλλων τρόπων σκληρής, απάνθρωπης ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας (Παράρτημα στην απόφαση 39/46 της Γενικής Συνέλευσης των Ηνωμένων Εθνών)

Πηγή: <https://www.asylumlawdatabase.eu/sites/www.asylumlawdatabase.eu/files/aldfiles/>

%CE%A3%CF%8D%CE%BC%CE%B2%CE%B1%CF%83%CE%B7%20%CE%97%CE%95%20%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%AC%20%CF%84%CF%89%CE%BD%20%CE%92%CE%B1%CF%83%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%AF%CF%89%CE%BD%20%CE%BA%CE%B1%CE%B9%20%CE%AC%CE%BB%CE%BB%CF%89%CE%BD%20%CF%84%CF%81%CF%8C%CF%80%CF%89%CE%BD%20%CF%83%CE%BA%CE%BB%CE%B7%CF%81%CE%AE%CF%82%2C%20%CE%B1%CF%80%CE%AC%CE%BD%CE%B8%CF%81%CF%89%CF%80%CE%B7%CF%82%20%CE%AE%20%CF%84%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%B9%CE%BD%CF%89%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CF%82.pdf

Άρθρο 2.

1. Κάθε Κράτος Μέρος λαμβάνει αποτελεσματικά νομοθετικά, διοικητικά, δικαστικά ή άλλα μέτρα για να προλαμβάνει πράξεις βασανιστηρίων σε κάθε εδαφική περιοχή που υπάγεται στη δικαιοδοσία του.
2. Καμία απολύτως εξαιρετική περίπτωση, είτε αποτελεί κατάσταση πολέμου ή απειλή πολέμου, εσωτερική πολιτική αστάθεια ή κάθε άλλη κατάσταση ανάγκης, δεν μπορεί να προβληθεί ως δικαιολογία για βασανιστήρια.
3. Εντολή προϊσταμένου ή δημόσιας αρχής δεν μπορεί να προβληθεί ως δικαιολογία για βασανιστήρια

Άρθρο 4.

1. Κάθε Κράτος Μέρος μεριμνά, ώστε όλες οι πράξεις βασανιστηρίων να αποτελούν εγκλήματα σύμφωνα με το ποινικό του δίκαιο. Το ίδιο ισχύει για την απόπειρα διάπραξης βασανιστηρίων ή για κάθε πράξη οποιουδήποτε προσώπου που συνιστά συνέργεια ή συμμετοχή σε βασανιστήρια.
2. Κάθε Κράτος Μέρος προβλέπει για τα εγκλήματα αυτά κατάλληλες ποινές, για τον καθορισμό των οποίων λαμβάνεται υπόψη ο σοβαρός χαρακτήρας αυτών των εγκλημάτων.

ΑΡΑ ΚΑΜΙΑ δικαιολογία (κατάσταση ανάγκης, εξαιρετική περίπτωση,...) δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβληθεί ιατρική πράξη (δηλαδή βασανιστήριο)

Σύνταγμα της Ελλάδας

Πηγή: <https://www.hellenicparliament.gr/Vouli-ton-Ellinon/To-Politevma/Syntagma/article-7/>

Άρθρο 7: (Καμιά ποινή χωρίς νόμο, απαγόρευση βασανιστηρίων)

1. Έγκλημα δεν υπάρχει ούτε ποινή επιβάλλεται χωρίς νόμο (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4) που να ισχύει πριν από την τέλεση της πράξης και να ορίζει τα στοιχεία της. Ποτέ δεν επιβάλλεται ποινή βαρύτερη από εκείνη που προβλεπόταν κατά την τέλεση της πράξης.
2. Τα βασανιστήρια, οποιαδήποτε σωματική κάκωση, βλάβη υγείας, ή άσκηση ψυχολογικής βίας, καθώς και κάθε άλλη προσβολή της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας απαγορεύονται και τιμωρούνται, όπως νόμος ορίζει.

Ποινικός Κώδικας (Νόμος 4619/2019)

Πηγή: ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019

Άρθρο 137Α - Βασανιστήρια

1. Υπάλληλος ή στρατιωτικός, στα καθήκοντα του οποίου ανάγεται η δίωξη, η ανάκριση ή η εξέταση αξιόποινων πράξεων ή πειθαρχικών παραπτώματων ή η εκτέλεση ποινών ή η φύλαξη ή η επιμέλεια κρατουμένων, τιμωρείται με κάθειρξη έως δέκα έτη, εάν υποβάλλει σε βασανιστήρια κατά την εκτέλεση αυτών των καθηκόντων πρόσωπο που βρίσκεται στην εξουσία του με σκοπό: α) να αποσπάσει από αυτό ή από τρίτο πρόσωπο ομολογία, κατάθεση, πληροφορία ή δήλωση ιδίως αποκήρυξης ή αποδοχής πολιτικής ή άλλης ιδεολογίας, β) να το τιμωρήσει ή γ) να εκφοβίσει αυτό ή τρίτα πρόσωπα. Με την ίδια ποινή τιμωρείται υπάλληλος ή στρατιωτικός, που με εντολή των προϊσταμένων του ή αυτοβούλως σφετερίζεται τέτοια καθήκοντα και τελεί τις πράξεις του προηγούμενου εδαφίου.

ΑΡΑ Και η επιβολή χρήσης μάσκας αποτελεί βασανιστήριο και εγκληματική πράξη αφού επιβάλλεται δια του εκβιασμού, της τρομοκράτησης και της βίας. Συνεπώς **ΔΕΝ** είναι **ΟΥΤΕ** συζητήσιμη, **ΟΥΤΕ** διαπραγματεύσιμη, **ΟΥΤΕ** υφίσταται θέμα εξαιρέσεων και καταστρατηγήσεων του δικαιώματος στην ΠΛΗΡΗ ενημέρωση και στην απόλυτη ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ για λόγους είτε διαγνωστικούς, είτε για θεραπευτικούς, είτε για προληπτικούς.

Ποινικός Κώδικας (Νόμος 4619/2019)

Πηγή ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019

Άρθρο 25 - Κατάσταση ανάγκης που αίρει το άδικο

1. Δεν είναι άδικη η πράξη που τελεί κάποιος προς αποτροπή παρόντος και αναπότρεπτου με άλλα μέσα κινδύνου, ο οποίος απειλεί το πρόσωπο ή την περιουσία του ίδιου ή κάποιου άλλου χωρίς δική του υπαιτιότητα, αν η προσβολή που προκλήθηκε στον άλλο είναι σημαντικά κατώτερη κατά το είδος και τη σπουδαιότητα από την προσβολή που απειλήθηκε.

Άρθρο 32 - Κατάσταση ανάγκης που αίρει τον καταλογισμό

1. Η πράξη δεν καταλογίζεται σε εκείνον που την τελεί για να αποτρέψει παρόντα και αναπότρεπτο με άλλα μέσα κίνδυνο, ο οποίος απειλεί χωρίς δική του υπαιτιότητα το πρόσωπο ή την περιουσία του ίδιου ή οικείου του, αν η προσβολή που προκλήθηκε στον άλλο από την πράξη είναι κατά το είδος και τη σπουδαιότητα ανάλογη με την προσβολή που απειλήθηκε.

ΑΡΑ Ακόμα κι ήταν νόμιμες οι κυβερνητικές αποφάσεις, η κατάσταση ανάγκης που θέτει τη ζωή σε κίνδυνο (παρενέργειες από τη χρήση μάσκας και τον εγκλεισμό) καθώς και την περιουσία με την καταστροφή της οικονομίας, **ΕΠΙΒΑΛΛΟΥΝ** και νομιμοποιούν την αντίσταση σε αυτές

Σύνταγμα της Ελλάδας

Πηγή: <https://www.hellenicparliament.gr/Vouli-ton-Ellinon/To-Politevma/Syntagma/article-89/>

και <https://www.hellenicparliament.gr/Vouli-ton-Ellinon/To-Politevma/Syntagma/article-95/>

Άρθρο 87: (Ανεξαρτησία των δικαστών)

2. Οι δικαστές κατά την άσκηση των καθηκόντων τους υπόκεινται μόνο στο Σύνταγμα και στους νόμους (που συμφωνούν με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2 και 93Σ §4) και σε καμία περίπτωση δεν υποχρεούνται να συμμορφώνονται με διατάξεις που έχουν τεθεί κατά κατάλυση του Συντάγματος.

Άρθρο 93: (Διακρίσεις των Δικαστήριων)

4. Τα δικαστήρια υποχρεούνται να μην εφαρμόζουν νόμο που το περιεχόμενό του είναι αντίθετο προς το Σύνταγμα.

ΑΡΑ ΚΑΙ ΟΛΕΣ οι ΚΥΑ, οι διατάξεις, οι αποφάσεις και οι νόμοι που έχουν τεθεί μετά το 2010 που παραχωρήθηκε η Εθνική Κυριαρχία με το 1ο Μνημόνιο και μετά το 2015 που τέθηκε η χώρα υπό ξένη κατοχή με το 3ο Μνημόνιο είναι **ΑΝΤΙΣΥΝΤΑΓΜΑΤΙΚΕΣ**. Όποιο όργανο ή δημόσιος υπάλληλος τις εφαρμόζει και δεν αντιστέκεται με **ΚΑΘΕ ΜΕΣΟ** όπως ορίζει το Σύνταγμα στο άρθρο 120, είναι συνεργός στην κατάλυση του πολιτεύματος δηλαδή συνεργός σε Εσχάτη Προδοσία.

Σύνταγμα της Ελλάδος

Πηγή: <https://www.hellenicparliament.gr/Vouli-ton-Ellinon/To-Politevma/Syntagma/article-25/>

Άρθρο 25 - Αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου, προστασία θεμελιωδών δικαιωμάτων

1. Τα δικαιώματα του ανθρώπου ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου και η αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου τελούν υπό την εγγύηση του Κράτους. Όλα τα κρατικά όργανα υποχρεούνται να διασφαλίζουν την ανεμπόδιστη και αποτελεσματική άσκησή τους. Τα δικαιώματα αυτά ισχύουν και στις σχέσεις μεταξύ ιδιωτών στις οποίες προσιδιάζουν. Οι κάθε είδους περιορισμοί που μπορούν κατά το Σύνταγμα να επιβληθούν στα δικαιώματα αυτά πρέπει να προβλέπονται είτε απευθείας από το Σύνταγμα είτε από το νόμο νόμους (που συμφωνούν με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), εφόσον υπάρχει επιφύλαξη υπέρ αυτού και να σέβονται την αρχή της αναλογικότητας.

Κώδικας Δεοντολογίας του Αστυνομικού (Π.Δ. 254/2004)

Πηγή: **ΦΕΚ 254 Α / 03-12-2004**

Άρθρο 1. Γενικές υποχρεώσεις.

Ο αστυνομικός :

α. Υπηρετεί τον Ελληνικό Λαό και εκτελεί τα καθήκοντά του, όπως ορίζουν το Σύνταγμα και οι νόμοι. (που πρέπει να συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4)

β. Υποχρεούται να σέβεται την αξία του ανθρώπου και να μεριμνά για την προστασία των δικαιωμάτων του ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου.

γ. Ενεργεί πάντοτε με σκοπό την εξασφάλιση της δημόσιας τάξης και ασφάλειας, την εξυπηρέτηση του δημόσιου συμφέροντος και τη διαφύλαξη των νομίμων συμφερόντων των πολιτών.

Άρθρο 2. Συμπεριφορά κατά την αστυνομική δράση.

Ο αστυνομικός :

β. Εφαρμόζει το νόμο με κοινωνική ευαισθησία και ουδέποτε υπερβαίνει τα επιτρεπόμενα όρια της διακριτικής ευχέρειας που του παρέχεται. Όταν επεμβαίνει υποχρεούται να δηλώνει την ιδιότητα, την ταυτότητα και την Υπηρεσία του.

γ. Εκτελεί τα καθήκοντά του με αμεροληψία, αντικειμενικότητα, διαφάνεια, σύνεση, αυτοκυριαρχία, σταθερότητα, αποφασιστικότητα και αξιοπρέπεια, προστατεύοντας, χωρίς διάκριση, όλους τους πολίτες από παράνομες σε βάρος τους πράξεις.

δ. Σέβεται το δικαίωμα στη ζωή και την προσωπική ασφάλεια κάθε ατόμου. Δεν επιφέρει, δεν προκαλεί και δεν ανέχεται πράξεις βασανιστηρίων ή απάνθρωπης ή εξευτελιστικής μεταχείρισης ή τιμωρίας και αναφέρει αρμοδίως κάθε παραβίαση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

στ. Ενεργεί για τη διατήρηση και την αποκατάσταση της δημόσιας τάξης και ασφάλειας, με σκοπό τη διασφάλιση του σεβασμού των δικαιωμάτων όλων των πολιτών και την απρόσκοπτη κοινωνική διαβίωση, την πρόληψη και καταστολή του εγκλήματος και την προστασία του δημοκρατικού πολιτεύματος, αποφεύγοντας συμπεριφορές που μπορεί να προκαλέσουν σύγκρουση και επιβάλλει μόνον τους κατά περίπτωση αναγκαίους και προβλεπόμενους από το νόμο περιορισμούς δικαιωμάτων.

Άρθρο 3. Συμπεριφορά κατά τη σύλληψη και κράτηση πολιτών.

Ο αστυνομικός :

β. Ενημερώνει αμέσως τον κρατούμενο για το λόγο της σύλληψης και κράτησής του, για τις εναντίον του κατηγορίες, τα δικαιώματά του και για τη διαδικασία που εφαρμόζεται στην περίπτωση του. Κρατούμενος που δεν κατανοεί την ομιλούμενη γλώσσα, ενημερώνεται σε γλώσσα που γνωρίζει με διερμηνέα ή με τον προσφορότερο τρόπο.

θ. Αποτρέπει και καταγγέλλει άμεσα, κάθε πράξη που συνιστά βασανιστήριο ή άλλη μορφή απάνθρωπης, σκληρής ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας, οποιαδήποτε μορφή βίας ή απειλή βίας, καθώς και κάθε δυσμενή ή διακριτική μεταχείριση σε βάρος κρατουμένου.

Άρθρο 6. Ο αστυνομικός ως δημόσιος λειτουργός.

Ο αστυνομικός :

δ. Εκτελεί τις διαταγές των ανωτέρων του και ευθύνεται για τη μη εκτέλεση ή την πλημμελή εκτέλεσή τους. Είναι προσωπικά υπεύθυνος για τις πράξεις ή παραλείψεις του και η εκτέλεση προδήλως παράνομων ή αντισυνταγματικών διαταγών δεν τον απαλλάσσει των ευθυνών του.

Ποινικός Κώδικας (Νόμος 4619/2019

Πηγή: ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019

Άρθρο 14 - Έννοια της αξιόποινης πράξης

1. Έγκλημα είναι πράξη άδικη και καταλογιστή σε εκείνον που την τέλεσε, η οποία τιμωρείται από τον νόμο.
2. Στις διατάξεις των ποινικών νόμων ο όρος «πράξη» περιλαμβάνει και τις παραλείψεις.

Άρθρο 15 - Έγκλημα που τελείται με παράλειψη

1. Όπου ο νόμος για την ύπαρξη αξιόποινης πράξης απαιτεί να έχει επέλθει ορισμένο αποτέλεσμα, η μη αποτροπή του τιμωρείται όπως η πρόκλησή του με ενέργεια, αν ο υπαίτιος της παράλειψης είχε ιδιαίτερη νομική υποχρέωση να προβεί σε ενέργεια για την αποτροπή του αποτελέσματος. Η ιδιαίτερη νομική υποχρέωση πηγάζει από νόμο, σύμβαση ή προηγούμενη επικίνδυνη ενέργεια του υπαιτίου.

Προεδρικό Διάταγμα 120/2008

Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού.

Πηγή: ΦΕΚ 182 Α / 02-09-2008

Άρθρο: 2 - Γενικά περί πειθαρχίας

1. Με τον όρο πειθαρχία νοείται :

α) Η πιστή συμμόρφωση των αστυνομικών προς το Σύνταγμα και τους νόμους (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4).

ε) Η ευγενής συμπεριφορά των αστυνομικών προς τους πολίτες, καθώς και ο σεβασμός και η προστασία των δικαιωμάτων αυτών, που προβλέπονται από το Σύνταγμα και τους νόμους (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4).

4. Ο ανώτερος είναι υπεύθυνος για τις συνέπειες της διαταγής του ο δε κατώτερος υποχρεούται να εκτελεί με ακρίβεια τη διαταγή που έλαβε και είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση της και για τις συνέπειες της μη εκτέλεσής της. Ο κατώτερος δικαιούται να τύχει ακρόασης και να υποβάλει τα παράπονά του, αφού εκτελέσει τη διαταγή. Ο κατώτερος αν λάβει διαταγή την οποία θεωρεί παράνομη, οφείλει πριν την εκτελέσει ν' αναφέρει εγγράφως την αντίθετη γνώμη του και να την εκτελέσει χωρίς υπαίτια καθυστέρηση. Η εκτέλεσή της όμως δεν καθιστά νόμιμη τη διαταγή αυτή.

6. Ο αστυνομικός είναι προσωπικά υπεύθυνος για τις πράξεις και παραλείψεις του.

Άρθρο: 4 - Έννοια πειθαρχικού παραπτώματος

1. Πειθαρχικό παράπτωμα αποτελεί κάθε υπαίτια και καταλογιστή παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος με πράξη (ενέργεια ή παράλειψη).

2. Το υπηρεσιακό καθήκον προσδιορίζεται από τις υποχρεώσεις που επιβάλλονται στον αστυνομικό από τις διατάξεις του Συντάγματος, των νόμων (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), των κανονισμών του Σώματος, των διαταγών της Υπηρεσίας καθώς και από τη συμπεριφορά, που πρέπει να τηρεί ο αστυνομικός εντός και εκτός υπηρεσίας λόγω της ιδιότητάς του.

Άρθρο: 10 - Παραπτώματα που επισύρουν ποινή Απόταξης

1. Τα πειθαρχικά παραπτώματα, που επισύρουν την ποινή απόταξης, είναι τα κατωτέρω περιοριστικώς αναφερόμενα:

α) Πράξεις που υποδηλώνουν έλλειψη πίστης, σεβασμού και αφοσίωσης στο Σύνταγμα και στο Δημοκρατικό Πολίτευμα της Χώρας.

β) Πράξεις που υπονομεύουν άμεσα ή έμμεσα την έννομη τάξη.

γ) Πράξεις που συνιστούν βασανιστήρια και άλλες προσβολές της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας κατά την έννοια του άρθρου 137 Α του Π.Κ.

η) Η τέλεση ή η απόπειρα τέλεσης εγκλημάτων σε βαθμό κακουργήματος και η τέλεση ή απόπειρα τέλεσης των εγκλημάτων,

• ψευδορκίας (**Άρθρο 224 Π.Κ.**),

(δήλωση ότι από την μη χρήση μάσκας μπορεί να προκύψει κίνδυνος μετάδοσης της ασθένειας σε αόριστο αριθμό προσώπων, χωρίς την παραμικρή ένδειξη ή το παραμικρό δεδομένο που να συνηγορεί σε αυτήν την θέση)

• ψευδούς καταμήνυσης (**Άρθρο 229 Π.Κ.**),

(παραπομπή στη δικαιοσύνη με κατηγορία του άρθρου 285 Π.Κ. χωρίς να υπάρχουν στοιχεία ότι υπάρχει ασθένεια)

• υπόθαλψης εγκληματία (**Άρθρο 231 Π.Κ.**),

(αυτούς που δίνουν τις αντισυνταγματικές εντολές ξεκινώντας από τους ανωτέρους τους)

- κατάχρησης εξουσίας (**Άρθρο 239 Π.Κ.**),
(δίωξη αθώων για επιβολή αντισυνταγματικών μέτρων και χρήση βασανιστηρίων)
 - παράβασης καθήκοντος (**Άρθρο 259 Π.Κ.**),
(βλάβη του κράτους από τη διάλυση της οικονομίας λόγω μέτρων και ψυχική και οικονομική ατομική ζημία των πολιτών)
 - παράλειψης λύτρωσης από κίνδυνο ζωής (**Άρθρο 307 Π.Κ.**),
(έκθεση στον κίνδυνο από τη χρήση της μάσκας και στην επιδείνωση της ψυχικής υγείας)
 - παράνομης κατακράτησης (**Άρθρο 325 Π.Κ.**),
(παραβίαση του άρθρου 6 του Συντάγματος αφού για τον περιορισμό της ελεύθερης κίνησης ΔΕΝ υπάρχει ΑΤΟΜΙΚΗ δικαστική απόφαση όπως το Σύνταγμα το άρθρο 5 ορίζει)
 - παράνομης βίας (**Άρθρο 330 Π. Κ.**),
(απειλή με βάση παράνομη και αντισυνταγματική πράξη για βασανισμό και περιορισμό των θεμελιωδών ελευθεριών και συνταγματικών δικαιωμάτων)
 - συκοφαντικής δυσφήμισης (**Άρθρο 363 Π.Κ.**),
(διάδοση ψευδούς γεγονότος ότι ο τυχαίος πολίτης αποτελεί δημόσιο κίνδυνο χωρίς αυτό να προκύπτει από κάποια επιστημονικά στοιχεία)
 - εκβίασης (**Άρθρο 385 Π. Κ.**),
(απειλή για χρήση μάσκας και περιορισμό των κινήσεων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της ψυχικής κυρίως υγείας και της οικονομικής ζημίας για να μην αντιταχθεί στα αντισυνταγματικά μέτρα και χάσει την εύνοια της υπηρεσίας)
 - απάτης (**Άρθρο 386 Π.Κ.**),
(με ψευδή στοιχεία και παντελή έλλειψη δεδομένων οδηγεί σε πράξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την οικονομική ζημία των Ελλήνων και του ελληνικού δημοσίου όπου η οικονομική καταστροφή είναι της τάξεως των δισεκατομμυρίων)
- ιβ)** Η χαρακτηριστικά αναξιοπρεπής ή ανάξια για αστυνομικό συμπεριφορά εντός ή εκτός υπηρεσίας ή συμπεριφορά που μαρτυρεί διαφθορά χαρακτήρα.
- ιγ)** Η βαρεία παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος από πρόθεση,
- ΑΡΑ** Όταν επιβάλλει αντισυνταγματικά βασανιστήρια με ταπεινωτική μεταχείριση και εκφοβισμό είναι **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ** και η δικαιολογία «Εκτελούσα Εντολές» δεν τον απαλλάσσει όπως δεν απάλλαξε και τους Ναζί στη δίκη της Νυρεμβέργης. ΚΑΙ οποιοδήποτε άλλο όργανο βρίσκεται στην ομάδα του παραβάτη αστυνομικού θα τιμωρηθεί ως συνεργός, διότι ΔΕΝ απέτρεψε την εγκληματική ενέργεια βασανισμού και τρομοκράτησης και καταστρατήγησης των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων

Καταστατικό της Ρώμης του Διεθνούς Ποινικού Δικαστηρίου

Πηγή: <https://www.refworld.org/cgi-bin/texis/vtx/rwmain/opendocpdf.pdf?reldoc=y&docid=506ab5e82>

Άρθρο 7.- Εγκλήματα κατά της ανθρωπότητας

1. Για τους σκοπούς του παρόντος Καταστατικού, «έγκλημα κατά της ανθρωπότητας» σημαίνει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες πράξεις όταν διαπράττεται ως μέρος ευρείας και συστηματικής επίθεσης που κατευθύνεται κατά οποιουδήποτε αμάχου πληθυσμού, εν γνώσει της επίθεσης:

β) Εξόντωση

ε) Φυλάκιση ή άλλη σοβαρή στέρηση της σωματικής ελευθερίας κατά παραβίαση βασικών κανόνων του διεθνούς δικαίου

στ) Βασανιστήρια

η) Δίωξη κατά οποιασδήποτε αναγνωρίσιμης ομάδας ή κοινότητας για λόγους πολιτικούς, φυλετικούς, εθνικούς, εθνοτικούς, πολιτιστικούς, θρησκευτικούς ή λόγους φύλου, όπως αυτό ορίζεται στην παράγραφο 3, ή άλλους λόγους που αναγνωρίζονται παγκοσμίως ως ανεπίτρεπτοι κατά το διεθνές δίκαιο σε σχέση με οποιαδήποτε πράξη που αναφέρεται στην παρούσα παράγραφο ή οποιοδήποτε έγκλημα εντός της δικαιοδοσίας του Δικαστηρίου.

κ) Άλλες απάνθρωπες πράξεις παρόμοιου χαρακτήρα οι οποίες με πρόθεση προκαλούν μεγάλο πόνο ή βαρεία σωματική βλάβη ή βαρεία βλάβη της διανοητικής ή σωματικής υγείας.

2. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1:

(β) Η «εξόντωση» περιλαμβάνει την με πρόθεση επιβολή συνθηκών ζωής, μεταξύ άλλων στέρηση πρόσβασης σε τροφή και φάρμακα, υπολογισμένων να επιφέρουν την καταστροφή μέρους του πληθυσμού

(ε) «Βασανιστήρια» σημαίνει την με πρόθεση πρόκληση έντονου πόνου ή δοκιμασίας, σωματικών ή ψυχικών επί προσώπου που τελεί υπό την κράτηση ή υπό τον έλεγχο του κατηγορουμένου. Τα βασανιστήρια δεν περιλαμβάνουν πόνο ή δοκιμασία που προκύπτει μόνον ή είναι σύμφυτος ή είναι δυνατόν να προκύψει από την επιβολή νόμιμων κυρώσεων

(ζ) «Δίωξη» σημαίνει την με πρόθεση και βαρείας μορφής στέρηση θεμελιωδών δικαιωμάτων σε αντίθεση προς το διεθνές δίκαιο εξ αιτίας της ταυτότητας της ομάδας ή κοινότητας

ΑΡΑ Η συστηματική επιβολή ή απειλή επιβολής βασανιστηρίων, σωματικών ή ψυχικών, αλλαγής τρόπου ζωής, στέρησης της ελευθερίας, δίωξης των διαφωνούντων, και γενικά συστηματική παραβίαση των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων, αποτελούν ΕΓΚΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΤΗΤΑΣ και ως τέτοια θα δικαστούν.

Κώδικας Ποινικής Δικονομίας (Νόμος 4620/2019)

Πηγή: ΦΕΚ 96 Α / 11-06-2019

Άρθρο 275 - Στα αυτόφωρα εγκλήματα

1. Προκειμένου για αυτόφωρα κακουργήματα και πλημμελήματα οι ανακριτικοί υπάλληλοι του άρθρου 31, καθώς και κάθε αστυνομικό όργανο, έχουν υποχρέωση, ενώ οποιοσδήποτε πολίτης το δικαίωμα, να συλλάβουν το δράστη, τηρώντας τις διατάξεις του Συντάγματος και του άρθρου 279 του κώδικα για την άμεση προσαγωγή του στον εισαγγελέα.

ΑΡΑ Αν ο αστυνομικός παραβιάζει το Σύνταγμα και πίπτει σε αυτόφωρα εγκλήματα, σε ΚΑΘΕ πολίτης νομιμοποιείται να τον συλλάβει και να τον οδηγήσει στον Εισαγγελέα/Αυτόφωρο για να δικαστεί επί τόπου (στην περίπτωση που αυτός αρνηθεί να ακολουθήσει τον πολίτη στα δικαστήρια).

Πηγή: Γιοβανόπουλος Φώτης. «Ελεύθερη Ελλάδα» - <https://2021ellada.blogspot.com/>

ΤΟ ΥΦΙΣΤΑΜΕΝΟ ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ (ΚΑΤΑ ΠΡΟΦΑΝΗ ΠΑΡΑΒΙΑΣΗ ΘΕΜΕΛΙΩΔΩΝ ΣΥΝΤΑΓΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ & ΤΟΥ ΧΑΡΤΗ ΘΕΜΕΛΙΩΔΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ)

Τα παραπάνω κυβερνητικά μέτρα τέθηκαν σε ισχύ, δυνάμει της υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 71342/6.11.2020 Κοινής Υπουργικής Αποφάσεως (Κ.Υ.Α.) (ΦΕΚ Β' 4899/6.11.2020), με αρχική διάρκεια από ώρα 6.00' π.μ. της 7.11.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 30.11.2020, η οποία, όπως επικαιροποιήθηκε εκάστοτε, ήτοι, διά των ακόλουθων Κ.Υ.Α. : α) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 76629/28.11.2020 (ΦΕΚ Β' 5255/28.11.2020), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 30.11.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 7.12.2020, β) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 78363/5.12.2020 (ΦΕΚ Β' 5350/5.12.2020), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 7.12.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 14.12.2020, γ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 80189/12.12.2020 (ΦΕΚ Β' 5486/12.12.2020), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 13.12.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 7.1.2021, δ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 2/2.1.2021 (ΦΕΚ Β' 1/2.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 3.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 11.1.2021, ε) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 1293/8.1.2021 (ΦΕΚ Β' 30/8.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 8.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 18.1.2021, στ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 3060/16.1.2021 (ΦΕΚ Β' 89/16.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 18.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 25.1.2021, ζ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 4992/22.1.2021 (ΦΕΚ Β' 186/23.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 25.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 1.2.2021, η) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 6877/29.1.2021 (ΦΕΚ Β' 341/29.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 30.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 8.2.2021, θ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π.οικ. 8378 (ΦΕΚ Β' 454/5.2.2021), από ώρα 6.00' π.μ. της 6.2.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 15.2.2021 και ι) υπ' αριθ. Δ1α/ΓΠ.οικ. 10969 (ΦΕΚ Β' 648/20.2.2021), από ώρα 6.00' π.μ. της 22.2.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 1.3.2021 _____

Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΝΟΜΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΒΟΛΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΜΑΣΚΑΣ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΑΠΟΔΕΙΚΝΟΥΝ ΤΙΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

I. Σύμφωνα με τον Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 28 - Κανόνες του διεθνούς δικαίου και διεθνείς οργανισμοί

1. Οι γενικά παραδεγμένοι κανόνες του διεθνούς δικαίου, καθώς και οι διεθνείς συμβάσεις, από την επικύρωσή τους με νόμο και τη θέση τους σε ισχύ σύμφωνα με τους όρους καθεμιάς, αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του εσωτερικού ελληνικού δικαίου και υπερισχύουν από κάθε άλλη αντίθετη διάταξη νόμου. Η εφαρμογή των κανόνων του διεθνούς δικαίου και των διεθνών συμβάσεων στους αλλοδαπούς τελεί πάντοτε υπό τον όρο της αμοιβαιότητας.

Οι νόμοι που αποτελούν εφαρμογή του Διεθνούς Δικαίου και των Διεθνών Συμβάσεων υπερισχύουν από τους άλλους νόμους, διατάξεις, ΚΥΑ, αποφάσεις κλπ και συνεπώς καθιστούν κάθε τι αντίθετο προς αυτές ΑΚΥΡΟ και ΠΑΡΑΝΟΜΟ.

II. Σύμφωνα με τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας

(Υπερσυνταγματικός νόμος 3418/2005 - ΦΕΚ 287 Α / 28-11-2005)

Άρθρο 1– Έννοιες, ορισμοί και πεδίο εφαρμογής του παρόντος

1. Ιατρική πράξη είναι εκείνη που έχει ως σκοπό τη με οποιαδήποτε επιστημονική μέθοδο πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία και αποκατάσταση της υγείας του ανθρώπου.

2. Ως ιατρικές πράξεις θεωρούνται και εκείνες οι οποίες έχουν ερευνητικό χαρακτήρα, εφόσον αποσκοπούν οπωσδήποτε στην ακριβέστερη διάγνωση, στην αποκατάσταση ή και τη βελτίωση της υγείας των ανθρώπων και στην προαγωγή της επιστήμης.

3. Στην έννοια της ιατρικής πράξης περιλαμβάνονται και η συνταγογράφηση, η εντολή για διενέργεια πάσης φύσεως παρακλινικών εξετάσεων, η έκδοση ιατρικών πιστοποιητικών και βεβαιώσεων και η γενική συμβουλευτική υποστήριξη του ασθενή.

Η χρήση μάσκας αποτελεί ιατρική πράξη.

III. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 5 - Ελεύθερη ανάπτυξη της προσωπικότητας, προσωπική ελευθερία

4. Απαγορεύονται ατομικά διοικητικά μέτρα που περιορίζουν σε οποιονδήποτε Έλληνα την ελεύθερη κίνηση ή εγκατάσταση στη Χώρα, καθώς και την ελεύθερη έξοδο και είσοδο σ' αυτήν. Τέτοιου περιεχομένου περιοριστικά μέτρα είναι δυνατόν να επιβληθούν μόνο ως παρεπόμενη ποινή με απόφαση ποινικού δικαστηρίου, σε εξαιρετικές περιπτώσεις ανάγκης και μόνο για την πρόληψη αξιόποινων πράξεων, όπως νόμος ορίζει.

5. Καθένας έχει δικαίωμα στην προστασία της υγείας και της γενετικής του ταυτότητας. Νόμος (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), ορίζει τα σχετικά με την προστασία κάθε προσώπου έναντι των βιοϊατρικών παρεμβάσεων.

Ερμηνευτική δήλωση: Στην απαγόρευση της παραγράφου 4 δεν περιλαμβάνεται η απαγόρευση της εξόδου με πράξη του εισαγγελέα, εξαιτίας ποινικής δίωξης, ούτε η λήψη μέτρων που επιβάλλονται για την προστασία της δημόσιας υγείας ή της υγείας ασθενών, όπως νόμος ορίζει.

και

IV. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου

(Υπερσυνταγματική - https://www.echr.coe.int/documents/convention_ell.pdf)

Άρθρο 5 - Το δικαίωμα στην προσωπική ελευθερία και ασφάλεια

1. Παν πρόσωπον έχει δικαίωμα εις την ελευθερίαν και την ασφάλειαν. Ουδείς επιτρέπεται να στερηθή της ελευθερίας του ειμή εις τας ακόλουθους περιπτώσεις και συμφώνως προς την νόμιμον διαδικασίαν:

α. εάν κρατείται κανονικώς κατόπιν καταδίκης υπό αρμοδίου δικαστηρίου.

ε. εάν πρόκειται περί νομίμου κρατήσεως ατόμων δυναμένων να μεταδώσει μεταδοτική ασθένειαν, φρενοβλαβούς, αλκοολικού, τοξικομανούς ή αλήτου.

ΜΟΝΟ ατομικά διοικητικά μέτρα μπορεί να επιβληθούν ακόμα και για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας και όχι καθολικά και αυτά ΜΟΝΟ ως ποινή με απόφαση ποινικού δικαστηρίου και εφόσον έχει ΑΠΟΔΕΙΧΤΕΙ ότι το άτομο αποτελεί κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Κάθε άλλη ενέργεια είναι αντισυνταγματική αφού άρει την προστασία κάθε προσώπου από το Σύνταγμα (άρθρο 5 §5) έναντι των βιοϊατρικών παρεμβάσεων.

V. Σύμφωνα με τη Σύμβαση Οβιέδο 1997

(Υπερσυνταγματική - νόμος 2619/1998 - ΦΕΚ 132 Α / 19-06-1998)

Άρθρο 2 - Το προβάδισμα του ανθρωπίνου όντος

Τα συμφέροντα και η ευημερία του ανθρώπινου όντος θα υπερισχύουν έναντι μόνου του κοινωνικού συμφέροντος ή της επιστήμης.

Άρθρο 5 – Γενικός κανόνας

Επέμβαση σε θέματα υγείας μπορεί να υπάρξει μόνον αφού το ενδιαφερόμενο πρόσωπο δώσει την ελεύθερη συναίνεσή του, κατόπιν προηγούμενης σχετικής ενημέρωσής του. Το πρόσωπο αυτό θα ενημερώνεται εκ των προτέρων καταλλήλως ως προς το σκοπό και τη φύση της επέμβασης, καθώς και ως προς τα επακόλουθα και κινδύνους που αυτή συνεπάγεται. Το ενδιαφερόμενο πρόσωπο μπορεί ελεύθερα και οποτεδήποτε να ανακαλέσει τη συναίνεση του.

ΔΕΝ μπορεί να επιβληθεί ιατρική πράξη με τη δικαιολογία του κοινωνικού συμφέροντος χωρίς να υπάρχει ενημέρωση και κυρίως χωρίς ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ.

VI. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Διακήρυξη για τη Βιοηθική και τα Ανθρώπινα Δικαιώματα

(Υπερσυνταγματική - http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

Άρθρο 6 - Συναίνεση

3. Σε κατάλληλες περιπτώσεις έρευνας που διεξάγεται σε μια ομάδα ατόμων ή σε μια κοινότητα, μπορεί να ζητηθεί πρόσθετη συμφωνία των νομικών εκπροσώπων της συγκεκριμένης ομάδας ή κοινότητας. Σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει μια συλλογική κοινοτική συμφωνία ή η συγκατάθεση ενός ηγέτη της κοινότητας ή άλλης αρχής να αντικαταστήσει τη συγκατάθεση ενός ενημερωμένου ατόμου.

Ο καθένας αποφασίζει ΜΟΝΟ για τον εαυτό του και ΚΑΝΕΝΑΣ άλλος ΔΕΝ μπορεί να αποφασίσει για λογαριασμό άλλου, είτε είναι ηγέτης, είτε είναι άλλη αρχή.

VII. Σύμφωνα με το Διεθνές Σύμφωνο για τα Ατομικά και Πολιτικά Δικαιώματα

(Υπερσυνταγματικό – νόμος Νόμος 2462/1997 - ΦΕΚ 25 Α / 26-02-1997)

Άρθρο 7

Κανείς δεν υποβάλλεται σε βασανιστήρια ούτε σε ποινές ή μεταχειρίσεις σκληρές, απάνθρωπες ή εξευτελιστικές. Ειδικότερα, απαγορεύεται η υποβολή προσώπου, χωρίς την ελεύθερη συγκατάθεση του σε ιατρικό ή επιστημονικό πείραμα.

και

VIII. Σύμφωνα με την ΕΚΘΕΣΗ σχετικά με την εξάλειψη των βασανιστηρίων στον κόσμο (Ευρωκοινοβούλιο 2013/2169 (INI))

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014IP0206&from=EN>

4. επισημαίνει ότι, σύμφωνα με την CAT, ο όρος 'βασανιστήρια' σημαίνει οιαδήποτε πράξη με την οποία «προκαλείται σκοπίμως σε ένα πρόσωπο σοβαρός πόνος ή ταλαιπωρία, σωματική ή ψυχική, από δημόσιο λειτουργό ή άλλο πρόσωπο που ενεργεί με επίσημη ιδιότητα ή με την υποκίνηση ή τη συναίνεση ή με την αποδοχή του». Θεωρεί ωστόσο ότι καταστάσεις κατά τις οποίες πράξεις βασανισμού και άλλη σκληρή, απάνθρωπη και ταπεινωτική μεταχείριση ή τιμωρία διαπράττονται με τη συμμετοχή φορέων εκτός κρατικών ή δημοσίων υπαλλήλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται μέσω μέτρων πολιτικής που ευνοούν την πρόληψη, τη λογοδοσία και την αποκατάσταση

και

IX. Σύμφωνα με τη Σύμβαση κατά των Βασανιστηρίων και άλλων τρόπων σκληρής, απάνθρωπης ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας (Παράρτημα στην απόφαση 39/46 της Γενικής Συνέλευσης των Ηνωμένων Εθνών)

(Υπερσυνταγματική

<https://www.asylumlawdatabase.eu/sites/www.asylumlawdatabase.eu/files/alldfiles/%CE%A3%CF%8D%CE%B C%CE%B2%CE%B1%CF%83%CE%B7%20%CE%97%CE%95%20%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%AC%2 0%CF%84%CF%89%CE%BD%20%CE%92%CE%B1%CF%83%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CF%83%CF%8 4%CE%B7%CF%81%CE%AF%CF%89%CE%BD%20%CE%BA%CE%B1%CE%B9%20%CE%AC%CE%BB% CE%BB%CF%89%CE%BD%20%CF%84%CF%81%CF%8C%CF%80%CF%89%CE%BD%20%CF%83%CE% BA%CE%BB%CE%B7%CF%81%CE%AE%CF%82%2C%20%CE%B1%CF%80%CE%AC%CE%BD%CE%B8 %CF%81%CF%89%CF%80%CE%B7%CF%82%20%CE%AE%20%CF%84%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE %B9%CE%BD%CF%89%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CF%82.pdf>)

Άρθρο 2.

1. Κάθε Κράτος Μέρος λαμβάνει αποτελεσματικά νομοθετικά, διοικητικά, δικαστικά ή άλλα μέτρα για να προλαμβάνει πράξεις βασανιστηρίων σε κάθε εδαφική περιοχή που υπάγεται στη δικαιοδοσία του.
2. Καμία απολύτως εξαιρετική περίπτωση, είτε αποτελεί κατάσταση πολέμου ή απειλή πολέμου, εσωτερική πολιτική αστάθεια ή κάθε άλλη κατάσταση ανάγκης, δεν μπορεί να προβληθεί ως δικαιολογία για βασανιστήρια.
3. Εντολή προϊσταμένου ή δημόσιας αρχής δεν μπορεί να προβληθεί ως δικαιολογία για βασανιστήρια

Άρθρο 4.

1. Κάθε Κράτος Μέρος μεριμνά, ώστε όλες οι πράξεις βασανιστηρίων να αποτελούν εγκλήματα σύμφωνα με το ποινικό του δίκαιο. Το ίδιο ισχύει για την απόπειρα διάπραξης βασανιστηρίων ή για κάθε πράξη οποιουδήποτε προσώπου που συνιστά συνέργεια ή συμμετοχή σε βασανιστήρια.
2. Κάθε Κράτος Μέρος προβλέπει για τα εγκλήματα αυτά κατάλληλες ποινές, για τον καθορισμό των οποίων λαμβάνεται υπόψη ο σοβαρός χαρακτήρας αυτών των εγκλημάτων.

ΚΑΜΙΑ δικαιολογία (κατάσταση ανάγκης, εξαιρετική περίπτωση,...) δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβληθεί ιατρική πράξη χωρίς συναίνεση που χαρακτηρίζεται από το εθνικό και διεθνές δίκαιο ως βασανιστήριο.

Χ. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 7: (Καμιά ποινή χωρίς νόμο, απαγόρευση βασανιστηρίων)

1. Έγκλημα δεν υπάρχει ούτε ποινή επιβάλλεται χωρίς νόμο (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4) που να ισχύει πριν από την τέλεση της πράξης και να ορίζει τα στοιχεία της. Ποτέ δεν επιβάλλεται ποινή βαρύτερη από εκείνη που προβλεπόταν κατά την τέλεση της πράξης.
2. Τα βασανιστήρια, οποιαδήποτε σωματική κάκωση, βλάβη υγείας, ή άσκηση ψυχολογικής βίας, καθώς και κάθε άλλη προσβολή της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας απαγορεύονται και τιμωρούνται, όπως νόμος ορίζει.

και

ΧΙ. Σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα

(Νόμος 4619/2019 - ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019)

Άρθρο 137Α - Βασανιστήρια

1. Υπάλληλος ή στρατιωτικός, στα καθήκοντα του οποίου ανάγεται η δίωξη, η ανάκριση ή η εξέταση αξιόποινων πράξεων ή πειθαρχικών παραπτώματων ή η εκτέλεση ποινών ή η φύλαξη ή η επιμέλεια κρατουμένων, τιμωρείται με κάθειρξη έως δέκα έτη, εάν υποβάλλει σε βασανιστήρια κατά την εκτέλεση αυτών των καθηκόντων πρόσωπο που βρίσκεται στην εξουσία του με σκοπό: α) να αποσπάσει από αυτό ή από τρίτο πρόσωπο ομολογία, κατάθεση, πληροφορία ή δήλωση ιδίως αποκλήρυξης ή αποδοχής πολιτικής ή άλλης ιδεολογίας, β) να το τιμωρήσει ή γ) να

εκφοβίσει αυτό ή τρίτα πρόσωπα. Με την ίδια ποινή τιμωρείται υπάλληλος ή στρατιωτικός, που με εντολή των προϊσταμένων του ή αυτοβούλως σφετερίζεται τέτοια καθήκοντα και τελεί τις πράξεις του προηγούμενου εδαφίου.

Από τη στιγμή που η επιβολή χρήσης μάσκας αποτελεί βασανιστήριο και εγκληματική πράξη αφού επιβάλλεται δια του εκβιασμού, της τρομοκράτησης και της βίας και συνεπώς ΔΕΝ είναι ΟΥΤΕ συζητήσιμη, ΟΥΤΕ διαπραγματεύσιμη, ΟΥΤΕ υφίσταται θέμα εξαιρέσεων και καταστρατηγήσεων του δικαιώματος στην ΠΛΗΡΗ ενημέρωση και στην απόλυτη ΣΥΝΑΙΝΕΣΗ για λόγους είτε διαγνωστικούς, είτε για θεραπευτικούς, είτε για προληπτικούς, ΟΠΟΙΟΣΔΗΠΟΤΕ προσπαθεί να την επιβάλει χωρίς συναίνεση, καταστρατηγεί το σκληρό πυρήνα του Συντάγματος και άρα κατά το άρθρο 134 Π.Κ. διαπράττει το αδίκημα της Εσχάτης Προδοσίας.

XII. Σύμφωνα με τον Κώδικα Δεοντολογίας του Αστυνομικού

(Π.Δ. 254/2004 - ΦΕΚ 254 Α / 03-12-2004)

Άρθρο 1. Γενικές υποχρεώσεις.

Ο αστυνομικός :

α. Υπηρετεί τον Ελληνικό Λαό και εκτελεί τα καθήκοντά του, όπως ορίζουν το Σύνταγμα και οι νόμοι. (που πρέπει να συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4)

β. Υποχρεούται να σέβεται την αξία του ανθρώπου και να μεριμνά για την προστασία των δικαιωμάτων του ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου.

γ. Ενεργεί πάντοτε με σκοπό την εξασφάλιση της δημόσιας τάξης και ασφάλειας, την εξυπηρέτηση του δημόσιου συμφέροντος και τη διαφύλαξη των νομίμων συμφερόντων των πολιτών.

Άρθρο 2. Συμπεριφορά κατά την αστυνομική δράση.

Ο αστυνομικός :

β. Εφαρμόζει το νόμο με κοινωνική ευαισθησία και ουδέποτε υπερβαίνει τα επιτρεπόμενα όρια της διακριτικής ευχέρειας που του παρέχεται. Όταν επεμβαίνει υποχρεούται να δηλώνει την ιδιότητα, την ταυτότητα και την Υπηρεσία του.

γ. Εκτελεί τα καθήκοντά του με αμεροληψία, αντικειμενικότητα, διαφάνεια, σύνεση, αυτοκυριαρχία, σταθερότητα, αποφασιστικότητα και αξιοπρέπεια, προστατεύοντας, χωρίς διάκριση, όλους τους πολίτες από παράνομες σε βάρος τους πράξεις.

δ. Σέβεται το δικαίωμα στη ζωή και την προσωπική ασφάλεια κάθε ατόμου. Δεν επιφέρει, δεν προκαλεί και δεν ανέχεται πράξεις βασανιστηρίων ή απάνθρωπης ή εξευτελιστικής μεταχείρισης ή τιμωρίας και αναφέρει αρμοδίως κάθε παραβίαση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

στ. Ενεργεί για τη διατήρηση και την αποκατάσταση της δημόσιας τάξης και ασφάλειας, με σκοπό τη διασφάλιση του σεβασμού των δικαιωμάτων όλων των πολιτών και την απρόσκοπτη κοινωνική διαβίωση, την πρόληψη και καταστολή του εγκλήματος και την προστασία του δημοκρατικού πολιτεύματος, αποφεύγοντας συμπεριφορές που μπορεί να προκαλέσουν σύγκρουση και επιβάλλει μόνον τους κατά περίπτωση αναγκαίους και προβλεπόμενους από το νόμο περιορισμούς δικαιωμάτων.

Άρθρο 3. Συμπεριφορά κατά τη σύλληψη και κράτηση πολιτών.

Ο αστυνομικός :

θ. Αποτρέπει και καταγγέλλει άμεσα, κάθε πράξη που συνιστά βασανιστήριο ή άλλη μορφή απάνθρωπης, σκληρής ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας, οποιαδήποτε μορφή βίας ή απειλή βίας, καθώς και κάθε δυσμενή ή διακριτική μεταχείριση σε βάρος κρατουμένου.

Ο αστυνομικός έπρεπε να φροντίσει για την προστασία των δικαιωμάτων του πολίτη και των νομίμων συμφερόντων ως ατόμου και πάνω από το κοινωνικό σύνολο (άρθρο 2 της Συνθήκη του Οβιέδο), όπως αυτά περιγράφονται στο Σύνταγμα και στους νόμους που αποτελούν εφαρμογή των Διεθνών Συνθηκών, δηλαδή έχουν υπερσυνταγματική ισχύ, και να εμποδίσει οποιαδήποτε προσπάθεια εξευτελιστικής μεταχείρισής του και βασανισμού του απειλώντας τον με παράνομες και αντισυνταγματικές ποινές.

XIII. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 2 - Πρωταρχικές υποχρεώσεις της πολιτείας

1. Ο σεβασμός και η προστασία της αξίας του ανθρώπου αποτελούν την πρωταρχική υποχρέωση της Πολιτείας.
και

XIV. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 25 - Αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου, προστασία θεμελιωδών δικαιωμάτων

1. Τα δικαιώματα του ανθρώπου ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου και η αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου τελούν υπό την εγγύηση του Κράτους. Όλα τα κρατικά όργανα υποχρεούνται να διασφαλίζουν την ανεμπόδιστη και αποτελεσματική άσκησή τους. Τα δικαιώματα αυτά ισχύουν και στις σχέσεις μεταξύ ιδιωτών στις οποίες προσιδιάζουν. Οι κάθε είδους περιορισμοί που μπορούν κατά το Σύνταγμα να επιβληθούν στα δικαιώματα αυτά πρέπει να προβλέπονται είτε απευθείας από το Σύνταγμα είτε από το νόμο νόμους (που συμφωνούν με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), εφόσον υπάρχει επιφύλαξη υπέρ αυτού και να σέβονται την αρχή της αναλογικότητας

και

XV. Σύμφωνα με τον Κώδικα Δεοντολογίας του Αστυνομικού

(Π.Δ. 254/2004 - ΦΕΚ 254 Α / 03-12-2004)

Άρθρο 6. Ο αστυνομικός ως δημόσιος λειτουργός.

Ο αστυνομικός :

δ. Εκτελεί τις διαταγές των ανωτέρων του και ευθύνεται για τη μη εκτέλεση ή την πλημμελή εκτέλεσή τους. Είναι προσωπικά υπεύθυνος για τις πράξεις ή παραλείψεις του και η εκτέλεση προδήλως παράνομων ή αντισυνταγματικών διαταγών δεν τον απαλλάσσει των ευθυνών του.

και

XVI. Σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα

(Νόμος 4619/2019 - ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019)

Άρθρο 14 - Έννοια της αξιόποινης πράξης

1. Έγκλημα είναι πράξη άδικη και καταλογιστή σε εκείνον που την τέλεσε, η οποία τιμωρείται από τον νόμο.
2. Στις διατάξεις των ποινικών νόμων ο όρος «πράξη» περιλαμβάνει και τις παραλείψεις.

Άρθρο 15 - Έγκλημα που τελείται με παράλειψη

1. Όπου ο νόμος για την ύπαρξη αξιόποινης πράξης απαιτεί να έχει επέλθει ορισμένο αποτέλεσμα, η μη αποτροπή του τιμωρείται όπως η πρόκλησή του με ενέργεια, αν ο υπαίτιος της παράλειψης είχε ιδιαίτερη νομική υποχρέωση

να προβεί σε ενέργεια για την αποτροπή του αποτελέσματος. Η ιδιαίτερη νομική υποχρέωση πηγάζει από νόμο, σύμβαση ή προηγούμενη επικίνδυνη ενέργεια του υπαιτίου.

και

XVII. Σύμφωνα με το Προεδρικό Διάταγμα 120/2008

(Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού - ΦΕΚ 182 Α / 02-09-2008)

Άρθρο: 2 - Γενικά περί πειθαρχίας

1. Με τον όρο πειθαρχία νοείται :

α) Η πιστή συμμόρφωση των αστυνομικών προς το Σύνταγμα και τους νόμους (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4).

ε) Η ευγενής συμπεριφορά των αστυνομικών προς τους πολίτες, καθώς και ο σεβασμός και η προστασία των δικαιωμάτων αυτών, που προβλέπονται από το Σύνταγμα και τους νόμους (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4).

4. Ο ανώτερος είναι υπεύθυνος για τις συνέπειες της διαταγής του ο δε κατώτερος υποχρεούται να εκτελεί με ακρίβεια τη διαταγή που έλαβε και είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση της και για τις συνέπειες της μη εκτέλεσής της. Ο κατώτερος δικαιούται να τύχει ακρόασης και να υποβάλει τα παράπονά του, αφού εκτελέσει τη διαταγή. Ο κατώτερος αν λάβει διαταγή την οποία θεωρεί παράνομη, οφείλει πριν την εκτελέσει ν' αναφέρει εγγράφως την αντίθετη γνώμη του και να την εκτελέσει χωρίς υπαίτια καθυστέρηση. Η εκτέλεσή της όμως δεν καθιστά νόμιμη τη διαταγή αυτή.

6. Ο αστυνομικός είναι προσωπικά υπεύθυνος για τις πράξεις και παραλείψεις του.

Άρθρο: 4 - Έννοια πειθαρχικού παραπτώματος

1. Πειθαρχικό παράπτωμα αποτελεί κάθε υπαίτια και καταλογιστή παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος με πράξη (ενέργεια ή παράλειψη).

2. Το υπηρεσιακό καθήκον προσδιορίζεται από τις υποχρεώσεις που επιβάλλονται στον αστυνομικό από τις διατάξεις του Συντάγματος, των νόμων (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), των κανονισμών του Σώματος, των διαταγών της Υπηρεσίας καθώς και από τη συμπεριφορά, που πρέπει να τηρεί ο αστυνομικός εντός και εκτός υπηρεσίας λόγω της ιδιότητας του.

Ο αστυνομικός, ως όργανο του κράτους είναι υποχρεωμένος να διασφαλίζει την ανεμπόδιση και αποτελεσματική άσκηση των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων του Ανθρώπου σεβόμενος και προστατεύοντας την αξία του ατόμου και είναι προσωπικά υπεύθυνος όταν επιβάλλει αντισυνταγματικά βασανιστήρια με ταπεινωτική μεταχείριση και εκφοβισμό. Η δικαιολογία «Εκτελούσα Εντολές» δηλαδή η εκτέλεση προδήλως παράνομων ή αντισυνταγματικών διαταγών δεν τον απαλλάσσει των ευθυνών του (άρθρο 6 Κώδικας Δεοντολογίας Αστυνομικού), όπως δεν απάλλαξε και τους Ναζί στη δίκη της Νυρεμβέργης. Επίσης και οποιοδήποτε άλλο όργανο βρίσκεται πλησίον του παραβάτη αστυνομικού είναι συνεργός, διότι ΔΕΝ απέτρεψε την εγκληματική ενέργεια βασανισμού και τρομοκράτησης και καταστρατήγησης των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων ως όφειλε σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα, τον Κώδικα Δεοντολογίας Αστυνομικού και το Πειθαρχικό Δίκαιο του Αστυνομικού

XVIII. Σύμφωνα με τον Κώδικα Κατάστασης Δημοσίων Πολιτικών Διοικητικών Υπαλλήλων και Υπαλλήλων ΝΠΔΔ

(Νόμος 3528/2007 – ΦΕΚ 26 Α / 09-02-2007)

Άρθρο 25 Νομιμότητα υπηρεσιακών ενεργειών

1. Ο υπάλληλος είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση των καθηκόντων του και τη νομιμότητα των υπηρεσιακών του ενεργειών.

2. Ο υπάλληλος οφείλει να υπακούει στις διαταγές των προϊσταμένων του. Όταν όμως εκτελεί διαταγή, την οποία θεωρεί παράνομη, οφείλει, πριν την εκτέλεση, να αναφέρει εγγράφως την αντίθετη γνώμη του και να εκτελέσει τη διαταγή χωρίς υπαίτια καθυστέρηση. Η διαταγή δεν προσκτάται νομιμότητα εκ του ότι ο υπάλληλος οφείλει να υπακούσει σε αυτήν.

3. Αν η διαταγή είναι προδήλως αντισυνταγματική ή παράνομη, ο υπάλληλος οφείλει να μην την εκτελέσει και να το αναφέρει χωρίς αναβολή.....

Ο αστυνομικός, ως όργανο του κράτους είναι υποχρεωμένος να εκτελεί όλες τις εντολές ΕΚΤΟΣ από τις προδήλως αντισυνταγματικές όπως π.χ. στην ακραία περίπτωση να λούσει κάποιον με βενζίνη και να τον κάψει.

XIX. Σύμφωνα με το Προεδρικό Διάταγμα 120/2008

(Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού - ΦΕΚ 182 Α / 02-09-2008)

Άρθρο: 10 - Παραπτώματα που επισύρουν ποινή Απόταξης

1. Τα πειθαρχικά παραπτώματα, που επισύρουν την ποινή απόταξης, είναι τα κατωτέρω περιοριστικώς αναφερόμενα:

α) Πράξεις που υποδηλώνουν έλλειψη πίστης, σεβασμού και αφοσίωσης στο Σύνταγμα και στο Δημοκρατικό Πολίτευμα της Χώρας.

β) Πράξεις που υπονομεύουν άμεσα ή έμμεσα την έννομη τάξη.

γ) Πράξεις που συνιστούν βασανιστήρια και άλλες προσβολές της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας κατά την έννοια του άρθρου 137 Α του Π.Κ.

η) Η τέλεση ή η απόπειρα τέλεσης εγκλημάτων σε βαθμό κακουργήματος και η τέλεση ή απόπειρα τέλεσης των εγκλημάτων,

- ψευδορκίας (**Άρθρο 224 Π.Κ.**),
- ψευδούς καταμήνυσης (**Άρθρο 229 Π.Κ.**),
- υπόθαλψης εγκληματία (**Άρθρο 231 Π.Κ.**),
- κατάχρησης εξουσίας (**Άρθρο 239 Π.Κ.**),
- παράβασης καθήκοντος (**Άρθρο 259 Π.Κ.**),
- παράλειψης λύτρωσης από κίνδυνο ζωής (**Άρθρο 307 Π.Κ.**),
- παράνομης βίας (**Άρθρο 330 Π. Κ.**),
- συκοφαντικής δυσφήμισης (**Άρθρο 363 Π.Κ.**),
- εκβίασης (**Άρθρο 385 Π. Κ.**),
- απάτης (**Άρθρο 386 Π.Κ.**),

ιβ) Η χαρακτηριστικά αναξιοπρεπή ή ανάξια για αστυνομικό συμπεριφορά εντός ή εκτός υπηρεσίας ή συμπεριφορά που μαρτυρεί διαφθορά χαρακτήρα.

ιγ) Η βαρεία παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος από πρόθεση,

Ο αστυνομικός με την επιβολή προστίμου για μη χρήση μάσκας πέφτει και σε σωρεία άλλων παραβάσεων που οδηγούν σε απόταξή του σύμφωνα με το Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού.

XX. Σύμφωνα με το Καταστατικό της Ρώμης του Διεθνούς Ποινικού Δικαστηρίου**(Υπερσυνταγματικός νόμος 3003/2002 - ΦΕΚ 75 Α / 08-04-2002)****Άρθρο 7.- Εγκλήματα κατά της ανθρωπότητας**

1. Για τους σκοπούς του παρόντος Καταστατικού, «έγκλημα κατά της ανθρωπότητας» σημαίνει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες πράξεις όταν διαπράττεται ως μέρος ευρείας και συστηματικής επίθεσης που κατευθύνεται κατά οποιουδήποτε αμάχου πληθυσμού, εν γνώσει της επίθεσης:

β) Εξόντωση

ε) Φυλάκιση ή άλλη σοβαρή στέρηση της σωματικής ελευθερίας κατά παραβίαση βασικών κανόνων του διεθνούς δικαίου

στ) Βασανιστήρια

η) Δίωξη κατά οποιασδήποτε αναγνωρίσιμης ομάδας ή κοινότητας για λόγους πολιτικούς, φυλετικούς, εθνικούς, εθνοτικούς, πολιτιστικούς, θρησκευτικούς ή λόγους φύλου, όπως αυτό ορίζεται στην παράγραφο 3, ή άλλους λόγους που αναγνωρίζονται παγκοσμίως ως ανεπίτρεπτοι κατά το διεθνές δίκαιο σε σχέση με οποιαδήποτε πράξη που αναφέρεται στην παρούσα παράγραφο ή οποιοδήποτε έγκλημα εντός της δικαιοδοσίας του Δικαστηρίου.

κ) Άλλες απάνθρωπες πράξεις παρόμοιου χαρακτήρα οι οποίες με πρόθεση προκαλούν μεγάλο πόνο ή βαρεία σωματική βλάβη ή βαρεία βλάβη της διανοητικής ή σωματικής υγείας.

2. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1:

(β) Η «εξόντωση» περιλαμβάνει την με πρόθεση επιβολή συνθηκών ζωής, μεταξύ άλλων στέρηση πρόσβασης σε τροφή και φάρμακα, υπολογισμένων να επιφέρουν την καταστροφή μέρους του πληθυσμού.

(ε) «Βασανιστήρια» σημαίνει την με πρόθεση πρόκληση έντονου πόνου ή δοκιμασίας, σωματικών ή ψυχικών επί προσώπου που τελεί υπό την κράτηση ή υπό τον έλεγχο του κατηγορουμένου. Τα βασανιστήρια δεν περιλαμβάνουν πόνο ή δοκιμασία που προκύπτει μόνον ή είναι σύμφυτος ή είναι δυνατόν να προκύψει από την επιβολή νόμιμων κυρώσεων.

(ζ) «Δίωξη» σημαίνει την με πρόθεση και βαρείας μορφής στέρηση θεμελιωδών δικαιωμάτων σε αντίθεση προς το διεθνές δίκαιο εξ αιτίας της ταυτότητας της ομάδας ή κοινότητας.

Η συστηματική επιβολή ή απειλή επιβολής βασανιστηρίων όπως η επιβολή ιατρικών πράξεων χωρίς συναίνεση (χρήση μάσκας), σωματικών ή ψυχικών (δυσφορία, ταπείνωση,...), αλλαγής τρόπου ζωής, στέρησης της ελευθερίας, δίωξης των διαφωνούντων, και γενικά συστηματικός βασανισμός του αμάχου πληθυσμού, παραβίαση των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων και συστηματική απειλή και δίωξη όσων έχουν αντίθετη άποψη, αποτελούν εγκλήματα κατά της ανθρωπότητας.

XXI. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος**(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)****Άρθρο 87: (Ανεξαρτησία των δικαστών)**

2. Οι δικαστές κατά την άσκηση των καθηκόντων τους υπόκεινται μόνο στο Σύνταγμα και στους νόμους (που συμφωνούν με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2 και 93Σ §4) και σε καμία περίπτωση δεν υποχρεούνται να συμμορφώνονται με διατάξεις που έχουν τεθεί κατά κατάλυση του Συντάγματος.

Άρθρο 93: (Διακρίσεις των Δικαστηρίων)

4. Τα δικαστήρια υποχρεούνται να μην εφαρμόζουν νόμο που το περιεχόμενό του είναι αντίθετο προς το Σύνταγμα.

ΟΛΕΣ οι ΚΥΑ, οι διατάξεις, οι αποφάσεις και οι νόμοι που έχουν τεθεί μετά το 2010 που παραχωρήθηκε η Εθνική Κυριαρχία με το 1ο Μνημόνιο και μετά το 2015 που τέθηκε η χώρα υπό ξένη κατοχή με το 3ο

Μνημόνιο είναι ΑΝΤΙΣΥΝΤΑΓΜΑΤΙΚΕΣ. Όποιο όργανο ή δημόσιος υπάλληλος τις εφαρμόζει και δεν αντιστέκεται με ΚΑΘΕ ΜΕΣΟ όπως ορίζει το Σύνταγμα στο άρθρο 120, είναι συνεργός στην κατάλυση του πολιτεύματος δηλαδή συνεργός σε Εσχάτη Προδοσία.

XXII. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 120: (Ακροτελεύτια διάταξη)

2. Ο σεβασμός στο Σύνταγμα και τους νόμους που συμφωνούν με αυτό και η αφοσίωση στην Πατρίδα και τη Δημοκρατία αποτελούν θεμελιώδη υποχρέωση όλων των Ελλήνων.

4. Η τήρηση του Συντάγματος επαφίεται στον πατριωτισμό των Ελλήνων, που δικαιούνται και υποχρεούνται να αντιστέκονται με κάθε μέσο εναντίον οποιουδήποτε επιχειρεί να το καταλύσει με τη βία.

και

XXIII. Σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα

(Νόμος 4619/2019 - ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019)

Άρθρο 25 - Κατάσταση ανάγκης που αίρει το άδικο

1. Δεν είναι άδικη η πράξη που τελεί κάποιος προς αποτροπή παρόντος και αναπότρεπτου με άλλα μέσα κινδύνου, ο οποίος απειλεί το πρόσωπο ή την περιουσία του ίδιου ή κάποιου άλλου χωρίς δική του υπαιτιότητα, αν η προσβολή που προκλήθηκε στον άλλο είναι σημαντικά κατώτερη κατά το είδος και τη σπουδαιότητα από την προσβολή που απειλήθηκε.

Άρθρο 32 - Κατάσταση ανάγκης που αίρει τον καταλογισμό

1. Η πράξη δεν καταλογίζεται σε εκείνον που την τελεί για να αποτρέψει παρόντα και αναπότρεπτο με άλλα μέσα κίνδυνο, ο οποίος απειλεί χωρίς δική του υπαιτιότητα το πρόσωπο ή την περιουσία του ίδιου ή οικείου του, αν η προσβολή που προκλήθηκε στον άλλο από την πράξη είναι κατά το είδος και τη σπουδαιότητα ανάλογη με την προσβολή που απειλήθηκε.

Ακόμα κι ήταν νόμιμες οι κυβερνητικές αποφάσεις, η κατάσταση ανάγκης που θέτει τη ζωή σε κίνδυνο (παρενέργειες από τη χρήση μάσκας και τον εγκλεισμό) καθώς και την περιουσία με την καταστροφή της οικονομίας, ΕΠΙΒΑΛΛΟΥΝ και νομιμοποιούν την αντίσταση σε αυτές, πολλώ δε μάλλον όταν πρόκειται για αποφάσεις από παράνομη και κατοχική κυβέρνηση που παραβιάζουν κατάφορα το Σύνταγμα και τις Διεθνείς Συμβάσεις και Δίκαιο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι εγκαλούμενοι αστυνομικοί προσπαθώντας να επιβάλλουν μία προδήλως παράνομη και αντισυνταγματική Κυβερνητική Απόφαση μιας Παράνομης και Κατοχικής Κυβέρνησης, παραβίασαν το σκληρό πυρήνα του Συντάγματος, το Διεθνές και Ευρωπαϊκό Δίκαιο και Συμβάσεις και κατέλυσαν κάθε έννοια δικαίου και ανθρωπίνου δικαιώματος με υπερσυνταγματική ισχύ σύμφωνα με το άρθρο 28 του Συντάγματος, όπως αναλυτικά περιεγράφηκε παραπάνω.

1. Οι όποιες αποφάσεις προέρχονται από Παράνομη και Κατοχική Κυβέρνηση (βλ. συνημμένες ομολογίες των ιδίων των κυβερνώντων) και άρα είναι αντισυνταγματικές και παράνομες και οι δικαστές και τα όργανα ΥΠΟΧΡΕΟΥΝΤΑΙ να μην τις εφαρμόζουν (**Σύνταγμα άρθρο 120 §2, άρθρο 87 §2 και άρθρο 93 §4**).

2. Ακόμα και νόμιμη να ήταν η κυβέρνηση, οι λόγοι που επικαλείται, έκτακτα μέτρα – έκτακτη και απρόβλεπτη ανάγκη, είναι δραματικώς αστείοι, αφού οι **ΙΔΙΟΙ προβλέπουν** την εμφάνιση ασθενειών, κύματα, μεταλλάξεις κλπ και ΔΕΝ νοείται τίποτε έκτακτο που διαρκεί σχεδόν χρόνο και άρα ΔΕΝ υφίστανται οι έννοιες έκτακτο και απρόβλεπτο.
3. Τα μέτρα και οι αποφάσεις παραβιάζουν κάθε έννοια δικαίου και καταλύουν τη δημοκρατία ακυρώνοντας το σκληρό πυρήνα του Συντάγματος και το σύνολο των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων όπως αυτά περιγράφονται στο Εθνικό, Ευρωπαϊκό και Διεθνές Δίκαιο που έχει και υπερσυνταγματική ισχύ και άρα είναι άκυρα και μη εφαρμόσιμα σύμφωνα με το Σύνταγμα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4.
4. Τα μέτρα και οι ιατρική πράξη που μου επιβλήθηκε αποτελούν περιορισμό των Συνταγματικά κατοχυρωμένων Θεμελιωδών Δικαιωμάτων μου και σύμφωνα με το **Σύνταγμα (άρθρο 25 §1)** μπορούν να επιβληθούν μόνο απευθείας από το ίδιο το Σύνταγμα και τις Διεθνείς Συνθήκες και Συμβάσεις που έχουν υπερσυνταγματική ισχύ και από νόμο που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4 και είναι παντελώς αντίθετος προς αυτό και συνεπώς οι εγκαλούμενοι παραβιάζουν το εν λόγω άρθρο του Συντάγματος (134 Π.Κ.). Επίσης τα μέτρα δεν έχουν καμία επιστημονική τεκμηρίωση, το αντίθετο μάλιστα σύμφωνα με έγκυρες δημοσιευμένες μελέτες (βλ συνημμένο) και όπως αποδείχτηκε στην πράξη, είναι τελείως αναποτελεσματικά, αναιρώντας την Αρχή της Αναλογικότητας που επιβάλλεται.
5. Ουδέποτε ενημερώθηκα για την αναγκαιότητα και αποτελεσματικότητα των μέτρων σύμφωνα με το Δικαίωμα στην Πληροφόρηση που μου παρέχει το **Σύνταγμα (άρθρο 5Α §1)** παρόλο που το ζήτησα επισήμως από τις αρμόδιες αρχές (βλ. συνημμένο ηλεκτρονικής αλληλογραφίας).
6. Ουδέποτε κοινοποιήθηκαν οι επιστημονικές μελέτες πάνω στις οποίες βασίζονται τα μέτρα ώστε ο κάθε πολίτης να μπορεί να σχηματίσει πλήρη εικόνα και να λάβει τις σωστές αποφάσεις για τον εαυτό του.
7. Οι μέχρι τώρα μελέτες, πειράματα και η διεθνής βιβλιογραφία συνηγορούν για τα αντίθετα αποτελέσματα από αυτά που εμφανίζονται ότι επιδιώκονται με τα μέτρα, δηλαδή ότι η χρήση της μη ιατρικής κυρίως μάσκας από το γενικό πληθυσμό είναι επικίνδυνη και ότι οι ασυμπτωματικοί δεν μεταδίδουν την ασθένεια COVID-19 (βλ. συνημμένο με συνδέσμους από τα σχετικά πειράματα και τις επίσημες δημοσιεύσεις των αποτελεσμάτων τους).
8. Τα αστυνομικά όργανα όπως και οι δικαστές, λόγω της ιδιότητάς τους, οφείλουν να είναι γνώστες των διατάξεων, του συντάγματος, των συμβάσεων και του ευρωπαϊκού και διεθνούς δικαίου και άρα να καταγγείλουν και να μην εφαρμόσουν τα παράνομα και αντισυνταγματικά μέτρα (**Π.Δ. 254/2008 άρθρο 2 §γ, δ, στ , άρθρο 3 §θ**).
9. Οι καταγγεληθέντες αστυνομικοί μου αρνήθηκαν την Έννομη Προστασία – Δικαίωμα Προηγούμενης Ακρόασης όπως το Σύνταγμα ορίζει (άρθρο 20) παραβιάζοντας ευθέως το ίδιο το **Σύνταγμα άρθρο 20 και άρθρο 8 (άρθρο 134 Π.Κ)** και αρνήθηκαν να με ακολουθήσουν στον Εισαγγελέα για υποβολή σχετικής μήνυσης για το αυτόφωρο κακούργημα (**άρθρο 275 Κώδικα Ποινικής Δικονομίας**).
10. Βεβαιώνοντας την δήθεν παράβαση δηλώνουν επίσημα σε Πράξη Αρχής ότι από την μη χρήση μάσκας από εμένα που είμαι υγιής μπορεί να προκύψει κίνδυνος μετάδοσης της ασθένειας σε αόριστο αριθμό προσώπων, χωρίς την παραμικρή ένδειξη ή το παραμικρό δεδομένο που να συνηγορεί σε αυτήν την θέση παραβιάζουν το **Άρθρο 224 Π.Κ. (ψευδορκία)**.
11. Δεν καταγγέλλουν αυτούς που δίνουν τις αντισυνταγματικές εντολές ξεκινώντας από τους ανωτέρους τους παραβιάζουν το **Άρθρο 231 Π.Κ. (υπόθαψη εγκληματία)**.

12. Με διώκουν όντας αθώος και προσπαθούν να επιβάλλουν βασανιστήρια και αντισυνταγματικά μέτρα παραβιάζουν το **Άρθρο 239 Π.Κ. (κατάχρηση εξουσίας)**.
13. Με τη στάση τους και τις ενέργειές τους συνεργούν στην ψυχική και οικονομική ζημία μου (με τη διάλυση της οικονομίας) και προσπαθούν να κάνουν το ίδιο και με τη σωματική επιβάλλοντάς μου ιατρική πράξη (μάσκα) χωρίς να έχω ποτέ συναινέσει, παραβιάζουν το **Άρθρο 259 Π.Κ. (παράβαση καθήκοντος)**.
14. Με τη στάση τους και τις ενέργειές τους με υποχρεώνουν χωρίς τη θέληση μου να εκτίθεμαι σε σωματικό και ψυχικό κίνδυνο λόγω χρήσης μάσκας και λοιπών περιορισμών παραβιάζουν το **Άρθρο 307 Π.Κ. (παράλειψη λύτρωσης από κίνδυνο ζωής)**.
15. Απειλούν με βάση παράνομη και αντισυνταγματική πράξη για βασανισμό και περιορισμό των θεμελιωδών ελευθεριών και συνταγματικών δικαιωμάτων μου παραβιάζουν το **Άρθρο 330 Π.Κ. (παράνομη βία)**.
16. Με τις Π.Ε.Π. και τις λοιπές ενέργειές τους διαδίδουν ψευδώς ως γεγονός ότι είμαι αρρωστήαρης και αποτελώ δημόσιο κίνδυνο χωρίς αυτό να προκύπτει από κάποια επιστημονικά στοιχεία παραβιάζουν το **Άρθρο 363 Π.Κ. (συκοφαντική δυσφήμιση)**.
17. Με απειλούν για υποχρέωση σε χρήση μάσκας και περιορισμό των κινήσεων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της ψυχικής κυρίως υγείας και της οικονομικής ζημίας για να μην αντιταχθούν στα αντισυνταγματικά μέτρα και χάσουν την εύνοια της υπηρεσίας παραβιάζουν το **Άρθρο 385 Π.Κ. (εκβίαση)**.
18. Βεβαιώνουν με πράξη αρχής Π.Ε.Π. η οποία ισοδυναμεί με μήνυση και χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο εις βάρος μου, παραβιάζουν το **Άρθρο 229 Π.Κ. (ψευδή καταμήνυση)**.
19. Με αγνοούσαν παντελώς όταν τους ανέφερα τα δικαιώματά μου και τις υποχρεώσεις και τις παραβάσεις στις οποίες θα υποέπιπταν με αγνοούσαν παντελώς και με έβγαλαν έξω από το Δημόσιο Κατάστημα του Αστυνομικού Τμήματος μη σεβόμενοι την αξία μου και την προσωπικότητά μου ως άνθρωπο, παραβιάζουν το **Σύνταγμα - άρθρο 2 (Άρθρο 134 Π.Κ.)**.
20. Προσπαθούν να επιβάλουν ιατρική πράξη (μάσκα) χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο και χωρίς ΑΤΟΜΙΚΗ δικαστική απόφαση εις βάρος μου, παραβιάζουν το **Σύνταγμα - άρθρο 5 §4 (Άρθρο 134 Π.Κ.)**.
21. Προσπαθούν να επιβάλουν ιατρική πράξη (μάσκα) δηλαδή βιοϊατρική παρέμβαση, χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο και χωρίς ΑΤΟΜΙΚΗ δικαστική απόφαση εις βάρος μου, παραβιάζουν το **Σύνταγμα - άρθρο 5 §5 (Άρθρο 134 Π.Κ.)**.
22. Όταν τους ζήτησα τα στοιχεία που συνηγορούν στις ενέργειές τους και τα στοιχεία που νομιμοποιούν την Π.Ε.Π. με αγνόησαν επιδεικτικά, παραβιάζουν το **Σύνταγμα - άρθρο 5Α §1 (Άρθρο 134 Π.Κ.)**.
23. Μου επέβαλαν ποινή χωρίς να υπάρχει νόμος (που συμφωνεί με το Σύνταγμα και τις Υπερσυνταγματικές Διεθνείς Συμβάσεις) όπως σαφέστατα αναφέρεται στα **άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2, 93Σ §4 και 28Σ §1**), παραβιάζουν το **Σύνταγμα - άρθρο 7 §1 (Άρθρο 134 Π.Κ.)**.
24. Μου επέβαλαν ιατρική πράξη χωρίς συναίνεση, παραβιάζουν τον **Υπερσυνταγματικό νόμο 2462/1997** που αναφέρεται στα **Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα (Άρθρο 134 Π.Κ.)**.

25. Μου επέβαλαν ιατρική πράξη χωρίς συναίνεση, παραβιάζουν τον Υπερσυνταγματική απόφαση 2169/2013 του Ευρωκοινοβουλίου που αναφέρεται στα **Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα** και το **Σύνταγμα άρθρο 7 §2 (Άρθρο 134 Π.Κ. και άρθρο 137Α Π.Κ.)**.
26. Επέβαλαν ιατρική πράξη χωρίς συναίνεση όχι μόνο σε μένα αλλά και εν γνώσει τους με πρόθεση στο σύνολο του άμαχου πληθυσμού των Ελλήνων, επιβάλλοντας νέες Συνθήκες Ζωής (εξόντωση), Έντονη Σωματική και Ψυχική Δοκιμασία (βασανιστήρια), διώκοντας εμένα και όλους όσους θέλουμε να αποφασίζουμε οι ίδιοι για τις ζωές μας, και την υγεία μας, **στερώντας μας την Ελευθερία και τα Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα (δίωξη)**, παραβιάζουν τον **Υπερσυνταγματικό νόμο 3003/2002 άρθρο 7 – Εγκλήματα κατά της Ανθρωπότητας**.
27. Μου επέβαλαν ιατρική πράξη χωρίς συναίνεση και ενάντια στη θέλησή μου, παραβιάζουν το **Σύνταγμα άρθρο 120 §2 και 4** και τους Υπερσυνταγματικούς νόμους που αποτελούν εφαρμογή των Διεθνών Συνθηκών και Συμβάσεων και αφορούν την προστασία των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων του Ανθρώπου και της Αξιοπρέπειάς του, όπως :
- τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας,
 - την Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου,
 - τη Σύμβαση Οβιέδο 1997,
 - την Παγκόσμια Διακήρυξη για τη Βιοηθική και τα Ανθρώπινα Δικαιώματα,
 - το Διεθνές Σύμφωνο για τα Ατομικά και Πολιτικά Δικαιώματα,
 - την ΕΚΘΕΣΗ σχετικά με την εξάλειψη των βασανιστηρίων στον κόσμο (Ευρωκοινοβούλιο 2013/2169 (INI)),
 - τη Σύμβαση κατά των Βασανιστηρίων και άλλων τρόπων σκληρής, απάνθρωπης ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας (Παράρτημα στην απόφαση 39/46 της Γενικής Συνέλευσης των Ηνωμένων Εθνών),
 - τον Κώδικα Δεοντολογίας του Αστυνομικού
 - το Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού
 - τον Κώδικα Κατάστασης Δημοσίων Πολιτικών Διοικητικών Υπαλλήλων και Υπαλλήλων ΝΠΔΔ
 - το Καταστατικό της Ρώμης του Διεθνούς Ποινικού Δικαστηρίου
28. Καθ' όλη τη διάρκεια της παραβατικής συμπεριφοράς τους λειτουργούν οργανωμένα, με ιεραρχία και συγκεκριμένο στόχο, τελώντας σωρεία εγκληματικών πράξεων όπως περιεγράφηκαν παραπάνω, **συνιστούν Εγκληματική Οργάνωση (Άρθρο 187 Π.Κ.)** που επιχειρεί με βία ή απειλή βίας και με σφετερισμό της ιδιότητάς του ως οργάνου του Κράτους να καταλύσει ή να καταστήσει ανενεργό, διαρκώς ή προσωραίως, το δημοκρατικό πολίτευμα που στηρίζεται στη λαϊκή κυριαρχία ή θεμελιώδεις αρχές ή θεσμούς του πολιτεύματος αυτού (όπως τα Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα, το Κράτος Δικαίου, ο σεβασμός στον πολίτη κλπ) (**Άρθρο 134 Π.Κ. §2α**).

Πηγή: Γιοβανόπουλος Φώτης. «Ελεύθερη Ελλάδα» - <https://2021ellada.blogspot.com/>

ΤΟ ΥΦΙΣΤΑΜΕΝΟ ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ (ΚΑΤΑ ΠΡΟΦΑΝΗ ΠΑΡΑΒΙΑΣΗ ΘΕΜΕΛΙΩΔΩΝ ΣΥΝΤΑΓΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ & ΤΟΥ ΧΑΡΤΗ ΘΕΜΕΛΙΩΔΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ)

Τα παραπάνω κυβερνητικά μέτρα τέθηκαν σε ισχύ, δυνάμει της υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 71342/6.11.2020 Κοινής Υπουργικής Αποφάσεως (Κ.Υ.Α.) (ΦΕΚ Β' 4899/6.11.2020), με αρχική διάρκεια από ώρα 6.00' π.μ. της 7.11.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 30.11.2020, η οποία, όπως επικαιροποιήθηκε εκάστοτε, ήτοι, διά των ακόλουθων Κ.Υ.Α. : α) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 76629/28.11.2020 (ΦΕΚ Β' 5255/28.11.2020), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 30.11.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 7.12.2020, β) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 78363/5.12.2020 (ΦΕΚ Β' 5350/5.12.2020), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 7.12.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 14.12.2020, γ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 80189/12.12.2020 (ΦΕΚ Β' 5486/12.12.2020), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 13.12.2020 έως ώρα 6.00' π.μ. της 7.1.2021, δ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 2/2.1.2021 (ΦΕΚ Β' 1/2.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 3.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 11.1.2021, ε) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 1293/8.1.2021 (ΦΕΚ Β' 30/8.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 8.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 18.1.2021, στ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 3060/16.1.2021 (ΦΕΚ Β' 89/16.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 18.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 25.1.2021, ζ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 4992/22.1.2021 (ΦΕΚ Β' 186/23.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 25.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 1.2.2021, η) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 6877/29.1.2021 (ΦΕΚ Β' 341/29.1.2021), με ισχύ από ώρα 6.00' π.μ. της 30.1.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 8.2.2021, θ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π.οικ. 8378 (ΦΕΚ Β' 454/5.2.2021), από ώρα 6.00' π.μ. της 6.2.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 15.2.2021, ι) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π.οικ. 10969 (ΦΕΚ Β' 648/20.2.2021), από ώρα 6.00' π.μ. της 22.2.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 1.3.2021 ια) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π.οικ. 13805 (ΦΕΚ Β' 843/3.3.2021), από ώρα 6.00 π.μ. της 4.3.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 16.3.2021, ιβ) υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π.οικ. 16320 (ΦΕΚ Β' 996/13.03.2021), από ώρα 6.00 π.μ. της 16.3.2021 έως ώρα 6.00' π.μ. της 22.3.2021.

Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΝΟΜΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗΣ/ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΩΝ ΤΟΥ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΩΝ ΠΟΛΙΤΩΝ

I. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 5 - Ελεύθερη ανάπτυξη της προσωπικότητας, προσωπική ελευθερία.

4. Απαγορεύονται ατομικά διοικητικά μέτρα που περιορίζουν σε οποιονδήποτε Έλληνα την ελεύθερη κίνηση ή εγκατάσταση στη Χώρα, καθώς και την ελεύθερη έξοδο και είσοδο σ' αυτήν. Τέτοιου περιεχομένου περιοριστικά μέτρα είναι δυνατόν να επιβληθούν μόνο ως παρεπόμενη ποινή με απόφαση ποινικού δικαστηρίου, σε εξαιρετικές περιπτώσεις ανάγκης και μόνο για την πρόληψη αξιόποινων πράξεων, όπως νόμος ορίζει.

Ερμηνευτική δήλωση: Στην απαγόρευση της παραγράφου 4 δεν περιλαμβάνεται η απαγόρευση της εξόδου με πράξη του εισαγγελέα, εξαιτίας ποινικής δίωξης, ούτε η λήψη μέτρων που επιβάλλονται για την προστασία της δημόσιας υγείας ή της υγείας ασθενών, όπως νόμος ορίζει.

Οποιοδήποτε μέτρο στην απαγόρευση κυκλοφορίας των πολιτών (και δη για λόγους υγείας) δεν μπορεί να ληφθεί, καθόσον περιοριστικά μέτρα, αναφορικά με την ελεύθερη κίνηση ή εγκατάσταση πολιτών στην Ελληνική Επικράτεια (ως έκφανση της συνταγματικά προστατευόμενης ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας), επιβάλλονται ΜΟΝΟΝ με απόφαση ποινικού δικαστηρίου, και μάλιστα ως παρεπόμενη ποινή.

II. Σύμφωνα με το Χάρτη των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης

(Υπερσυνταγματική - 2016/C 202/02 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:12016P/TXT&from=EN>)

Άρθρο 45 – Ελευθερία κυκλοφορίας και διαμονής.

1. Κάθε πολίτης της Ένωσης έχει δικαίωμα να κυκλοφορεί και να διαμένει ελεύθερα στο έδαφος των κρατών μελών.

Άλλωστε, η ελεύθερη κυκλοφορία των πολιτών είναι εγγυημένη και δυνάμει του Χάρτη των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2016/C 202/02) που αποτελεί καταστατικό κείμενο της Ε.Ε. για θεμελιώδη δικαιώματα και ελευθερίες, ΜΕ ΙΣΧΥ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΔΙΚΑΙΟΥ κατά παραπομπή του άρθρου 6 ΣΕΕ.

III. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 5 - Ελεύθερη ανάπτυξη της προσωπικότητας, προσωπική ελευθερία.

3. Η προσωπική ελευθερία είναι απαραβίαστη. Κανένας δεν καταδιώκεται ούτε συλλαμβάνεται ούτε φυλακίζεται ούτε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο περιορίζεται, παρά μόνο όταν και όπως ορίζει ο νόμος (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4).

και

IV. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 110 - Αναθεώρηση του Συντάγματος.

1. Οι διατάξεις του Συντάγματος υπόκεινται σε αναθεώρηση, εκτός από εκείνες που καθορίζουν τη βάση και τη μορφή του πολιτεύματος, ως Προεδρευόμενη Κοινοβουλευτική Δημοκρατία, καθώς και από τις διατάξεις των άρθρων 2 παράγραφος 1, 4 παράγραφοι 1, 4 και 7, 5 παράγραφοι 1 και 3, 13 παράγραφος 1 και 26.

Η επιβολή απαγόρευσης κυκλοφορίας με Πράξη Νομοθετικού Περιεχομένου (Π.Ν.Π.) δεν είναι δυνατόν να παραβιάζει συνταγματικές διατάξεις, ανατρέποντας ούτω την ιεραρχία των κανόνων δικαίου, καθόσον η ελευθερία κίνησης και εγκατάστασης στην Ελληνική Επικράτεια (προσωπική ελευθερία *stricto sensu*) η οποία ανήκει στον σκληρό πυρήνα των μη αναθεωρήσιμων διατάξεων.

V. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 48 - Κατάσταση πολιορκίας.

1. Σε περίπτωση πολέμου, επιστράτευσης εξαιτίας εξωτερικών κινδύνων ή άμεσης απειλής της εθνικής ασφάλειας, καθώς και αν εκδηλωθεί ένοπλο κίνημα για την ανατροπή του δημοκρατικού πολιτεύματος, η Βουλή, με απόφασή της, που λαμβάνεται ύστερα από πρόταση της Κυβέρνησης, θέτει σε εφαρμογή, σε ολόκληρη την Επικράτεια ή σε τμήμα της, το νόμο για την κατάσταση πολιορκίας, συνιστά εξαιρετικά δικαστήρια και αναστέλλει την ισχύ του συνόλου ή μέρους των διατάξεων των άρθρων 5 παράγραφος 4, 6, 8, 9, 11, 12 παράγραφοι 1 έως και 4, 14, 19, 22 παράγραφος 3, 23, 96 παράγραφος 4 και 97. Ο Πρόεδρος της Δημοκρατίας δημοσιεύει την απόφαση της Βουλής.

Με την απόφαση της Βουλής ορίζεται η διάρκεια ισχύος των επιβαλλόμενων μέτρων, η οποία δεν μπορεί να υπερβεί τις δεκαπέντε ημέρες.

Η μορφή ελευθερίας που περιγράφει το άρθρο 5 §3, ΔΕΝ είναι δυνατόν να ανασταλεί, ούτε κατά την κήρυξη της Χώρας σε κατάσταση πολιορκίας και μόνο η απαγόρευση λήψης ατομικών διοικητικών μέτρων για περίπτωση πολέμου, επιστράτευσης ή εκδήλωσης ενόπλου κινήματος για την ανατροπή του δημοκρατικού πολιτεύματος μπορεί να λάβει χώρα με απόφαση της Βουλής.

VI. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου

(Υπερσυνταγματική - https://www.echr.coe.int/documents/convention_ell.pdf)

Άρθρο 5 - Το δικαίωμα στην προσωπική ελευθερία και ασφάλεια.

1. Παν πρόσωπον έχει δικαίωμα εις την ελευθερίαν και την ασφάλειαν. Ουδείς επιτρέπεται να στερηθή της ελευθερίας του ειμή εις τας ακόλουθους περιπτώσεις και συμφώνως προς την νόμιμον διαδικασίαν:

Η προσωπική ελευθερία εκτός από το Σύνταγμα, κατοχυρώνεται από την Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου.

VII. Σύμφωνα με το Διεθνές Σύμφωνο για τα Ατομικά και Πολιτικά Δικαιώματα

(Υπερσυνταγματικό – νόμος Νόμος 2462/1997 - ΦΕΚ 25 Α / 26-02-1997)

Άρθρο 12

1. Οποιοσδήποτε βρίσκεται νόμιμα στο έδαφος ενός Κράτους έχει δικαίωμα ελεύθερης μετακίνησης και ελεύθερης επιλογής κατοικίας στο έδαφος αυτού του Κράτους.

2. Καθένας είναι ελεύθερος να εγκαταλείψει οποιαδήποτε χώρα, συμπεριλαμβανομένης και της δικής του.

Δεν μπορεί δηλαδή να υπάρξει νόμιμος περιορισμός στην ελεύθερη μετακίνηση και εγκατάσταση εντός της επικράτειας, όπως δεν μπορεί να εμποδιστεί και η μετακίνηση προς το εξωτερικό για ΚΑΝΕΝΑ λόγο.

VIII. Σύμφωνα με τη Σύμβαση Οβιέδο 1997

(Υπερσυνταγματική - νόμος 2619/1998 - ΦΕΚ 132 Α / 19-06-1998)

Άρθρο 2 - Το προβάδισμα του ανθρωπίνου όντος.

Τα συμφέροντα και η ευημερία του ανθρωπίνου όντος θα υπερισχύουν έναντι μόνου του κοινωνικού συμφέροντος ή της επιστήμης.

Η προσωπική ελευθερία που κατοχυρώνεται από το Σύνταγμα, από την Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου και από ένα σωρό άλλες Συνθήκες και Συμβάσεις, ΔΕΝ μπορεί να αναιρεθεί με το πρόσχημα του κοινωνικού συμφέροντος όπως ΠΑΡΑΝΟΜΩΣ αιτιολογήθηκε για την επιβολή των περιοριστικών μέτρων.

Πρέπει να επισημανθεί, ότι η παραπάνω άποψη δεν ανταποκρίνεται στις συνταγματικές προβλέψεις, καθώς η συγκεκριμένη ελευθερία δεν έχει ορισμένο συνταγματικό σκοπό, όπως άλλα κατοχυρωμένα συνταγματικά δικαιώματα (π.χ. δικαίωμα απεργίας). Συνεπώς, ο περιορισμός άσκησης του συγκεκριμένου δικαιώματος οφείλει να μην πλήττει τον πυρήνα του, όπως, δυστυχώς, συμβαίνει στην παρούσα χρονική συγκυρία, κατά την οποία η ελευθερία αποτελεί την «εξαίρεση» και ο περιορισμός τον «κανόνα».

ΙΧ. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος**(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)****Άρθρο 9Α - Προστασία προσωπικών δεδομένων.**

Καθένας έχει δικαίωμα προστασίας από τη συλλογή, επεξεργασία και χρήση, ιδίως με ηλεκτρονικά μέσα, των προσωπικών του δεδομένων, όπως νόμος ορίζει. Η προστασία των προσωπικών δεδομένων διασφαλίζεται από ανεξάρτητη αρχή, που συγκροτείται και λειτουργεί, όπως νόμος ορίζει.

Άρθρο 11 - Δικαίωμα του συνέρχεσθαι.

1. Οι Έλληνες έχουν το δικαίωμα να συνέρχονται ήσυχα και χωρίς όπλα.

Άρθρο 12 - Δικαίωμα του συνεταιρίζεσθαι.

1. Οι Έλληνες έχουν το δικαίωμα να συνιστούν ενώσεις και μη κερδοσκοπικά σωματεία, τηρώντας τους νόμους, που ποτέ όμως δεν μπορούν να εξαρτήσουν την άσκηση του δικαιώματος αυτού από προηγούμενη άδεια.

Άρθρο 13 - Θρησκευτική Ελευθερία.

2. Κάθε γνωστή θρησκεία είναι ελεύθερη και τα σχετικά με τη λατρεία της τελούνται ανεμπόδιστα υπό την προστασία των νόμων (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4).. Η άσκηση της λατρείας δεν επιτρέπεται να προσβάλλει τη δημόσια τάξη ή τα χρηστά ήθη. Ο προσηλυτισμός απαγορεύεται.

Μέσω της επιβληθείσας καθολικής απαγόρευσης κυκλοφορίας, θίγονται και άλλα συνταγματικά κατοχυρωμένα δικαιώματα (π.χ. η συνδικαλιστική ελευθερία, και η ελευθερία της συνάθροισης, η ελευθερία άσκησης της θρησκευτικής λατρείας), των οποίων η άσκηση προϋποθέτει ελεύθερη κυκλοφορία των πολιτών.

Επιπλέον η δήλωση του σκοπού και του τόπου μετακίνησης παραβιάζει και τα προσωπικά δεδομένα των πολιτών.

Όμως, η επίκληση ενός συνταγματικού δικαιώματος δεν αρκεί για να θίξει τον πυρήνα ενός άλλου. Άλλωστε, η ερμηνευτική δήλωση κάτωθεν του άρθρου 5 του Συντάγματος εξαιρεί από την απαγόρευση ατομικών διοικητικών μέτρων της παραγράφου 4 την

«λήψη μέτρων που επιβάλλονται για την προστασία της δημόσιας υγείας ή της υγείας ασθενών, όπως νόμος ορίζει (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4)»

Η λήψη τέτοιων μέτρων συνίσταται, σύμφωνα με τον διαπρεπή πανεπιστημιακό δάσκαλο **Πρόδρομο Δαγτόγλου** (βλ. Ατομικά δικαιώματα, έκδ. δ' 2012, σελ. 293),

«σε περιορισμούς στην ελευθερία κίνησης προσώπων, για τα οποία υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι πάσχουν από λοιμώδη ή μεταδοτική ασθένεια.»

Συνεπώς, δεν είναι δυνατόν να υπαχθεί στην περίπτωση αυτή **ο γενικός περιορισμός της κυκλοφορίας, καθόσον δεν συνιστά ατομικό διοικητικό μέτρο.** Ο γενικός περιορισμός αφορά την ελευθερία κίνησης της παρ. 3, για την οποία ο Π. Δαγτόγλου γράφει κατηγορηματικά, ότι (ό.π., σελ. 296)

«από την ίδια την έννοια της ελευθερίας προκύπτει ότι η άσκησή της δεν εξαρτάται από κρατική άδεια».

Το αυτό ισχύει και για την κίνηση ή εγκατάσταση προσώπου εντός της Χώρας, έτσι ώστε να καθίσταται αντισυνταγματική και η επιβολή υποχρέωσης δηλώσεως (αναγγελίας, γνωστοποιήσεως) κάθε κινήσεως, διότι, τοιουτοτρόπως, οδηγεί πρακτικά σε συρρίκνωση και εξασθένηση του δικαιώματος σε τέτοιο βαθμό, ώστε να θίγει τον ίδιο τον πυρήνα μιας ελευθερίας, που το Σύνταγμα διακηρύσσει ως «απαραβίαστη».

Εξίσου κατηγορηματικός και ο αείμνηστος Αριστόβουλος Μάνεσης (1922-2000), κορυφαίος Έλληνας συνταγματολόγος της μεταπολεμικής περιόδου, αναφέρει ότι (βλ. Ατομικές ελευθερίες, έκδ. δ' 1982, σελ. 134).

«η εν γένει διακίνηση και κυκλοφορία στο εσωτερικό της χώρας μπορεί να ρυθμισθεί ή και περιορισθεί με νόμο ή βάσει νόμου. Βασικά όμως είναι ελεύθερη: δεν υπόκειται σε απαγορεύσεις ούτε εξαρτάται από σχετική άδεια ούτε απαιτείται, έστω, υποβολή σχετικής δήλωσης (γνωστοποίησης) προς τις αρχές εκ μέρους πολιτών [...] τέτοιοι έντονοι και εκτεταμένοι περιορισμοί αναιρούν την ουσία του συγκεκριμένου ατομικού δικαιώματος και αντιβαίνουν προς το άρθρο 5 παρ. 3 του Συντάγματος»

Αντίστοιχη είναι και η άποψη του Καθηγητή Κων/νου Χρυσόγονου, που προσδιορίζει τα ατομικά διοικητικά μέτρα ως έκδοση ατομικών πράξεων περιοριστικών της ελευθερίας κίνησης και υπογραμμίζει, ότι (βλ. Ατομικά και κοινωνικά δικαιώματα, έκδ. γ' 2006, σελ. 218)

«ο νομοθέτης οφείλει να ορίσει ο ίδιος κατά τρόπο γενικό αλλά ορισμένο, σαφή και αντικειμενικό τις προϋποθέσεις, έτσι ώστε η έκδοση των οικείων ατομικών πράξεων επιβολής του περιοριστικού μέτρου να γίνεται από το διοικητικό όργανο κατά δέσμια αρμοδιότητα και μετά από πλήρη διαπίστωση της συνδρομής τους».

Δηλαδή τα ατομικά διοικητικά μέτρα δεν δύνανται να εξισωθούν με έναν γενικό και καθολικό περιορισμό, που αφορά όλους τους πολίτες σε όλη την επικράτεια.

Οι ανωτέρω τοποθετήσεις κορυφαίων, κατά τεκμήριο, συνταγματολόγων έχουν το πλεονέκτημα, ότι δεν είναι δυνατόν να χαρακτηρισθούν ως «ύποπτες» για φιλοκυβερνητική ή αντικυβερνητική μεροληψία, αφού διατυπώθηκαν σε ανύποπτο χρόνο.

Περαιτέρω (και τούτο είναι εξαιρετικά επικίνδυνο), **ο γενικός περιορισμός της κυκλοφορίας αναστέλλει πρακτικά και άλλα συνταγματικά δικαιώματα.** Για παράδειγμα : στις επιχειρήσεις, που εξακολουθούν να λειτουργούν, θα μπορέσει να εισέλθει ένας συνδικαλιστής, που θα τον καλέσει εργαζόμενος για να καταγγείλει παραβίαση των υγειονομικών μέτρων ή οιαδήποτε άλλη εργοδοτική αυθαιρεσία ; Πώς θα μετακινηθεί μέχρι εκεί, εφόσον δεν προβλέπεται αντίστοιχη δυνατότητα κατ' εξαίρεση μετακίνησης ;

Επίσης, έχει διατυπωθεί η άποψη, ότι **κρίσιμο στοιχείο στην προκειμένη περίπτωση της απαγόρευσης κυκλοφορίας είναι ο έλεγχός της, σύμφωνα με την αρχή της αναλογικότητας.** Ωστόσο, είναι προφανές ότι δεν υφίσταται οιαδήποτε εφαρμογή της άνω συνταγματικής αρχής, αφού η απαγόρευση είναι καθολική και παραβλέπει σημαντικές περιπτώσεις ανάγκης ελεύθερης κυκλοφορίας των πολιτών, οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στις περιπτώσεις των σχετικών Πράξεων Νομοθετικού Περιεχομένου, που έχουν εκδοθεί για το εν λόγω ζήτημα.

Όπως, λοιπόν, προανέφερα, οι μόνες περιπτώσεις, που μπορεί να ανασταλεί η ισχύς του άρθρου 5§4 του Συντάγματος είναι οι περιπτώσεις πολέμου, επιστράτευσης εξαιτίας εξωτερικών κινδύνων ή άμεσης απειλής της εθνικής ασφάλειας, καθώς και εκδήλωσης ενόπλου κινήματος για την ανατροπή του δημοκρατικού πολιτεύματος (βλ. άρθ. 48§1 Συντ.):

«Σε περίπτωση πολέμου, επιστράτευσης εξαιτίας εξωτερικών κινδύνων ή άμεσης απειλής της εθνικής ασφάλειας, καθώς και αν εκδηλωθεί ένοπλο κίνημα για την ανατροπή του δημοκρατικού πολιτεύματος, η Βουλή, με απόφασή της, που λαμβάνεται ύστερα από πρόταση της Κυβέρνησης, θέτει σε εφαρμογή, σε ολόκληρη την Επικράτεια ή σε τμήμα της, το νόμο για την κατάσταση πολιορκίας, συνιστά εξαιρετικά δικαστήρια και αναστέλλει την ισχύ του συνόλου ή μέρους των διατάξεων των άρθρων 5 παράγραφος 4, 6, 8, 9, 11, 12 παράγραφοι 1 έως 4, 14, 19, 22 παράγραφος 3, 23, 96 παράγραφος 4 και 97. Ο Πρόεδρος της Δημοκρατίας δημοσιεύει την απόφαση της Βουλής»).

Ομοίως, και η ερμηνευτική δήλωση του άρθρου 5§4 του Συντάγματος αναφέρει ρητά, ότι :

«Στην απαγόρευση της παραγράφου 4 δεν περιλαμβάνεται η απαγόρευση της εξόδου με πράξη του εισαγγελέα, εξαιτίας ποινικής δίωξης, ούτε η λήψη μέτρων που επιβάλλονται για την προστασία της δημόσιας υγείας ή της υγείας ασθενών, όπως νόμος ορίζει».

Συνεπώς, ο οποιοσδήποτε περιορισμός θα πρέπει να αφορά σε συγκεκριμένα πρόσωπα, δηλαδή να αναφέρεται **«σε οποιονδήποτε Έλληνα» αποτελεί κίνδυνο για την δημόσια υγεία, και όχι στους Έλληνες συνολικά.** Και τούτο, για να εφαρμοσθεί, όπως και στην περίπτωση της απόφασης ποινικού δικαστηρίου και δη ως παρεπόμενη ποινή, προϋποτίθεται η ύπαρξη τόσο σχετικού νόμου, που να το ορίζει ρητά, όσο και η κατά περίπτωση δικαστική απόφαση.

Μόλις απαιτείται να σημειωθεί, ότι η ίδια η κυβέρνηση, κατά καταφανή παραβίαση του θεμελιώδους δικαιώματος της ισότητας των πολιτών, είχε θέσει κάτω από ευνοϊκότερο και πιο ευέλικτο πλαίσιο μετακίνησης τους αλλοδαπούς, που έχουν εισέλθει στην Ελλάδα παράνομα από χώρες που αποτελούν εστίες μολύνσεων, δίχως τον προηγούμενο αναγκαίο και αυστηρό υγειονομικό έλεγχο, σε σχέση με τους Έλληνες πολίτες, στους οποίους δεν επιτρέπεται να μεταβαίνουν στο ίδιο ή σε πλησίον αστικό κέντρο καθημερινά (και από ώρα 7.00' π.μ. έως ώρα 7.00' μ.μ.) για την κάλυψη βασικών αναγκών τους (**βλ. άρθρο μόνο παρ. 2 της υπ' αριθ. Δ1α/Γ.Π. οικ.: 20030/22.3.2020 – ΦΕΚ Β' 985/22.3.2020**) – ως εξής :

«Καθημερινά και από ώρα 7:00 έως και ώρα 19:00 δίνεται η δυνατότητα σε εκπροσώπους οικογενειών ή ομάδων των διαμενόντων στα ΚΥΤ να μεταβαίνουν για την κάλυψη των αναγκών τους στα πλησιέστερα αστικά κέντρα».

Χ. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 25 - Αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου, προστασία θεμελιωδών δικαιωμάτων.

1. Τα δικαιώματα του ανθρώπου ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου και η αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου τελούν υπό την εγγύηση του Κράτους. Όλα τα κρατικά όργανα υποχρεούνται να διασφαλίζουν την ανεμπόδιστη και αποτελεσματική άσκησή τους. Τα δικαιώματα αυτά ισχύουν και στις σχέσεις μεταξύ ιδιωτών στις οποίες προσιδιάζουν. Οι κάθε είδους περιορισμοί που μπορούν κατά το Σύνταγμα να επιβληθούν στα δικαιώματα αυτά πρέπει να προβλέπονται είτε απευθείας από το Σύνταγμα είτε από το νόμο, εφόσον υπάρχει επιφύλαξη υπέρ αυτού και να σέβονται την αρχή της αναλογικότητας.

Τα μέτρα παραβιάζουν κατάφορα την ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΚΟΤΗΤΑΣ όχι μόνο σε βάρος των συνταγματικά αλλά και διεθνώς κατοχυρωμένων ανθρωπίνων δικαιωμάτων στην ελευθερία και στην ελεύθερη μετακίνηση, αλλά έχουν στην πράξη αποδειχτεί ΑΝΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ.

Δηλαδή με έμμεσο, αλλά σαφές, αποτέλεσμα η κυβέρνηση (κατά σφετερισμό της ιδιότητάς της), όπως και όποιο κρατικό όργανο εφαρμόζει αντισυνταγματικές διατάξεις και στερεί ή περιορίζει θεμελιώδη και διεθνώς κατοχυρωμένα ανθρωπίνια δικαιώματα (όπως της ισότητας και της ελεύθερης μετακίνησης) να πληροί την ειδική υπόσταση του αδικήματος της εσχάτης προδοσίας, όπως προβλέπεται (άρθ. 134 Π.Κ.) και τιμωρείται από τον νόμο, **διά της διαρκούς και με καθολικό χαρακτήρα παραβίασης του Συντάγματος.**

XI. Σύμφωνα με την ΕΚΘΕΣΗ σχετικά με την εξάλειψη των βασανιστηρίων στον κόσμο (Ευρωκοινοβούλιο 2013/2169 (INI))

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014IP0206&from=EN>

4. επισημαίνει ότι, σύμφωνα με την CAT, ο όρος 'βασανιστήρια' σημαίνει οιαδήποτε πράξη με την οποία «προκαλείται σκοπίμως σε ένα πρόσωπο σοβαρός πόνος ή ταλαιπωρία, σωματική ή ψυχική, από δημόσιο λειτουργό ή άλλο πρόσωπο που ενεργεί με επίσημη ιδιότητα ή με την υποκίνηση ή τη συναίνεση ή με την αποδοχή του». Θεωρεί ωστόσο ότι καταστάσεις κατά τις οποίες πράξεις βασανισμού και άλλη σκληρή, απάνθρωπη και ταπεινωτική μεταχείριση ή τιμωρία διαπράττονται με τη συμμετοχή φορέων εκτός κρατικών ή δημοσίων υπαλλήλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται μέσω μέτρων πολιτικής που ευνοούν την πρόληψη, τη λογοδοσία και την αποκατάσταση

και

XII. Σύμφωνα με τη Σύμβαση κατά των Βασανιστηρίων και άλλων τρόπων σκληρής, απάνθρωπης ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας (Παράρτημα στην απόφαση 39/46 της Γενικής Συνέλευσης των Ηνωμένων Εθνών)

(Υπερσυνταγματική

<https://www.asylumlawdatabase.eu/sites/www.asylumlawdatabase.eu/files/aldfiles/%CE%A3%CF%8D%CE%BCE%CE%B2%CE%B1%CF%83%CE%B7%20%CE%97%CE%95%20%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%AC%20%CF%84%CF%89%CE%BD%20%CE%92%CE%B1%CF%83%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%81%CE%AF%CF%89%CE%BD%20%CE%BA%CE%B1%CE%B9%20%CE%AC%CE%BB%>

CE%BB%CF%89%CE%BD%20%CF%84%CF%81%CF%8C%CF%80%CF%89%CE%BD%20%CF%83%CE%BA%CE%BB%CE%B7%CF%81%CE%AE%CF%82%2C%20%CE%B1%CF%80%CE%AC%CE%BD%CE%B8%CF%81%CF%89%CF%80%CE%B7%CF%82%20%CE%AE%20%CF%84%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%B9%CE%BD%CF%89%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CF%82.pdf)

Άρθρο 2.

1. Κάθε Κράτος Μέρος λαμβάνει αποτελεσματικά νομοθετικά, διοικητικά, δικαστικά ή άλλα μέτρα για να προλαμβάνει πράξεις βασανιστηρίων σε κάθε εδαφική περιοχή που υπάγεται στη δικαιοδοσία του.
2. Καμία απολύτως εξαιρετική περίπτωση, είτε αποτελεί κατάσταση πολέμου ή απειλή πολέμου, εσωτερική πολιτική αστάθεια ή κάθε άλλη κατάσταση ανάγκης, δεν μπορεί να προβληθεί ως δικαιολογία για βασανιστήρια.
3. Εντολή προϊσταμένου ή δημόσιας αρχής δεν μπορεί να προβληθεί ως δικαιολογία για βασανιστήρια.

Άρθρο 4.

1. Κάθε Κράτος Μέρος μεριμνά, ώστε όλες οι πράξεις βασανιστηρίων να αποτελούν εγκλήματα σύμφωνα με το ποινικό του δίκαιο. Το ίδιο ισχύει για την απόπειρα διάπραξης βασανιστηρίων ή για κάθε πράξη οποιουδήποτε προσώπου που συνιστά συνέργεια ή συμμετοχή σε βασανιστήρια.
2. Κάθε Κράτος Μέρος προβλέπει για τα εγκλήματα αυτά κατάλληλες ποινές, για τον καθορισμό των οποίων λαμβάνεται υπόψη ο σοβαρός χαρακτήρας αυτών των εγκλημάτων.

ΚΑΜΙΑ δικαιολογία (κατάσταση ανάγκης, εξαιρετική περίπτωση,...) δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβληθεί οποιαδήποτε πράξη που προκαλεί σοβαρό πόνο ή ταλαιπωρία, σωματική ή ΨΥΧΙΚΗ που χαρακτηρίζεται από το εθνικό και διεθνές δίκαιο ως βασανιστήριο.

Η ψυχολογική βία που ασκείται με τα αντισυνταγματικά μέτρα προκαλούν τέτοια ψυχολογική δυσφορία και πόνο που οδηγούν χιλιάδες ανθρώπων στην αυτοκτονία και πολλούς περισσότερους στην κατάθλιψη και στα ψυχικά νοσήματα.

XIII. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 7: (Καμιά ποινή χωρίς νόμο, απαγόρευση βασανιστηρίων).

1. Έγκλημα δεν υπάρχει ούτε ποινή επιβάλλεται χωρίς νόμο (που συμφωνεί με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4) που να ισχύει πριν από την τέλεση της πράξης και να ορίζει τα στοιχεία της. Ποτέ δεν επιβάλλεται ποινή βαρύτερη από εκείνη που προβλεπόταν κατά την τέλεση της πράξης.
2. Τα βασανιστήρια, οποιαδήποτε σωματική κάκωση, βλάβη υγείας, ή άσκηση ψυχολογικής βίας, καθώς και κάθε άλλη προσβολή της ανθρωπίνης αξιοπρέπειας απαγορεύονται και τιμωρούνται, όπως νόμος ορίζει.

και

XIV. Σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα

(Νόμος 4619/2019 - ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019)

Άρθρο 137Α – Βασανιστήρια.

1. Υπάλληλος ή στρατιωτικός, στα καθήκοντα του οποίου ανάγεται η δίωξη, η ανάκριση ή η εξέταση αξιόποινων πράξεων ή πειθαρχικών παραπτώματων ή η εκτέλεση ποινών ή η φύλαξη ή η επιμέλεια κρατουμένων, τιμωρείται με κάθειρξη έως δέκα έτη, εάν υποβάλλει σε βασανιστήρια κατά την εκτέλεση αυτών των καθηκόντων πρόσωπο που βρίσκεται στην εξουσία του με σκοπό: α) να αποσπάσει από αυτό ή από τρίτο πρόσωπο ομολογία, κατάθεση, πληροφορία ή δήλωση ιδίως αποκήρυξης ή αποδοχής πολιτικής ή άλλης ιδεολογίας, β) να το τιμωρήσει ή γ) να

εκφοβίσει αυτό ή τρίτα πρόσωπα. Με την ίδια ποινή τιμωρείται υπάλληλος ή στρατιωτικός, που με εντολή των προϊσταμένων του ή αυτοβούλως σφετερίζεται τέτοια καθήκοντα και τελεί τις πράξεις του προηγούμενου εδαφίου.

Από τη στιγμή που η επιβολή γενικού περιορισμού της ελευθερίας αποτελεί βασανιστήριο και εγκληματική πράξη αφού επιβάλλεται δια του εκβιασμού, της τρομοκράτησης και της βίας και οδηγεί χιλιάδες στην αυτοκτονία και ακόμα περισσότερους στην κατάθλιψη και τις λοιπές ψυχικές ασθένειες και συνεπώς ΔΕΝ είναι ΟΥΤΕ συζητήσιμη, ΟΥΤΕ διαπραγματεύσιμη, ΟΥΤΕ υφίσταται θέμα εξαιρέσεων, ΟΠΟΙΟΣΔΗΠΟΤΕ προσπαθεί να την επιβάλει καταστρατηγεί το σκληρό πυρήνα του Συντάγματος και άρα κατά το άρθρο 134 Π.Κ. διαπράττει το αδίκημα της Εσχάτης Προδοσίας.

XV. Σύμφωνα με τον Κώδικα Δεοντολογίας του Αστυνομικού

(Π.Δ. 254/2004 - ΦΕΚ 254 Α / 03-12-2004)

Άρθρο 1. Γενικές υποχρεώσεις.

Ο αστυνομικός :

α. Υπηρετεί τον Ελληνικό Λαό και εκτελεί τα καθήκοντά του, όπως ορίζουν το Σύνταγμα και οι νόμοι. (που πρέπει να συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4)

β. Υποχρεούται να σέβεται την αξία του ανθρώπου και να μεριμνά για την προστασία των δικαιωμάτων του ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου.

γ. Ενεργεί πάντοτε με σκοπό την εξασφάλιση της δημόσιας τάξης και ασφάλειας, την εξυπηρέτηση του δημόσιου συμφέροντος και τη διαφύλαξη των νομίμων συμφερόντων των πολιτών.

Άρθρο 2. Συμπεριφορά κατά την αστυνομική δράση.

Ο αστυνομικός :

β. Εφαρμόζει το νόμο με κοινωνική ευαισθησία και ουδέποτε υπερβαίνει τα επιτρεπόμενα όρια της διακριτικής ευχέρειας που του παρέχεται. Όταν επεμβαίνει υποχρεούται να δηλώνει την ιδιότητα, την ταυτότητα και την Υπηρεσία του.

γ. Εκτελεί τα καθήκοντά του με αμεροληψία, αντικειμενικότητα, διαφάνεια, σύνεση, αυτοκυριαρχία, σταθερότητα, αποφασιστικότητα και αξιοπρέπεια, προστατεύοντας, χωρίς διάκριση, όλους τους πολίτες από παράνομες σε βάρος τους πράξεις.

δ. Σέβεται το δικαίωμα στη ζωή και την προσωπική ασφάλεια κάθε ατόμου. Δεν επιφέρει, δεν προκαλεί και δεν ανέχεται πράξεις βασανιστηρίων ή απάνθρωπης ή εξευτελιστικής μεταχείρισης ή τιμωρίας και αναφέρει αρμοδίως κάθε παραβίαση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

στ. Ενεργεί για τη διατήρηση και την αποκατάσταση της δημόσιας τάξης και ασφάλειας, με σκοπό τη διασφάλιση του σεβασμού των δικαιωμάτων όλων των πολιτών και την απρόσκοπτη κοινωνική διαβίωση, την πρόληψη και καταστολή του εγκλήματος και την προστασία του δημοκρατικού πολιτεύματος, αποφεύγοντας συμπεριφορές που μπορεί να προκαλέσουν σύγκρουση και επιβάλλει μόνον τους κατά περίπτωση αναγκαίους και προβλεπόμενους από το νόμο περιορισμούς δικαιωμάτων.

Άρθρο 3. Συμπεριφορά κατά τη σύλληψη και κράτηση πολιτών.

Ο αστυνομικός :

θ. Αποτρέπει και καταγγέλλει άμεσα, κάθε πράξη που συνιστά βασανιστήριο ή άλλη μορφή απάνθρωπης, σκληρής ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας, οποιαδήποτε μορφή βίας ή απειλή βίας, καθώς και κάθε δυσμενή ή διακριτική μεταχείριση σε βάρος κρατουμένου.

Ο αστυνομικός έπρεπε να φροντίσει για την προστασία των δικαιωμάτων του πολίτη και των νομίμων συμφερόντων ως ατόμου και πάνω από το κοινωνικό σύνολο (άρθρο 2 της Συνθήκη του Οβιέδο), όπως

αυτά περιγράφονται στο Σύνταγμα και στους νόμους που αποτελούν εφαρμογή των Διεθνών Συνθηκών, δηλαδή έχουν υπερσυνταγματική ισχύ, και να εμποδίσει οποιαδήποτε προσπάθεια εξευτελιστικής μεταχείρισής του και βασανισμού του απειλώντας τον με παράνομες και αντισυνταγματικές ποινές.

XVI. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 2 - Πρωταρχικές υποχρεώσεις της πολιτείας.

1. Ο σεβασμός και η προστασία της αξίας του ανθρώπου αποτελούν την πρωταρχική υποχρέωση της Πολιτείας.

και

XVII. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 25 - Αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου, προστασία θεμελιωδών δικαιωμάτων.

1. Τα δικαιώματα του ανθρώπου ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου και η αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου τελούν υπό την εγγύηση του Κράτους. Όλα τα κρατικά όργανα υποχρεούνται να διασφαλίζουν την ανεμπόδιστη και αποτελεσματική άσκησή τους. Τα δικαιώματα αυτά ισχύουν και στις σχέσεις μεταξύ ιδιωτών στις οποίες προσιδιάζουν. Οι κάθε είδους περιορισμοί που μπορούν κατά το Σύνταγμα να επιβληθούν στα δικαιώματα αυτά πρέπει να προβλέπονται είτε απευθείας από το Σύνταγμα είτε από το νόμο νόμους (που συμφωνούν με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), εφόσον υπάρχει επιφύλαξη υπέρ αυτού και να σέβονται την αρχή της αναλογικότητας.

και

XVIII. Σύμφωνα με τον Κώδικα Δεοντολογίας του Αστυνομικού

(Π.Δ. 254/2004 - ΦΕΚ 254 Α / 03-12-2004)

Άρθρο 6. Ο αστυνομικός ως δημόσιος λειτουργός.

Ο αστυνομικός :

δ. Εκτελεί τις διαταγές των ανωτέρων του και ευθύνεται για τη μη εκτέλεση ή την πλημμελή εκτέλεσή τους. **Είναι προσωπικά υπεύθυνος για τις πράξεις ή παραλείψεις του και η εκτέλεση προδήλως παράνομων ή αντισυνταγματικών διαταγών δεν τον απαλλάσσει των ευθυνών του.**

και

XIX. Σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα

(Νόμος 4619/2019 - ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019)

Άρθρο 14 - Έννοια της αξιόποινης πράξης.

1. Έγκλημα είναι πράξη άδικη και καταλογιστεί **σε εκείνον που την τέλεσε**, η οποία τιμωρείται από τον νόμο.
2. Στις διατάξεις των ποινικών νόμων ο όρος «πράξη» περιλαμβάνει και τις παραλείψεις.

Άρθρο 15 - Έγκλημα που τελείται με παράλειψη.

1. Όπου ο νόμος για την ύπαρξη αξιόποινης πράξης απαιτεί να έχει επέλθει ορισμένο αποτέλεσμα, η μη αποτροπή του τιμωρείται όπως η πρόκλησή του με ενέργεια, αν ο υπαίτιος της παράλειψης είχε ιδιαίτερη νομική υποχρέωση να προβεί σε ενέργεια για την αποτροπή του αποτελέσματος. Η ιδιαίτερη νομική υποχρέωση πηγάζει από νόμο, σύμβαση ή προηγούμενη επικίνδυνη ενέργεια του υπαιτίου.

και

XX. Σύμφωνα με το Προεδρικό Διάταγμα 120/2008

(Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού - ΦΕΚ 182 Α / 02-09-2008)

Άρθρο: 2 - Γενικά περί πειθαρχίας.

1. Με τον όρο πειθαρχία νοείται :

α) Η πιστή συμμόρφωση των αστυνομικών προς το Σύνταγμα και τους νόμους (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4)

ε) Η ευγενής συμπεριφορά των αστυνομικών προς τους πολίτες, καθώς και ο σεβασμός και η προστασία των δικαιωμάτων αυτών, που προβλέπονται από το Σύνταγμα και τους νόμους (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4)

4. Ο ανώτερος είναι υπεύθυνος για τις συνέπειες της διαταγής του ο δε κατώτερος υποχρεούται να εκτελεί με ακρίβεια τη διαταγή που έλαβε και είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση της και για τις συνέπειες της μη εκτέλεσής της. Ο κατώτερος δικαιούται να τύχει ακρόασης και να υποβάλει τα παράπονά του, αφού εκτελέσει τη διαταγή. Ο κατώτερος αν λάβει διαταγή την οποία θεωρεί παράνομη, οφείλει πριν την εκτελέσει ν' αναφέρει εγγράφως την αντίθετη γνώμη του και να την εκτελέσει χωρίς υπαίτια καθυστέρηση. Η εκτέλεσή της όμως δεν καθιστά νόμιμη τη διαταγή αυτή.

6. Ο αστυνομικός είναι προσωπικά υπεύθυνος για τις πράξεις και παραλείψεις του.

Άρθρο: 4 - Έννοια πειθαρχικού παραπτώματος.

1. Πειθαρχικό παράπτωμα αποτελεί κάθε υπαίτια και καταλογιστή παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος με πράξη (ενέργεια ή παράλειψη).

2. Το υπηρεσιακό καθήκον προσδιορίζεται από τις υποχρεώσεις που επιβάλλονται στον αστυνομικό από τις **διατάξεις του Συντάγματος**, των νόμων (που συμφωνούν με το Σύνταγμα όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4), των κανονισμών του Σώματος, των διαταγών της Υπηρεσίας καθώς και από τη συμπεριφορά, που πρέπει να τηρεί ο αστυνομικός εντός και εκτός υπηρεσίας λόγω της ιδιότητάς του.

Ο αστυνομικός, ως όργανο του κράτους είναι υποχρεωμένος να διασφαλίζει την ανεμπόδιση και αποτελεσματική άσκηση των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων του Ανθρώπου σεβόμενος και προστατεύοντας την αξία του ατόμου και είναι προσωπικά υπεύθυνος όταν επιβάλλει αντισυνταγματικά βασανιστήρια με ταπεινωτική μεταχείριση και εκφοβισμό. Η δικαιολογία «Εκτελούσα Εντολές» δηλαδή η εκτέλεση προδήλως παράνομων ή αντισυνταγματικών διαταγών δεν τον απαλλάσσει των ευθυνών του (άρθρο 6 Κώδικας Δεοντολογίας Αστυνομικού), όπως δεν απάλλαξε και τους Ναζί στη δίκη της Νυρεμβέργης. Επίσης και οποιοδήποτε άλλο όργανο βρίσκεται πλησίον του παραβάτη αστυνομικού είναι συνεργός, διότι ΔΕΝ απέτρεψε την εγκληματική ενέργεια βασανισμού και τρομοκράτησης και καταστρατήγησης των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων ως οφείλε σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα, τον Κώδικα Δεοντολογίας Αστυνομικού και το Πειθαρχικό Δίκαιο του Αστυνομικού

XXI. Σύμφωνα με τον Κώδικα Κατάστασης Δημοσίων Πολιτικών Διοικητικών Υπαλλήλων και Υπαλλήλων ΝΠΔΔ

(Νόμος 3528/2007 – ΦΕΚ 26 Α / 09-02-2007)

Άρθρο 25 Νομιμότητα υπηρεσιακών ενεργειών.

1. Ο υπάλληλος είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση των καθηκόντων του και τη νομιμότητα των υπηρεσιακών του ενεργειών.

2. Ο υπάλληλος οφείλει να υπακούει στις διαταγές των προϊσταμένων του. Όταν όμως εκτελεί διαταγή, την οποία θεωρεί παράνομη, οφείλει, πριν την εκτέλεση, να αναφέρει εγγράφως την αντίθετη γνώμη του και να εκτελέσει τη

διαταγή χωρίς υπαίτια καθυστέρηση. Η διαταγή δεν προσκτάται νομιμότητα εκ του ότι ο υπάλληλος οφείλει να υπακούσει σε αυτήν.

3. Αν η διαταγή είναι προδήλως αντισυνταγματική ή παράνομη, ο υπάλληλος οφείλει να μην την εκτελέσει και να το αναφέρει χωρίς αναβολή...

Ο αστυνομικός, ως όργανο του κράτους είναι υποχρεωμένος να εκτελεί όλες τις εντολές ΕΚΤΟΣ από τις προδήλως αντισυνταγματικές όπως π.χ. στην ακραία περίπτωση να λούσει κάποιον με βενζίνη και να τον κάψει.

XXII. Σύμφωνα με το Προεδρικό Διάταγμα 120/2008

(Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού - ΦΕΚ 182 Α / 02-09-2008)

Άρθρο: 10 - Παραπτώματα που επισύρουν ποινή Απόταξης.

1. Τα πειθαρχικά παραπτώματα, που επισύρουν την ποινή απόταξης, είναι τα κατωτέρω περιοριστικώς αναφερόμενα:

α) Πράξεις που υποδηλώνουν έλλειψη πίστης, σεβασμού και αφοσίωσης στο Σύνταγμα και στο Δημοκρατικό Πολίτευμα της Χώρας.

β) Πράξεις που υπονομεύουν άμεσα ή έμμεσα την έννομη τάξη.

γ) Πράξεις που συνιστούν βασανιστήρια και άλλες προσβολές της ανθρώπινης αξιοπρέπειας κατά την έννοια του άρθρου 137 Α του Π.Κ.

η) Η τέλεση ή η απόπειρα τέλεσης εγκλημάτων σε βαθμό κακουργήματος και η τέλεση ή απόπειρα τέλεσης των εγκλημάτων,

- ψευδορκίας (**Άρθρο 224 Π.Κ.**),
- ψευδούς καταμήνυσης (**Άρθρο 229 Π.Κ.**),
- υπόθαλψης εγκληματία (**Άρθρο 231 Π.Κ.**),
- κατάχρησης εξουσίας (**Άρθρο 239 Π.Κ.**),
- παράβασης καθήκοντος (**Άρθρο 259 Π.Κ.**),
- παράλειψης λύτρωσης από κίνδυνο ζωής (**Άρθρο 307 Π.Κ.**),
- παράνομης βίας (**Άρθρο 330 Π. Κ.**),
- συκοφαντικής δυσφήμισης (**Άρθρο 363 Π.Κ.**),
- εκβίασης (**Άρθρο 385 Π. Κ.**),
- απάτης (**Άρθρο 386 Π.Κ.**),

ιβ) Η χαρακτηριστικά αναξιοπρεπής ή ανάξια για αστυνομικό συμπεριφορά εντός ή εκτός υπηρεσίας ή συμπεριφορά που μαρτυρεί διαφθορά χαρακτήρα.

ιγ) Η βαρεία παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος από πρόθεση.

Ο αστυνομικός με την επιβολή προστίμου για μη χρήση μάσκας πέφτει και σε σωρεία άλλων παραβάσεων που οδηγούν σε απόταξή του σύμφωνα με το Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού.

XXIII. Σύμφωνα με το Καταστατικό της Ρώμης του Διεθνούς Ποινικού Δικαστηρίου

(Υπερσυνταγματικός νόμος 3003/2002 - ΦΕΚ 75 Α / 08-04-2002)**Άρθρο 7.- Εγκλήματα κατά της ανθρωπότητας.**

1. Για τους σκοπούς του παρόντος Καταστατικού, «έγκλημα κατά της ανθρωπότητας» σημαίνει οποιαδήποτε από τις ακόλουθες πράξεις όταν διαπράττεται ως μέρος ευρείας και συστηματικής επίθεσης που κατευθύνεται κατά οποιουδήποτε αμάχου πληθυσμού, εν γνώσει της επίθεσης:

β) Εξόντωση.

ε) Φυλάκιση ή άλλη σοβαρή στέρηση της σωματικής ελευθερίας κατά παραβίαση βασικών κανόνων του διεθνούς δικαίου .

στ) Βασανιστήρια.

η) Δίωξη κατά οποιασδήποτε αναγνωρίσιμης ομάδας ή κοινότητας για λόγους πολιτικούς, φυλετικούς, εθνικούς, εθνοτικούς, πολιτιστικούς, θρησκευτικούς ή λόγους φύλου, όπως αυτό ορίζεται στην παράγραφο 3, ή άλλους λόγους που αναγνωρίζονται παγκοσμίως ως ανεπίτρεπτοι κατά το διεθνές δίκαιο σε σχέση με οποιαδήποτε πράξη που αναφέρεται στην παρούσα παράγραφο ή οποιοδήποτε έγκλημα εντός της δικαιοδοσίας του Δικαστηρίου.

κ) Άλλες απάνθρωπες πράξεις παρόμοιου χαρακτήρα οι οποίες με πρόθεση προκαλούν μεγάλο πόνο ή βαρεία σωματική βλάβη ή βαρεία βλάβη της διανοητικής ή σωματικής υγείας.

2. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1:

(β) Η «εξόντωση» περιλαμβάνει την με πρόθεση επιβολή συνθηκών ζωής, μεταξύ άλλων στέρηση πρόσβασης σε τροφή και φάρμακα, υπολογισμένων να επιφέρουν την καταστροφή μέρους του πληθυσμού.

(ε) «Βασανιστήρια» σημαίνει την με πρόθεση πρόκληση έντονου πόνου ή δοκιμασίας, σωματικών ή ψυχικών επί προσώπου που τελεί υπό την κράτηση ή υπό τον έλεγχο του κατηγορουμένου. Τα βασανιστήρια δεν περιλαμβάνουν πόνο ή δοκιμασία που προκύπτει μόνον ή είναι σύμφυτος ή είναι δυνατόν να προκύψει από την επιβολή νόμιμων κυρώσεων.

(ζ) «Δίωξη» σημαίνει την με πρόθεση και βαρείας μορφής στέρηση θεμελιωδών δικαιωμάτων σε αντίθεση προς το διεθνές δίκαιο εξ αιτίας της ταυτότητας της ομάδας ή κοινότητας.

Η συστηματική επιβολή ή απειλή επιβολής βασανιστηρίων όπως η επιβολή ιατρικών πράξεων χωρίς συναίνεση (χρήση μάσκας), σωματικών ή ψυχικών (δυσφορία, ταπείνωση, κατάθλιψη, αυτοκτονία,...), αλλαγής τρόπου ζωής, στέρησης της ελευθερίας, δίωξης των διαφωνούντων, και γενικά συστηματικός βασανισμός του αμάχου πληθυσμού, παραβίαση των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων και συστηματική απειλή και δίωξη όσων έχουν αντίθετη άποψη, αποτελούν εγκλήματα κατά της ανθρωπότητας .

XXIV. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 87: (Ανεξαρτησία των δικαστών).

2. Οι δικαστές κατά την άσκηση των καθηκόντων τους υπόκεινται μόνο στο Σύνταγμα και στους νόμους (που συμφωνούν με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2 και 93Σ §4) και σε καμία περίπτωση δεν υποχρεούνται να συμμορφώνονται με διατάξεις που έχουν τεθεί κατά κατάλυση του Συντάγματος.

Άρθρο 93: (Διακρίσεις των Δικαστηρίων).

4. Τα δικαστήρια υποχρεούνται να μην εφαρμόζουν νόμο που το περιεχόμενό του είναι αντίθετο προς το Σύνταγμα.

ΟΛΕΣ οι ΚΥΑ, οι διατάξεις, οι αποφάσεις και οι νόμοι που έχουν τεθεί μετά το 2010 που παραχωρήθηκε η Εθνική Κυριαρχία με το 1ο Μνημόνιο και μετά το 2015 που τέθηκε η χώρα υπό ξένη κατοχή με το 3ο

Μνημόνιο είναι ΑΝΤΙΣΥΝΤΑΓΜΑΤΙΚΕΣ. Όποιο όργανο ή δημόσιος υπάλληλος τις εφαρμόζει και δεν αντιστέκεται με ΚΑΘΕ ΜΕΣΟ όπως ορίζει το Σύνταγμα στο άρθρο 120, είναι συνεργός στην κατάλυση του πολιτεύματος δηλαδή συνεργός σε Εσχάτη Προδοσία.

XXV. Σύμφωνα με το Σύνταγμα της Ελλάδος

(ΦΕΚ 211 Α /24-12-2019)

Άρθρο 120: (Ακροτελεύτια διάταξη).

2. Ο σεβασμός στο Σύνταγμα και τους νόμους που συμφωνούν με αυτό και η αφοσίωση στην Πατρίδα και τη Δημοκρατία αποτελούν θεμελιώδη υποχρέωση όλων των Ελλήνων.

4. Η τήρηση του Συντάγματος επαφίεται στον πατριωτισμό των Ελλήνων, που δικαιούνται και υποχρεούνται να αντιστέκονται με κάθε μέσο εναντίον οποιουδήποτε επιχειρεί να το καταλύσει με τη βία.

και

XXVI. Σύμφωνα με τον Ποινικό Κώδικα

(Νόμος 4619/2019 - ΦΕΚ 95 Α / 11-06-2019)

Άρθρο 25 - Κατάσταση ανάγκης που αίρει το άδικο.

1. Δεν είναι άδικη η πράξη που τελεί κάποιος προς αποτροπή παρόντος και αναπότρεπτου με άλλα μέσα κινδύνου, ο οποίος απειλεί το πρόσωπο ή την περιουσία του ίδιου ή κάποιου άλλου χωρίς δική του υπαιτιότητα, αν η προσβολή που προκλήθηκε στον άλλο είναι σημαντικά κατώτερη κατά το είδος και τη σπουδαιότητα από την προσβολή που απειλήθηκε.

Άρθρο 32 - Κατάσταση ανάγκης που αίρει τον καταλογισμό.

1. Η πράξη δεν καταλογίζεται σε εκείνον που την τελεί για να αποτρέψει παρόντα και αναπότρεπτο με άλλα μέσα κίνδυνο, ο οποίος απειλεί χωρίς δική του υπαιτιότητα το πρόσωπο ή την περιουσία του ίδιου ή οικείου του, αν η προσβολή που προκλήθηκε στον άλλο από την πράξη είναι κατά το είδος και τη σπουδαιότητα ανάλογη με την προσβολή που απειλήθηκε.

Ακόμα κι ήταν νόμιμες οι κυβερνητικές αποφάσεις, η κατάσταση ανάγκης που θέτει τη ζωή σε κίνδυνο (παρενέργειες από τη χρήση μάσκας και τον εγκλεισμό που οδηγεί σε αυτοκτονίες, κατάθλιψη και πλήθος ψυχικών ασθενειών) καθώς και την περιουσία με την καταστροφή της οικονομίας, ΕΠΙΒΑΛΛΟΥΝ και νομιμοποιούν την αντίσταση σε αυτές, πολλώ δε μάλλον όταν πρόκειται για αποφάσεις από παράνομη και κατοχική κυβέρνηση που παραβιάζουν κατάφορα το Σύνταγμα και τις Διεθνείς Συμβάσεις και Δίκαιο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι εγκαλούμενοι αστυνομικοί προσπαθώντας να επιβάλλουν μία προδήλως παράνομη και αντισυνταγματική Κυβερνητική Απόφαση μιας Παράνομης και Κατοχικής Κυβέρνησης, παραβίασαν το σκληρό πυρήνα του Συντάγματος, το Διεθνές και Ευρωπαϊκό Δίκαιο και Συμβάσεις και κατέλυσαν κάθε έννοια δικαίου και ανθρωπίνου δικαιώματος με υπερσυνταγματική ισχύ σύμφωνα με το άρθρο 28 του Συντάγματος, όπως αναλυτικά περιεγράφηκε παραπάνω.

1. Οι όποιες αποφάσεις προέρχονται από Παράνομη και Κατοχική Κυβέρνηση (βλ. συνημμένες ομολογίες των ιδίων των κυβερνώντων) και άρα είναι αντισυνταγματικές και παράνομες και οι δικαστές και τα όργανα ΥΠΟΧΡΕΟΥΝΤΑΙ να μην τις εφαρμόζουν (Σύνταγμα άρθρο 120 §2, άρθρο 87 §2 και άρθρο 93 §4)

2. Ακόμα και νόμιμη να ήταν η κυβέρνηση, οι λόγοι που επικαλείται, έκτακτα μέτρα – έκτακτη και απρόβλεπτη ανάγκη, είναι δραματικώς αστείοι, αφού οι ΙΔΙΟΙ προβλέπουν την εμφάνιση ασθενειών, κύματα, μεταλλάξεις κλπ και ΔΕΝ νοείται τίποτε έκτακτο που διαρκεί σχεδόν χρόνο και άρα ΔΕΝ υφίστανται οι έννοιες έκτακτο και απρόβλεπτο
3. Τα μέτρα και οι αποφάσεις παραβιάζουν κάθε έννοια δικαίου και καταλύουν τη δημοκρατία ακυρώνοντας το σκληρό πυρήνα του Συντάγματος και το σύνολο των Θεμελιωδών Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων όπως αυτά περιγράφονται στο Εθνικό, Ευρωπαϊκό και Διεθνές Δίκαιο που έχει και υπερσυνταγματική ισχύ και άρα είναι άκυρα και μη εφαρμόσιμα σύμφωνα με το Σύνταγμα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2 και 93Σ §4.
4. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 5§1 του Συντάγματος, καθένας έχει το δικαίωμα να αναπτύσσει ελεύθερα την προσωπικότητά του και να συμμετέχει στην κοινωνική, οικονομική και πολιτική ζωή της Χώρας, εφόσον δεν προσβάλλει τα δικαιώματα των άλλων και δεν παραβιάζει το Σύνταγμα ή τα χρηστά ήθη.
5. Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 5§§3 και 4 (όπως η τελευταία αντικαταστάθηκε με το Ψήφισμα της 6.4.2001 και ισχύει) του Συντάγματος, η προσωπική ελευθερία είναι απαραβίαστη και κανένας δεν καταδιώκεται ούτε συλλαμβάνεται ούτε φυλακίζεται ούτε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο περιορίζεται, παρά μόνο όταν και όπως ορίζει ο νόμος, ενώ απαγορεύονται ατομικά διοικητικά μέτρα που περιορίζουν σε οποιονδήποτε Έλληνα την ελεύθερη κίνηση ή εγκατάσταση στη Χώρα, καθώς και την ελεύθερη έξοδο και είσοδο σ' αυτήν, καθόσον τέτοιου περιεχομένου περιοριστικά μέτρα είναι δυνατόν να επιβληθούν μόνο ως παρεπόμενη ποινή με απόφαση ποινικού δικαστηρίου, σε εξαιρετικές περιπτώσεις ανάγκης και μόνο για την πρόληψη αξιόποινων πράξεων, όπως νόμος ορίζει (που συμφωνεί με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2 και 93Σ §4).
6. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 25§1 εδ. α', β' και δ' του Συντάγματος (όπως αντικαταστάθηκε με το Ψήφισμα της 6.4.2001 και ισχύει), τα δικαιώματα του ανθρώπου ως ατόμου και ως μέλους του κοινωνικού συνόλου και η αρχή του κοινωνικού κράτους δικαίου τελούν υπό την εγγύηση του Κράτους· όλα τα κρατικά όργανα υποχρεούνται να διασφαλίζουν την ανεμπόδιστη και αποτελεσματική άσκησή τους· οι κάθε είδους περιορισμοί, που μπορούν κατά το Σύνταγμα να επιβληθούν στα δικαιώματα αυτά, πρέπει να προβλέπονται είτε απευθείας από το Σύνταγμα είτε από τον νόμο (που συμφωνεί με αυτό όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2 και 93Σ §4), εφόσον υπάρχει επιφύλαξη υπέρ αυτού και να σέβονται την αρχή της αναλογικότητας.
7. Από την διάταξη του άρθρου 48§1 του Συντάγματος, συνάγεται ότι μόνο σε περιπτώσεις πολέμου, επιστράτευσης εξαιτίας εξωτερικών κινδύνων ή άμεσης απειλής της εθνικής ασφάλειας, καθώς και εκδήλωσης ενόπλου κινήματος για την ανατροπή του δημοκρατικού πολιτεύματος, δύναται να ανασταλεί η ισχύς, μεταξύ άλλων, του άρθρου 5§4 του Συντάγματος.
8. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 110§1 του Συντάγματος, οι συνταγματικές διατάξεις υπόκεινται σε αναθεώρηση, εκτός από εκείνες που καθορίζουν την βάση και την μορφή του πολιτεύματος, ως Προεδρευόμενης Κοινοβουλευτικής Δημοκρατίας, καθώς και από τις διατάξεις, μεταξύ άλλων, του άρθρου 5 παρ. 1 και 3.
9. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 120§4 του Συντάγματος, η τήρηση του Συντάγματος επαφίεται στον πατριωτισμό των Ελλήνων, που δικαιούνται και υποχρεούνται να αντιστέκονται με κάθε μέσο εναντίον οποιουδήποτε επιχειρεί να το καταλύσει με την βία.
10. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 134§1 του Ποινικού Κώδικα (Π.Κ.), όποιος επιχειρεί με βία ή απειλή βίας να καταλύσει, να μεταβάλει, να αλλοιώσει ή να καταστήσει ανενεργό, διαρκώς ή προσωραίμως, μεταξύ άλλων, το δημοκρατικό πολίτευμα που στηρίζεται στην λαϊκή κυριαρχία ή θεμελιώδεις αρχές του πολιτεύματος αυτού, τιμωρείται με κάθειρξη ισόβια ή πρόσκαιρη τουλάχιστον δέκα (10) ετών.

11. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 259 του ίδιου ως άνω Κώδικα, υπάλληλος που με πρόθεση παραβαίνει τα καθήκοντα της υπηρεσίας του με σκοπό να προσπορίσει στον εαυτό του ή σε άλλον παράνομο όφελος ή να βλάψει το κράτος ή κάποιον άλλο τιμωρείται με φυλάκιση έως δύο (2) έτη ή χρηματική ποινή, αν η πράξη αυτή δεν τιμωρείται με άλλη ποινική διάταξη.
12. Σύμφωνα με τις παρ. 1 και 2 του άρθρου 4 του Π.Δ. 120/2008 «Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού», σε συνδυασμό, συνάγεται, ότι πειθαρχικό παράπτωμα αποτελεί κάθε υπαίτια και καταλογιστή παράβαση του υπηρεσιακού καθήκοντος – προσδιοριζόμενου από τις υποχρεώσεις που επιβάλλονται στον αστυνομικό από τις διατάξεις του Συντάγματος, των νόμων, των κανονισμών του Σώματος, των διαταγών της Υπηρεσίας, καθώς και από την συμπεριφορά, που πρέπει να τηρεί ο αστυνομικός εντός και εκτός υπηρεσίας, λόγω της ιδιότητάς του – με πράξη (ενέργεια ή παράλειψη).
13. Σύμφωνα με την διάταξη του άρθρου 10§1 περ. α΄ του ίδιου ως άνω Προεδρικού Διατάγματος, μεταξύ των πειθαρχικών παραπτωμάτων αστυνομικού, που επισύρουν την ποινή απόταξης, συγκαταλέγονται και πράξεις που υποδηλώνουν έλλειψη πίστης, σεβασμού και αφοσίωσης στο Σύνταγμα και στο Δημοκρατικό Πολίτευμα της Χώρας.
14. Ουδέποτε ενημερώθηκα για την αναγκαιότητα και αποτελεσματικότητα των μέτρων σύμφωνα με το Δικαίωμά στην Πληροφόρηση που μου παρέχει το Σύνταγμα (άρθρο 5Α §1).
15. Ουδέποτε κοινοποιήθηκαν οι επιστημονικές μελέτες πάνω στις οποίες βασίζονται τα μέτρα ώστε ο κάθε πολίτης να μπορεί να σχηματίσει πλήρη εικόνα και να λάβει τις σωστές αποφάσεις για τον εαυτό του.
16. Οι μέχρι τώρα μελέτες, πειράματα και η διεθνής βιβλιογραφία συνηγορούν για τα αντίθετα αποτελέσματα από αυτά που εμφανίζονται ότι επιδιώκονται με τα μέτρα, δηλαδή ότι η χρήση της μη ιατρικής κυρίως μάσκας από το γενικό πληθυσμό είναι επικίνδυνη και ότι οι ασυμπτωματικοί δεν μεταδίδουν την ασθένεια COVID-19 και ότι ο εγκλεισμός και οι περιορισμοί στην ελευθερία και στη μετακίνηση είναι τελείως αναποτελεσματικά (βλ. συνημμένο με συνδέσμους από τα σχετικά πειράματα και τις επίσημες δημοσιεύσεις των αποτελεσμάτων τους).
17. Τα αστυνομικά όργανα όπως και οι δικαστές, λόγω της ιδιότητάς τους, οφείλουν να είναι γνώστες των διατάξεων, του συντάγματος, των συμβάσεων και του ευρωπαϊκού και διεθνούς δικαίου και άρα να καταγγείλουν και να μην εφαρμόσουν τα παράνομα και αντισυνταγματικά μέτρα (Π.Δ. 254/2008 άρθρο 2 §γ, δ, στ , άρθρο 3 §θ).
18. Οι καταγγεληθέντες αστυνομικοί μου αρνήθηκαν την Έννομη Προστασία – Δικαίωμα Προηγούμενης Ακρόασης όπως το Σύνταγμα ορίζει (άρθρο 20) παραβιάζοντας ευθέως το ίδιο το Σύνταγμα άρθρο 20 και άρθρο 8 (άρθρο 134 Π.Κ) και αρνήθηκαν να με ακολουθήσουν στον Εισαγγελέα για υποβολή σχετικής μήνυσης για το αυτόφωρο κακούργημα (άρθρο 275 Κώδικα Ποινικής Δικονομίας).
19. Βεβαιώνοντας την δήθεν παράβαση δηλώνουν επίσημα σε Πράξη Αρχής ότι από την μη χρήση μάσκας από εμένα που είμαι υγιής μπορεί να προκύψει κίνδυνος μετάδοσης της ασθένειας σε αόριστο αριθμό προσώπων, χωρίς την παραμικρή ένδειξη ή το παραμικρό δεδομένο που να συνηγορεί σε αυτήν την θέση παραβιάζουν το Άρθρο 224 Π.Κ. (ψευδορκία).
20. Δεν καταγγέλλουν αυτούς που δίνουν τις αντισυνταγματικές εντολές ξεκινώντας από τους ανωτέρους τους παραβιάζουν το Άρθρο 231 Π.Κ. (υπόθαλψη εγκληματία).
21. Με διώκουν όντας αθώος και προσπαθούν να επιβάλλουν βασανιστήρια και αντισυνταγματικά μέτρα παραβιάζουν το Άρθρο 239 Π.Κ. (κατάχρηση εξουσίας).
22. Με τη στάση τους και τις ενέργειές τους συνεργούν στην ψυχική και οικονομική ζημία μου (με τη διάλυση της οικονομίας) και προσπαθούν να κάνουν το ίδιο και με την ψυχική μου υγεία επιβάλλοντας παράνομους και αντισυνταγματικούς περιορισμούς, παραβιάζουν το Άρθρο 259 Π.Κ. (παράβαση καθήκοντος).

23. Με τη στάση τους και τις ενέργειές τους με υποχρεώνουν χωρίς τη θέληση μου να εκτίθεμαι σε σωματικό και ψυχικό κίνδυνο λόγω χρήσης μάσκας και λοιπών περιορισμών παραβιάζουν το Άρθρο 307 Π.Κ. (παράλειψη λύτρωσης από κίνδυνο ζωής).
24. Απειλούν με βάση παράνομη και αντισυνταγματική πράξη για βασανισμό και περιορισμό των θεμελιωδών ελευθεριών και συνταγματικών δικαιωμάτων μου παραβιάζουν το Άρθρο 330 Π.Κ. (παράνομη βία).
25. Με τις Π.Ε.Π. και τις λοιπές ενέργειές τους διαδίδουν ψευδώς ως γεγονός ότι είμαι αρρωστήαρης και αποτελώ δημόσιο κίνδυνο χωρίς αυτό να προκύπτει από κάποια επιστημονικά στοιχεία παραβιάζουν το Άρθρο 363 Π.Κ. (συκοφαντική δυσφήμιση).
26. Με απειλούν για υποχρέωση σε χρήση μάσκας και περιορισμό των κινήσεων με αποτέλεσμα την επιδείνωση της ψυχικής κυρίως υγείας και της οικονομικής ζημίας για να μην αντισταχθούν στα αντισυνταγματικά μέτρα και χάσουν την εύνοια της υπηρεσίας παραβιάζουν το Άρθρο 385 Π.Κ. (εκβίαση).
27. Βεβαιώνουν με πράξη αρχής Π.Ε.Π. η οποία ισοδυναμεί με μήνυση και χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο ή δικαστική απόφαση εις βάρος μου, παραβιάζουν το Άρθρο 229 Π.Κ. (ψευδή καταμήνυση).
28. Με αγνοούσαν παντελώς όταν τους ανέφερα τα δικαιώματά μου και τις υποχρεώσεις και τις παραβάσεις στις οποίες θα υποέπιπταν με αγνοούσαν παντελώς μη σεβόμενοι την αξία μου και την προσωπικότητά μου ως άνθρωπο, παραβιάζουν το Σύνταγμα - άρθρο 2 (Άρθρο 134 Π.Κ.).
29. Προσπαθούν να επιβάλουν ιατρική πράξη (μάσκα) και περιορισμό στην ελευθερία μου και τις μετακινήσεις μου χωρίς κανένα αποδεικτικό στοιχείο και χωρίς ΑΤΟΜΙΚΗ δικαστική απόφαση εις βάρος μου, παραβιάζουν το Σύνταγμα - άρθρο 5 §4 (Άρθρο 134 Π.Κ.).
30. Όταν τους ζήτησα τα στοιχεία που συνηγορούν στις ενέργειές τους και τα στοιχεία που νομιμοποιούν την Π.Ε.Π. με αγνόησαν επιδεικτικά, παραβιάζουν το Σύνταγμα - άρθρο 5Α §1 (Άρθρο 134 Π.Κ.).
31. Μου επέβαλαν ποινή χωρίς να υπάρχει νόμος (που συμφωνεί με το Σύνταγμα και τις Υπερσυνταγματικές Διεθνείς Συμβάσεις) όπως σαφέστατα αναφέρεται στα άρθρα 120Σ §2, 87Σ §2, 93Σ §4 και 28Σ §1) , παραβιάζουν το Σύνταγμα - άρθρο 7 §1 (Άρθρο 134 Π.Κ.).
32. Μου επέβαλαν περιορισμό στην ελευθερία μου και στις μετακινήσεις μου, παραβιάζουν τον Υπερσυνταγματικό νόμο 2462/1997 που αναφέρεται στα Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα (Άρθρο 134 Π.Κ.).
33. Μου επέβαλαν ουσιαστική στέρηση της ελευθερίας μου και περιορισμό στις μετακινήσεις μου, παραβιάζουν τον Υπερσυνταγματική απόφαση 2169/2013 του Ευρωκοινοβουλίου που αναφέρεται στα Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα και το Σύνταγμα άρθρο 7 §2 (Άρθρο 134 Π.Κ. και άρθρο 137Α Π.Κ.).
34. Επέβαλαν ουσιαστική στέρηση της ελευθερίας και των ελευθέρων μετακινήσεων όχι μόνο σε μένα αλλά και εν γνώσει τους με πρόθεση στο σύνολο του άμαχου πληθυσμού των Ελλήνων, επιβάλλοντας νέες Συνθήκες Ζωής (εξόντωση), Έντονη Σωματική και Ψυχική Δοκιμασία (βασανιστήρια), δίνοντας εμένα και όλους όσους θέλουμε να αποφασίζουμε οι ίδιοι για τις ζωές μας, και την υγεία μας, στερώντας μας την Ελευθερία και τα Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα (δίωξη), παραβιάζουν τον Υπερσυνταγματικό νόμο 3003/2002 άρθρο 7 – Εγκλήματα κατά της Ανθρωπότητας.
35. Μου επέβαλαν ουσιαστική στέρηση της ελευθερίας και των ελευθέρων μετακινήσεων και ενάντια στη θέλησή μου, παραβιάζουν το Σύνταγμα άρθρο 120 §2 και 4 και τους Υπερσυνταγματικούς νόμους που αποτελούν εφαρμογή των Διεθνών Συνθηκών και Συμβάσεων και αφορούν την προστασία των Θεμελιωδών Δικαιωμάτων του Ανθρώπου και της Αξιοπρέπειάς του, όπως :
- την Ευρωπαϊκή Σύμβαση Δικαιωμάτων του Ανθρώπου,
 - τη Σύμβαση Οβιέδο 1997,

- το Διεθνές Σύμφωνο για τα Ατομικά και Πολιτικά Δικαιώματα,
 - την ΕΚΘΕΣΗ σχετικά με την εξάλειψη των βασανιστηρίων στον κόσμο (Ευρωκοινοβούλιο 2013/2169 (INI)),
 - τη Σύμβαση κατά των Βασανιστηρίων και άλλων τρόπων σκληρής, απάνθρωπης ή ταπεινωτικής μεταχείρισης ή τιμωρίας (Παράρτημα στην απόφαση 39/46 της Γενικής Συνέλευσης των Ηνωμένων Εθνών),
 - τον Κώδικα Δεοντολογίας του Αστυνομικού
 - το Πειθαρχικό Δίκαιο Αστυνομικού Προσωπικού
 - τον Κώδικα Κατάστασης Δημοσίων Πολιτικών Διοικητικών Υπαλλήλων και Υπαλλήλων ΝΠΔΔ
 - το Καταστατικό της Ρώμης του Διεθνούς Ποινικού Δικαστηρίου
- 36.** Καθ' όλη τη διάρκεια της παραβατικής συμπεριφοράς τους λειτουργούν οργανωμένα, με ιεραρχία και συγκεκριμένο στόχο, τελώντας σωρεία εγκληματικών πράξεων όπως περιεγράφηκαν παραπάνω, συνιστούν Εγκληματική Οργάνωση (Άρθρο 187 Π.Κ.) που επιχειρεί με βία ή απειλή βίας και με σφετερισμό της ιδιότητάς του ως οργάνου του Κράτους να καταλύσει ή να καταστήσει ανενεργό, διαρκώς ή προσωραίως, το δημοκρατικό πολίτευμα που στηρίζεται στη λαϊκή κυριαρχία ή θεμελιώδεις αρχές ή θεσμούς του πολιτεύματος αυτού (όπως τα Θεμελιώδη Ανθρώπινα Δικαιώματα, το Κράτος Δικαίου, ο σεβασμός στον πολίτη κλπ) (Άρθρο 134 Π.Κ. §2α).
- 37.** Η παραπάνω αναλυτικώς περιγραφόμενη παραβατική συμπεριφορά των εγκαλουμένων απέναντί μου συνιστά την πλήρωση της αντικειμενικής και υποκειμενικής υποστάσεως των εγκλημάτων της εσχάτης προδοσίας, του βασανισμού, των εγκλημάτων κατά της ανθρωπότητας, της σύστασης εγκληματικής οργάνωσης και σωρείας άλλων αξιόποινων παραβάσεων.

Κώδικας της Νυρεμβέργης

Επιτρεπόμενα ιατρικά πειράματα

Η μεγάλη βαρύτητα των στοιχείων που έχουμε ενώπιον μας είναι ότι ορισμένα είδη ιατρικών πειραμάτων σε ανθρώπους, όταν διατηρούνται εντός λογικά καλά καθορισμένων ορίων, είναι σύμφωνα με τη δεοντολογία του ιατρικού επαγγέλματος γενικά. Οι πρωταγωνιστές της πρακτικής των πειραμάτων σε ανθρώπους δικαιολογούν τις απόψεις τους στη βάση του ότι τα πειράματα αυτά αποφέρουν αποτελέσματα για το καλό της κοινωνίας που δεν μπορούν να θεραπευτούν με άλλες μεθόδους ή μέσα μελέτης. Όλοι συμφωνούν, ωστόσο, ότι πρέπει να τηρούνται ορισμένες βασικές αρχές προκειμένου να ικανοποιούνται ηθικά, δεοντολογικά και νομικά

έννοιες:

1. Η εκούσια συγκατάθεση του ανθρώπινου υποκειμένου είναι απολύτως απαραίτητη.

Αυτό σημαίνει ότι το εμπλεκόμενο πρόσωπο πρέπει να έχει τη νομική ικανότητα να δώσει τη συγκατάθεσή του- πρέπει να βρίσκεται σε τέτοια θέση ώστε να είναι σε θέση να ασκήσει ελεύθερη εξουσία επιλογής, χωρίς την παρέμβαση οποιουδήποτε στοιχείου βίας, απάτης, εξαπάτησης, πειθαναγκασμού, υπερβολικής επιβολής ή άλλης υστερόβουλης μορφής περιορισμού ή εξαναγκασμού - και πρέπει να έχει επαρκή γνώση και κατανόηση των στοιχείων του εμπλεκόμενου θέματος, ώστε να μπορεί να λάβει μια κατανοητή και διαφωτισμένη απόφαση. Αυτό το τελευταίο στοιχείο απαιτεί ότι πριν από την αποδοχή μιας θετικής απόφασης από το πειραματόζωο θα πρέπει να του γνωστοποιούνται η φύση, η διάρκεια και ο σκοπός του πειράματος, η μέθοδος και τα μέσα με τα οποία θα διεξαχθεί, όλες οι αναμενόμενες δυσχέρειες και κίνδυνοι, καθώς και οι επιπτώσεις στην υγεία του ή στο πρόσωπό του που μπορεί ενδεχομένως να προκύψουν από τη συμμετοχή του στο πείραμα.

Το καθήκον και η ευθύνη για την εξακρίβωση της ποιότητας της συγκατάθεσης εναπόκειται σε κάθε άτομο που ξεκινά, διευθύνει ή συμμετέχει στο πείραμα. Πρόκειται για προσωπικό καθήκον και ευθύνη που δεν μπορεί να ανατεθεί ατιμώρητα σε άλλον.

2. Το πείραμα θα πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να αποδίδει γόνιμα αποτελέσματα για το καλό της κοινωνίας, μη αντιμετωπίσιμα με άλλες μεθόδους ή μέσα μελέτης, και όχι τυχαίο και περιττό στη φύση του.

3. Το πείραμα θα πρέπει να είναι σχεδιασμένο με τέτοιο τρόπο και να βασίζεται στα αποτελέσματα των πειραμάτων σε ζώα και στη γνώση της φυσικής ιστορίας της ασθένειας ή άλλου προβλήματος που μελετάται, ώστε τα αναμενόμενα αποτελέσματα να δικαιολογούν τη διεξαγωγή του πειράματος.

4. Το πείραμα θα πρέπει να διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται κάθε περιττή σωματική και ψυχική ταλαιπωρία και τραυματισμός.

5. Κανένα πείραμα δεν πρέπει να διεξάγεται όταν υπάρχει εκ των προτέρων λόγος να πιστεύεται ότι θα επέλθει θάνατος ή τραυματισμός που θα προκαλέσει αναπηρία- εκτός, ίσως, από τα πειράματα στα οποία οι πειραματικοί ιατροί χρησιμεύουν και ως υποκείμενα.

6. Ο βαθμός κινδύνου που πρέπει να αναλαμβάνεται δεν πρέπει ποτέ να υπερβαίνει αυτόν που καθορίζεται από την ανθρωπιστική σημασία του προβλήματος που πρόκειται να επιλυθεί με το πείραμα.

7. Θα πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες προετοιμασίες και να παρέχονται επαρκείς εγκαταστάσεις για την προστασία του πειραματόζωου από έστω και απομακρυσμένες πιθανότητες τραυματισμού, αναπηρίας ή θανάτου.

8. Το πείραμα θα πρέπει να διεξάγεται μόνο από επιστημονικά καταρτισμένα άτομα. Θα πρέπει να απαιτείται ο υψηλότερος βαθμός ικανότητας και προσοχής σε όλα τα στάδια του πειράματος από όσους διεξάγουν ή συμμετέχουν στο πείραμα.

9. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, το ανθρώπινο υποκείμενο θα πρέπει να έχει την ελευθερία να τερματίσει το πείραμα, εάν έχει φτάσει σε φυσική ή ψυχική κατάσταση όπου η συνέχιση του πειράματος του φαίνεται αδύνατη.

10. Κατά τη διάρκεια του πειράματος, ο υπεύθυνος επιστήμονας πρέπει να έχει την ευχέρεια να τερματίσει το πείραμα σε οποιοδήποτε στάδιο, εάν έχει πιθανόν λόγο να πιστεύει, κατά την άσκηση της καλής πίστης, της ανώτερης ικανότητας και της προσεκτικής κρίσης που απαιτείται από αυτόν, ότι η συνέχιση του πειράματος είναι πιθανό να οδηγήσει σε τραυματισμό, αναπηρία ή θάνατο του πειραματόζωου.

Από τις δέκα αρχές που έχουν απαριθμηθεί, το δικαστικό μας ενδιαφέρον αφορά, φυσικά, τις απαιτήσεις που είναι καθαρά νομικής φύσης - ή που τουλάχιστον σχετίζονται τόσο σαφώς με νομικά ζητήματα ώστε να μας βοηθούν στην αποτροπή της ποινικής ενοχής και της τιμωρίας. Η υπέρβαση αυτού του σημείου θα μας οδηγούσε σε ένα πεδίο που θα ήταν πέρα από τη σφαίρα των αρμοδιοτήτων μας. Ωστόσο, το σημείο αυτό δεν χρειάζεται να επιμείνουμε. Διαπιστώνουμε από τα στοιχεία ότι στα ιατρικά πειράματα που έχουν αποδειχθεί, αυτές οι δέκα αρχές τηρούνταν πολύ συχνότερα κατά την παραβίασή τους παρά κατά την τήρησή τους. Πολλοί από τους τροφίμους των στρατοπέδων συγκέντρωσης που ήταν τα θύματα αυτών των φρικαλεοτήτων ήταν πολίτες άλλων χωρών εκτός του Γερμανικού Ράιχ. Ήταν μη Γερμανοί υπήκοοι, συμπεριλαμβανομένων Εβραίων και "ασώματων ατόμων", τόσο αιχμαλώτων πολέμου όσο και αμάχων, οι οποίοι είχαν φυλακιστεί και εξαναγκαστεί να υποβληθούν σε αυτά τα βασανιστήρια και τις βαρβαρότητες χωρίς καν να μια υποψία δίκης.

Σε κάθε μία περίπτωση που εμφανίζεται στα πρακτικά, χρησιμοποιήθηκαν υποκείμενα που δεν συναινούσαν στα πειράματα- μάλιστα, όσον αφορά ορισμένα από τα πειράματα, οι κατηγορούμενοι δεν ισχυρίζονται καν ότι τα υποκείμενα είχαν την ιδιότητα του εθελοντή. Σε καμία περίπτωση το πειραματόζωο δεν ήταν ελεύθερο να αποσυρθεί από οποιοδήποτε πείραμα με δική του ελεύθερη επιλογή. Σε πολλές περιπτώσεις, τα πειράματα διεξήχθησαν από μη ειδικευμένα άτομα- διεξήχθησαν τυχαία χωρίς επαρκή επιστημονικό λόγο, και κάτω από αποκρουστικές φυσικές συνθήκες. Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν με άσκοπη ταλαιπωρία και τραυματισμό και πολύ λίγες, αν όχι καθόλου, προφυλάξεις λήφθηκαν για την προστασία ή την προστασία των ανθρώπινων υποκειμένων από τις πιθανότητες τραυματισμού, αναπηρίας ή θανάτου. Σε κάθε ένα από τα πειράματα τα πειραματόζωα βίωσαν ακραίο πόνο ή βασανιστήρια και στα περισσότερα από αυτά υπέστησαν μόνιμο τραυματισμό, ακρωτηριασμό ή θάνατο, είτε ως άμεσο αποτέλεσμα των πειραμάτων είτε λόγω της έλλειψης επαρκούς επακόλουθης φροντίδας.

Προφανώς, όλα αυτά τα πειράματα που περιλάμβαναν βιαιότητες, βασανιστήρια, τραυματισμούς που προκαλούσαν αναπηρία και θάνατο πραγματοποιήθηκαν κατά πλήρη παράβαση των διεθνών συμβάσεων, των νόμων και των εθίμων του πολέμου, των γενικών αρχών του ποινικού δικαίου, όπως προκύπτουν από τους ποινικούς νόμους όλων των πολιτισμένων εθνών, και του νόμου αριθ. 10 του Συμβουλίου Ελέγχου. Είναι προφανές ότι τα ανθρώπινα πειράματα υπό τέτοιες συνθήκες είναι αντίθετα προς "τις αρχές του δικαίου των εθνών, όπως αυτές προκύπτουν από τις συνθήκες που έχουν καθιερωθεί μεταξύ των πολιτισμένων λαών, από τους νόμους της ανθρωπότητας και από τις επιταγές της δημόσιας συνείδησης".

Το αν κάποιος από τους κατηγορούμενους στο εδώλιο είναι ένοχος για αυτές τις φρικαλεότητες είναι, φυσικά, ένα άλλο ζήτημα. Σύμφωνα με το αγγλοσαξονικό σύστημα νομολογίας, κάθε κατηγορούμενος σε ποινική υπόθεση θεωρείται αθώος για το αδίκημα που του αποδίδεται μέχρις ότου η πολιτική αγωγή, με ικανή και αξιόπιστη απόδειξη, αποδείξει την ενοχή του, αποκλείοντας κάθε λογική αμφιβολία. Και το τεκμήριο αυτό συνοδεύει τον κατηγορούμενο σε κάθε στάδιο της δίκης του μέχρις ότου αποδειχθεί ο βαθμός αυτός της απόδειξης. Η "εύλογη αμφιβολία", όπως υποδηλώνει η ονομασία, είναι μια αμφιβολία σύμφωνη με τη λογική - μια αμφιβολία που θα μπορούσε να έχει ένας λογικός άνθρωπος. Διαφορετικά, είναι εκείνη η κατάσταση της υπόθεσης η οποία, μετά από πλήρη και ολοκληρωμένη σύγκριση και εξέταση όλων των αποδεικτικών στοιχείων, θα άφηνε ένα αμερόληπτο, αμερόληπτο, σκεπτόμενο άτομο, επιφορτισμένο με την ευθύνη της απόφασης, σε κατάσταση που δεν θα μπορούσε να πει ότι αισθάνεται μια σταθερή πεποίθηση που ισοδυναμεί με ηθική βεβαιότητα για την αλήθεια της κατηγορίας.

Εάν κάποιος από τους κατηγορούμενους πρέπει να κριθεί ένοχος βάσει των κατηγοριών δύο ή τρία του κατηγορητηρίου, αυτό πρέπει να γίνει επειδή τα αποδεικτικά στοιχεία απέδειξαν πέραν πάσης αμφιβολίας ότι ο εν λόγω κατηγορούμενος, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η ιθαγένεια ή η ιδιότητα με την οποία ενήργησε, συμμετείχε ως κύριος, συνεργός, διέταξε, υποκίνησε, συμμετείχε συναινετικά ή είχε σχέση με σχέδια ή επιχειρήσεις που συνεπάγονται τη διάπραξη τουλάχιστον ορισμένων από τα ιατρικά πειράματα και άλλες κτηνωδίες που αποτελούν αντικείμενο των κατηγοριών αυτών. Σε καμία άλλη περίπτωση δεν μπορεί να καταδικαστεί.

Πριν εξετάσουμε τα στοιχεία στα οποία πρέπει να ανατρέξουμε προκειμένου να προσδιορίσουμε την ατομική ενοχή, μια σύντομη δήλωση σχετικά με ορισμένες από τις επίσημες υπηρεσίες της γερμανικής κυβέρνησης και του ναζιστικού κόμματος στις οποίες θα αναφερθούμε στην παρούσα απόφαση κρίνεται σκόπιμη.

Πηγή: Ο ΚΩΔΙΚΑΣ ΤΗΣ ΝΥΡΕΜΒΕΡΓΗΣ [από τις δίκες των εγκληματιών πολέμου ενώπιον των στρατιωτικών δικαστηρίων της Νυρεμβέργης βάσει του νόμου αριθ. 10 του Συμβουλίου Ελέγχου. Νυρεμβέργη, Οκτώβριος 1946-Απρίλιος 1949. Ουάσινγκτον: U.S. G.P.O., 1949-1953].

Η ΜΕΓΑΛΗ ΑΠΑΤΗ ΤΟΥ COVID-19

Απόδειξη ότι η πανδημία σχεδιάστηκε με σκοπό

100% ΕΛΕΓΜΕΝΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ

Στόχος μας είναι να παρουσιάσουμε 100% ακριβείς πληροφορίες.

Χιλιάδες γιατροί λένε ότι η πανδημία ήταν σχεδιασμένη.



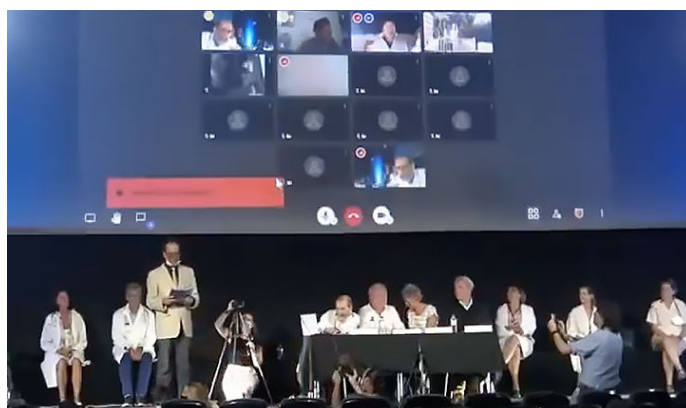
Μια ομάδα σχεδόν χιλίων ιατρών στη Γερμανία με την ονομασία "Γιατροί για την ενημέρωση", η οποία υποστηρίζεται από περισσότερους από **7.000 επαγγελματίες**, συμπεριλαμβανομένων **δικηγόρων, επιστημόνων, εκπαιδευτικών κ.λπ.**, προέβη σε μια συγκλονιστική δήλωση κατά τη διάρκεια εθνικής συνέντευξης Τύπου:

"Ο πανικός της Corona είναι ένα θεατρικό έργο. Είναι μια απάτη. Μια απάτη. Είναι καιρός να καταλάβουμε ότι βρισκόμαστε εν μέσω ενός παγκόσμιου εγκλήματος".

Αυτή η μεγάλη ομάδα ιατρικών εμπειρογνομόνων εκδίδει μια εφημερίδα με κυκλοφορία **500.000 αντιτύπων κάθε εβδομάδα**, για να προειδοποιήσει το κοινό σχετικά με την παραπληροφόρηση των κυρίαρχων μέσων ενημέρωσης για τον κοροναϊό. Οργανώνουν επίσης μαζικές διαμαρτυρίες με τη συμμετοχή εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλη την Ευρώπη.

Εκατοντάδες Ισπανοί γιατροί λένε ότι η πανδημία δημιουργήθηκε.

Στην Ισπανία μια ομάδα 600 ιατρών με την ονομασία "Γιατροί για την Αλήθεια", προέβη σε παρόμοια δήλωση κατά τη διάρκεια συνέντευξης Τύπου.



'Το Covid-19 είναι μια ψεύτικη πανδημία που δημιουργήθηκε για πολιτικούς σκοπούς.

Πρόκειται για μια παγκόσμια δικτατορία με υγειονομική δικαιολογία.

Καλούμε τους γιατρούς, τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και τις πολιτικές αρχές να σταματήσουν αυτή την εγκληματική επιχείρηση διαδίδοντας την αλήθεια'.

Παγκόσμια Συμμαχία Ιατρών: 'Το μεγαλύτερο έγκλημα στην ιστορία'.

Οι "Γιατροί για την Ενημέρωση" και οι "Γιατροί για την Αλήθεια" έχουν ενώσει τις δυνάμεις τους με παρόμοιες ομάδες επαγγελματιών σε όλο τον κόσμο, στην **"Παγκόσμια Συμμαχία Γιατρών"**. Αυτή η ιστορική συμμαχία συνδέει περισσότερους από εκατό χιλιάδες επαγγελματίες ιατρούς σε όλο τον κόσμο. Αποκαλύπτουν πώς η πανδημία είναι το μεγαλύτερο έγκλημα στην ιστορία και προσφέρουν αδιάσειστα επιστημονικά στοιχεία για τον ισχυρισμό αυτό. Αναλαμβάνουν επίσης νομικές ενέργειες κατά των κυβερνήσεων που συμπράττουν σε αυτή την εγκληματική επιχείρηση.



Παγκόσμια Συμμαχία Ελευθερίας:

Συνδέοντας δικηγόρους

Παρομοίως, δημιουργήθηκε η **Παγκόσμια Συμμαχία Ελευθερίας** - ένα δίκτυο δικηγόρων, ιατρικών εμπειρογνομόνων, πολιτικών, τραπεζιτών και πολλών άλλων επαγγελματιών που συνεργάζονται για να αποκαλύψουν το "έγκλημα του Κόβιντ" και που αρχίζουν να οικοδομούν έναν νέο κόσμο ελευθερίας. Θέλουν να διασφαλίσουν ότι αυτού του είδους οι παγκόσμιες απάτες, που καταστρέφουν εκατομμύρια ζωές, δεν θα μπορέσουν ποτέ ξανά να συμβούν.



ΤΙ ΓΝΩΡΙΖΟΥΝ;

Γιατί χιλιάδες ιατρικοί εμπειρογνώμονες παγκοσμίως λένε ότι η πανδημία είναι ένα 'παγκόσμιο έγκλημα';

Τι ξέρουν αυτοί, που εμείς δεν ξέρουμε;

Ας ρίξουμε μια ματιά σε μερικά ενδιαφέροντα στοιχεία...

Εκατομμύρια κιτ ελέγχου COVID-19 που πωλήθηκαν το 2017 και το 2018.

Η νέα ασθένεια COVID-19 εμφανίστηκε στην Κίνα προς το τέλος του 2019. Γι' αυτό και ονομάστηκε COVID-19, το οποίο είναι ακρωνύμιο των λέξεων **Corona Virus Disease 2019**. Τα στοιχεία από την Παγκόσμια Ολοκληρωμένη Λύση Εμπορίου, ωστόσο, δείχνουν κάτι εκπληκτικό:

Το 2017 και το 2018 - δύο χρόνια πριν από το COVID-19 - διανεμήθηκαν παγκοσμίως εκατοντάδες εκατομμύρια κιτ δοκιμών PCR για το COVID-19.

COVID-19 Test kits (300215) imports by country in 2017

COVID-19 Test kits (300215) imports by country in 2017

Additional Product information: Diagnostic reagents based on immunological reactions
Category: COVID-19 Test kits/Instruments, apparatus used in Diagnostic Testing
Change selection (Report, Real-time view, Parameters used in Diagnostic Testing)

In 2017, **Top importers of COVID-19 Test kits** are European Union (\$17,131,541.68K , 2,759,970 Kg), Germany (\$8,731,545.89K , 3,015,010 Kg), United States (\$7,927,894.38K , 2,627,050 Kg), United Kingdom (\$6,291,366.96K , 1,062,590 Kg), Belgium (\$5,914,764.97K , 2,074,820 Kg).

COVID-19 Test kits exports by country in 2017

Country	Import	Code	COVID-19 Test kits	Year	Region	Value	Weight	Unit
Costa Rica	Import	300215	COVID-19 Test kits	2017	World	97,408.08	172,005	Kg
New Zealand	Import	300215	COVID-19 Test kits	2017	World	92,221.86	23,140	Kg
India	Import	300215	COVID-19 Test kits	2017	World	72,748.89	5,069	Kg
Hong Kong, China	Import	300215	COVID-19 Test kits	2017	World	71,295.60	17,889	Kg
Morocco	Import	300215	COVID-19 Test kits	2017	World	64,060.97	33,920	Kg
Peru	Import	300215	COVID-19 Test kits	2017	World	56,598.58	53,733	Kg

Αφήστε το να το συνειδητοποιήσουμε για ένα δευτερόλεπτο: κυριολεκτικά εκατοντάδες εκατομμύρια κιτ δοκιμών COVID-19 εξήχθησαν και εισήχθησαν, σε όλο τον κόσμο, κατά τη διάρκεια του 2017 και του 2018.

Εκατοντάδες εκατομμύρια!

«Γρήγορα! Κρύψτε το!»

Αυτά τα αινιγματικά δεδομένα ανακαλύφθηκαν από κάποιον στις **5 Σεπτεμβρίου 2020**, ο οποίος τα δημοσίευσε στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Έγινε viral σε όλο τον κόσμο. Την επόμενη ημέρα, στις **6 Σεπτεμβρίου**, η WITS άλλαξε ξαφνικά την αρχική ετικέτα "COVID-19" στον ασαφή όρο "Medical Test Kits". Ωστόσο, ξέχασαν να διαγράψουν μια λεπτομέρεια: στο κάτω μέρος της ιστοσελίδας εξακολουθούσε να αναγράφεται ο κωδικός προϊόντος για αυτά τα **"Medical Test Kits": 300215** που σημαίνει **"COVID-19 Test Kits"**.

HS Nomenclature used HS 2017

HS Code 300215: COVID-19 Test kits

HS Classification Reference based on Covid-19 medical supplies list 2nd edition, prepared by World Customs Organization (WCO) and World Health Organization (WHO)

Λίγες εβδομάδες αργότερα, ο κωδικός HS άλλαξε επίσης από την WITS σε "Medical Test Kit". Αλλά η συγκάλυψη τους ήρθε πολύ αργά: οι κρίσιμες αυτές πληροφορίες αποκαλύφθηκαν και αποκαλύπτονται από εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο.

Δύο χρόνια πριν από το ξέσπασμα του COVID-19, τα έθνη σε όλο τον κόσμο άρχισαν να εξάγουν εκατοντάδες εκατομμύρια διαγνωστικά όργανα δοκιμών για... COVID-19.

Το επιχείρημα που χρησιμοποιείται για την άρνηση αυτής της ανακάλυψης είναι ότι η ετικέτα "COVID'19" προστέθηκε μόλις το 2020. Αυτό όμως δεν ευσταθεί, αφού ο ίδιος ο κωδικός προϊόντος για αυτά τα κιτ δοκιμών είναι "COVID-19 Test Kit".

Επίσης, δεν αλλάζει το γεγονός ότι δύο χρόνια πριν από την πανδημία, ξαφνικά σχεδόν κάθε έθνος στον κόσμο άρχισε να διανέμει εκατοντάδες εκατομμύρια ιατρικά κιτ δοκιμών που χρησιμοποιούνται ειδικά για το COVID-19.

Ακόμα και χωρίς την ετικέτα COVID-19, είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο και παράξενο, ότι όλος ο κόσμος ξαφνικά εισήγαγε και εξήγαγε κυριολεκτικά εκατοντάδες εκατομμύρια ιατρικά κιτ δοκιμών.

Τι ήξεραν; Για τι προετοιμάζονταν;

ΜΑΖΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ

Γιατί όλος ο κόσμος εξεργάγη σε μαζική διανομή εκατοντάδων εκατομμυρίων Medical Test Kits, ακριβώς πριν από το χτύπημα της παγκόσμιας πανδημίας;

Το 2017, ο Fauci εγγυήθηκε μια πανδημία μέσα στα επόμενα δύο χρόνια.



Το 2017, ο Anthony Fauci έκανε μια πολύ παράξενη πρόβλεψη, με μια ακόμη πιο παράξενη βεβαιότητα. Με απόλυτη σιγουριά, ο Fauci εγγυήθηκε **ότι κατά τη διάρκεια της πρώτης θητείας του προέδρου Trump, θα συνέβαινε σίγουρα ένα αιφνιδιαστικό ξέσπασμα μιας μολυσματικής ασθένειας.**

Ακολουθούν τα λόγια του:

«ΔΕΝ υπάρχει ΚΑΜΙΑ αμφιβολία ότι θα υπάρξει μια πρόκληση για την επερχόμενη κυβέρνηση στον τομέα των λοιμωδών νοσημάτων.»

«Θα υπάρξει μια ΞΑΦΝΙΚΗ ΕΚΡΗΞΗ. Δεν υπάρχει ΚΑΜΙΑ αμφιβολία στο μυαλό κανενός γι' αυτό.»

Πώς θα μπορούσε ο Fauci να εγγυηθεί ότι θα συμβεί ένα αιφνιδιαστικό ξέσπασμα κατά τη διάρκεια της πρώτης θητείας της διοίκησης Trump; Τι ήξερε, που εμείς δεν ξέρουμε;

«Μέσα στα επόμενα δύο χρόνια θα υπάρξει μια ΞΑΦΝΙΚΗ ΕΚΡΗΞΗ. Δεν υπάρχει ΚΑΜΙΑ αμφιβολία στο μυαλό κανενός γι' αυτό.»

ANTHONY FAUCI

Ο Μπιλ και η Μελίντα Γκέιτς εγγυήθηκαν μια επικείμενη παγκόσμια πανδημία

Το 2018 ο Μπιλ Γκέιτς ανακοίνωσε δημοσίως ότι επίκειται μια παγκόσμια πανδημία, η οποία θα μπορούσε να αφανίσει 30 εκατομμύρια ανθρώπους. Είπε ότι αυτό θα συμβεί πιθανότατα κατά τη διάρκεια της επόμενης δεκαετίας.

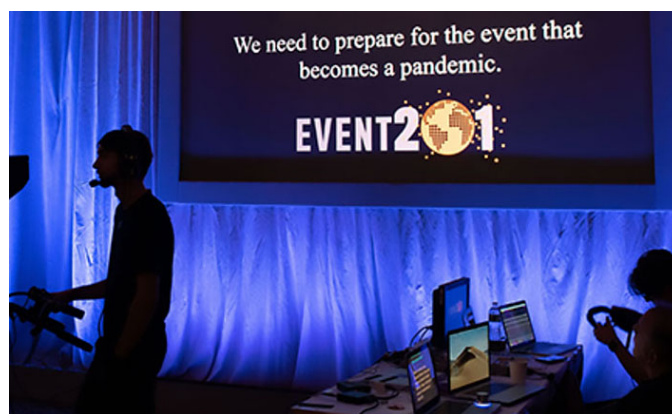
Η Μελίντα Γκέιτς πρόσθεσε ότι ένας τεχνητός ιός αποτελεί τη μεγαλύτερη απειλή για την ανθρωπότητα και διαβεβαίωσε επίσης ότι αυτό θα πλήξει την ανθρωπότητα τα επόμενα χρόνια.

Αφήστε την επιλογή των λόγων τους να ηχήσει για λίγο στο μυαλό σας...

'Μια παγκόσμια πανδημία είναι στο δρόμο της. Ένας ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟΣ ΙΟΣ είναι η μεγαλύτερη απειλή για την ανθρωπότητα. Αυτό θα συμβεί μέσα στην ΕΠΟΜΕΝΗ ΔΕΚΑΕΤΙΑ'.

ΜΠΙΛ ΚΑΙ ΜΕΛΙΝΤΑ ΓΚΕΙΤΣ

Προετοιμασία για πανδημία



Ο Μπιλ Γκέιτς είναι ο νούμερο ένα έμπορος εμβολίων στον κόσμο, ο οποίος έχει διπλασιάσει την περιουσία του από 50 δισεκατομμύρια δολάρια σε πάνω από 100 δισεκατομμύρια δολάρια, απλά και μόνο εμπορεύεται εμβόλια σε όλο τον κόσμο. Είπε ότι αυτή ήταν η "καλύτερη επιχειρηματική επένδυση" που έκανε ποτέ. Λίγους μήνες πριν από το ξέσπασμα της επιδημίας, ο Μπιλ Γκέιτς διοργάνωσε μια εκδήλωση στη Νέα Υόρκη, με την ονομασία Event 201. Μαντέψτε τι ήταν το θέμα της εκδήλωσης; Ήταν μια "άσκηση πανδημίας του κοροναϊού".

Ναι, καλά διαβάσατε: Ο Μπιλ Γκέιτς οργάνωσε μια άσκηση πανδημίας του κοροναϊού, ακριβώς πριν συμβεί η πανδημία του κοροναϊού!

Ο Μπιλ Γκέιτς δημιούργησε μια άσκηση για μια παγκόσμια πανδημία κοροναϊού, ακριβώς πριν συμβεί μια παγκόσμια πανδημία κοροναϊού.

Ενθουσιασμός για την πώληση εμβολίων τον επόμενο χρόνο.

Λίγο μετά από αυτή την "άσκηση για μια πανδημία κοροναϊού", ο Bill Gates έγραψε στο Twitter:

«Είμαι ιδιαίτερα ενθουσιασμένος για το τι θα μπορούσε να σημαίνει το επόμενο έτος για μία από τις καλύτερες αγορές στην παγκόσμια υγεία: τα εμβόλια.»



Σκεφτείτε το εξής: το υπ' αριθμ. 1 έμπορος εμβολίων εγγυάται ότι μια παγκόσμια πανδημία θα εμφανιστεί τα επόμενα χρόνια, και η σύζυγός του λέει ότι όλοι πρέπει να φοβόμαστε έναν τεχνητό ιό που "έρχεται". Στη συνέχεια οργανώνουν μια άσκηση για μια επικείμενη παγκόσμια πανδημία και λένε ότι τα εμβόλια θα είναι η μόνη λύση. Ο επόμενος... Ο Μπιλ Γκέιτς τουιτάρει πόσο ενθουσιασμένος είναι για την πώληση εμβολίων μέσα στον επόμενο χρόνο. Αμέσως μετά, ξεσπά η πανδημία που ανακοινώθηκε.

Και πράγματι, αμέσως μετά ο Μπιλ Γκέιτς διακηρύσσει ότι η μόνη λύση για την ανθρωπότητα είναι να αγοράσει τα εμβόλιά του...

Πανδημία κοροναϊού για το 2020, η οποία είχε προβλεφθεί το 2013.

Η επόμενη πληροφορία είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα γιατί δείχνει πόσες πληροφορίες είναι διαθέσιμες, για όσους τολμούν να κάνουν την έρευνα. Πίσω στο 2013, ένας μουσικός καλλιτέχνης με το περίεργο όνομα Dr. Creep έγραψε ένα ραπ τραγούδι με τίτλο PANDEMIC. Τίποτα το ιδιαίτερο σε αυτό, αν ένας από τους στίχους του δεν έλεγε: (6)

«Το 2020 σε συνδυασμό με τον ιό CoronaVirus, τα σώματα στοιβάζονται»

Πώς είναι δυνατόν ένας άγνωστος μουσικός να μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια μια πανδημία κοροναϊού που θα εκδηλωθεί επτά χρόνια αργότερα;



Το τραγούδι προέβλεψε επίσης τις ταραχές που μαίνονταν σε όλη την Αμερική, κατά τη διάρκεια αυτής της πανδημίας:

«Το κράτος εξεγείρεται, χρησιμοποιώντας το δρόμο έξω. Έρχεται στα παράθυρά σας»

Και πάλι: πώς θα μπορούσε ένας σκιώδης καλλιτέχνης να γνωρίζει, το 2013, ότι το 2020 ένας κορονοϊός θα σάρωνε τη γη, ακολουθούμενος από μαζικές εξεγέρσεις; Η απάντησή του είναι ενδιαφέρουσα:

"Έκανα έρευνα το 2012 και διάβασα τις λεγόμενες "θεωρίες συνωμοσίας". Ξέρετε, εκείνες τις έρευνες που τα μέσα ενημέρωσης δεν θέλουν να εξετάσουμε. Σύμφωνα με αυτές τις θεωρίες, οι πανδημίες ήταν βέβαιο ότι θα συνέβαιναν τη δεκαετία 2020 - 2030. Έτσι έγραψα το τραγούδι Pandemic σχετικά με αυτό".

Το πιάσατε; Αυτός ο άνθρωπος έκανε έρευνα σε αυτό που συνήθως αναφέρεται ως "θεωρίες συνωμοσίας". Πράγματα που είμαστε προγραμματισμένοι να αγνοούμε ως "ανοησίες". Αλλά προφανώς αυτές οι έρευνες δεν είναι πάντα τόσο ηλίθιες τελικά, αφού κάποιες από αυτές προέβλεψαν με ακρίβεια ότι ακριβώς το 2020 θα συνέβαινε αυτή η πανδημία και οι ταραχές.

Τι άλλο μπορεί να ανακαλυφθεί όταν αρχίσουμε να κάνουμε έρευνες; Συνεχίστε να διαβάζετε για να μάθετε περισσότερα...

«Ετοιμαστείτε για μια παγκόσμια πανδημία του κοροναϊού»

Τον Σεπτέμβριο του 2019 - επίσης ακριβώς πριν από το ξέσπασμα της επιδημίας - το Παγκόσμιο Συμβούλιο Παρακολούθησης της Ετοιμότητας δημοσίευσε μια έκθεση με τίτλο "Ένας κόσμος σε κίνδυνο".

Τόνιζε την ανάγκη να είμαστε προετοιμασμένοι για... μια επιδημία κοροναϊού!

Στο εξώφυλλο της έκθεσης υπάρχει η εικόνα ενός κοροναϊού και ανθρώπων που φορούν μάσκες προσώπου.



Στην έκθεση διαβάζουμε την ακόλουθη ενδιαφέρουσα παράγραφο:

«Τα Ηνωμένα Έθνη (συμπεριλαμβανομένου του Π.Ο.Υ.) διεξάγουν τουλάχιστον δύο ασκήσεις εκπαίδευσης και προσομοίωσης σε επίπεδο συστήματος, συμπεριλαμβανομένης μιας για την κάλυψη της σκόπιμης απελευθέρωσης ενός θανατηφόρου παθογόνου παράγοντα του αναπνευστικού συστήματος»

Το πιάσατε αυτό;

Ανακοινώθηκε κρούσμα από την Κίνα

Το 2018, το Institute for Disease Modeling έφτιαξε ένα βίντεο στο οποίο δείχνει **έναν ιό της γρίπης -που είναι κοροναϊός- να προέρχεται από την Κίνα, από την περιοχή Wuhan, και να εξαπλώνεται σε όλο τον κόσμο**, σκοτώνοντας εκατομμύρια ανθρώπους. Το ονόμασαν "Προσομοίωση για μια παγκόσμια πανδημία γρίπης". Αυτό ακριβώς συνέβη, δύο χρόνια αργότερα.

ΙΟΣ ΑΠΟ ΤΗ ΓΟΥΧΑΝ

Πώς μπορούσαν να γνωρίζουν ότι θα υπήρχε μια παγκόσμια πανδημία κοροναϊού, η οποία θα ξεκινούσε από την περιοχή της Γουχάν, στην Κίνα;

Πώς μπόρεσαν να το προβλέψουν με τόση ακρίβεια, ακριβώς πριν συμβεί;

Ήταν αυτός ο κοροναϊός κατασκευασμένος;



Από πού προήλθε ο ιός; Ένας από τους κορυφαίους εμπειρογνώμονες στον κόσμο σε θέματα βιολογικών όπλων είναι ο **Dr Francis Boyle**. Είναι πεπεισμένος ότι προήλθε από ένα εργαστήριο βιολογικών όπλων στη Γουχάν - το εργαστήριο βιοασφάλειας επιπέδου 4.

Αυτή η εγκατάσταση ειδικεύεται στην ανάπτυξη... κορονοϊών!

Εργάζονται με υπάρχοντες ιούς για να τους οπλοποιήσουν - δηλαδή τους κάνουν πολύ πιο επικίνδυνους, για να χρησιμοποιηθούν ως βιολογικά όπλα.

Τώρα έρχεται το ενδιαφέρον μέρος: το 2015 ο Anthony Fauci έδωσε σε αυτό ακριβώς το εργαστήριο 3,7 εκατομμύρια δολάρια.

Σκεφτείτε αυτό: ο ίδιος άνθρωπος που εγγυήθηκε ένα αιφνιδιαστικό ξέσπασμα ενός ιού μέσα στα επόμενα δύο χρόνια, έδωσε σχεδόν 4 εκατομμύρια δολάρια σε ένα εργαστήριο που αναπτύσσει οπλοποιημένους κορονοϊούς. Στο σύντομο κλιπ που ακολουθεί, μπορείτε να δείτε έναν δημοσιογράφο να ρωτάει τον πρόεδρο Τραμπ σχετικά με αυτή την επιχορήγηση που έδωσε ο Fauci στο εργαστήριο Wuhan.

Αρκετές ταινίες προέβλεψαν την πανδημία των κοροναϊών



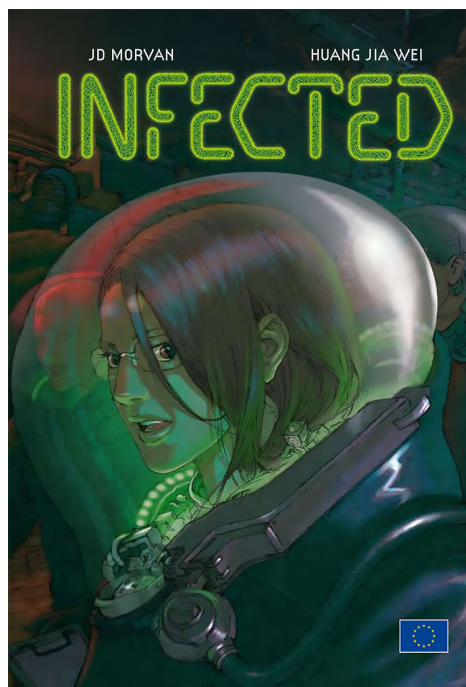
Ο προγνωστικός προγραμματισμός είναι η διαδικασία ενημέρωσης του πληθυσμού για γεγονότα που πρόκειται να συμβούν σύντομα. Τα τελευταία χρόνια, έχουν παραχθεί αρκετές ταινίες και τηλεοπτικές σειρές - για... μια παγκόσμια πανδημία κοροναϊού!

Η ταινία "Dead Plague" απεικονίζει μια παγκόσμια πανδημία με έναν κοροναϊό και μάλιστα αναφέρει την υδροξυλωροκίνη ως θεραπεία.

Μια άλλη ταινία με τίτλο "Contagion" δείχνει πώς ένας κοροναϊός εξαπλώνεται παγκοσμίως - με αποτέλεσμα την κοινωνική απομάκρυνση, τις μάσκες προσώπου, τα λουκέτα, το πλύσιμο των χεριών κ.λπ.

Κυριολεκτικά όλα όσα βλέπουμε τώρα, προβλέπονται λεπτομερώς σε αυτές τις ταινίες.

Κόμικς από την Ευρωπαϊκή Ένωση απεικονίζει την παγκόσμια πανδημία που έχει μολυνθεί κόμικς ευρωπαϊκής ένωσης.



Το 2012, η Ευρωπαϊκή Ένωση παράγγαγε ένα παράξενο κόμικς, το οποίο διανεμήθηκε μόνο στους υπαλλήλους της. (2B) Ο τίτλος του κόμικ είναι "INFECTED" (Μολυσμένο) και δείχνει **έναν νέο ιό που προέρχεται από ένα κινεζικό εργαστήριο και εξαπλώνεται σε όλο τον κόσμο**. Η λύση για αυτή την πανδημία περιγράφεται στο κόμικ: οι παγκοσμιοποιητές επιβάλλουν ένα παγκόσμιο σχέδιο υγείας. Αυτό σημαίνει ότι: "Θα πρέπει να εφαρμοστεί ένα παγκόσμιο σύστημα υγείας:

Όχι πια ιατρική ελευθερία, αλλά ιατρική τυραννία από παγκοσμιοποιημένες οντότητες.

Αυτό είναι το μήνυμα αυτού του κόμικς, που δημοσιεύτηκε στους υπαλλήλους της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ένα από τα αποσπάσματα του κόμικς έχει ως εξής:

"Τα μέτρα ασφαλείας που ακολούθησαν έκαναν την ύπαρξή μας εντελώς ανυπόφορη".

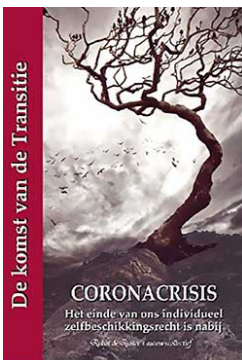
Η πανδημία απεικονίζεται κατά τη διάρκεια των θερινών Ολυμπιακών Αγώνων του 2012



Κατά τη διάρκεια της εναρκτήριας παράστασης των θερινών Ολυμπιακών Αγώνων του 2012, μια πανδημία από κοροναϊό αναπαρήχθη για τα μάτια όλου του κόσμου. Δεκάδες νοσοκομειακά κρεβάτια, μεγάλος αριθμός νοσηλευτών που έγιναν μαριονέτες ενός συστήματος ελέγχου, ο θάνατος που караδοκούσε, ένας δαιμονικός γίγαντας που υψωνόταν πάνω από τον κόσμο, και ολόκληρο το θέατρο φωτιζόταν με τέτοιο τρόπο ώστε, αν το δει κανείς από τον ουρανό, να μοιάζει με κοροναϊό.

Γιατί οι Ολυμπιακοί Αγώνες έδειξαν μια πανδημία κοροναϊού, στην εναρκτήρια παράστασή τους;

Προβλέπεται παγκόσμιος αποκλεισμός το 2008.



Ο συγγραφέας και ερευνητής Robin de Ruiter προέβλεψε το 2008 ότι θα επέλθει παγκόσμιος αποκλεισμός.

Είπε ότι ο σκοπός αυτού θα ήταν να δημιουργηθεί ένας νέος κόσμος αυταρχικού ελέγχου.

Επειδή πολλά από αυτά που έγραψε το 2008 συμβαίνουν τώρα μπροστά στα μάτια μας, το βιβλίο αυτό επανεκδόθηκε.

Οι δημοσιογράφοι προέβλεψαν τη σχεδιαζόμενη πανδημία.

Το 2014 ο ερευνητής δημοσιογράφος **Harry Vox** προέβλεψε μια προγραμματισμένη παγκόσμια πανδημία και είπε γιατί η "άρχουσα τάξη" θα έκανε κάτι τέτοιο:

"Δεν θα σταματήσουν μπροστά σε τίποτα για να ολοκληρώσουν την εργαλειοθήκη του ελέγχου τους. Ένα από τα πράγματα που έλειπαν από την εργαλειοθήκη τους είναι οι καραντίνες και οι απαγορεύσεις

κυκλοφορίας. Το σχέδιο είναι να μολυνθούν εκατοντάδες χιλιάδες άνθρωποι και να δημιουργήσουν την επόμενη φάση ελέγχου".

'Το σχέδιο είναι να μολυνθούν εκατοντάδες χιλιάδες άνθρωποι από αυτό και να δημιουργηθεί η επόμενη φάση ελέγχου'.

HARRY VOX,

ΓΝΩΣΤΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ ΔΗΜΟΣΙΟΓΡΑΦΟΣ

'Σενάριο για το μέλλον'

περιγράφει παγκόσμια πανδημία

Αυτός ο διάσημος ερευνητής αναφέρεται σε ένα διάσημο έγγραφο του Ιδρύματος Ροκφέλερ στο οποίο όλα όσα βλέπουμε να συμβαίνουν τώρα, κυριολεκτικά προβλέπονται με μεγάλη λεπτομέρεια: η παγκόσμια πανδημία, τα λουκέτα, η κατάρρευση της οικονομίας και η επιβολή αυταρχικού ελέγχου.

Όλα αυτά περιγράφονται με τρομακτική ακρίβεια... δέκα χρόνια πριν συμβούν!



Το έγγραφο φέρει τον τίτλο "Σενάριο για το μέλλον της τεχνολογίας και της διεθνούς ανάπτυξης". Αυτό τα λέει όλα: **ένα σενάριο για το μέλλον**. Διαθέτει ένα κεφάλαιο με τίτλο "LockStep", στο οποίο αναφέρεται μια παγκόσμια πανδημία σαν να είχε συμβεί στο παρελθόν, αλλά το οποίο σαφώς προορίζεται ως πρόβα για το μέλλον.

Η πανδημία του 2020 περιγράφεται με τρομακτικές λεπτομέρειες στο "Σενάριο για το μέλλον" του Ιδρύματος Ροκφέλερ, που γράφτηκε το 2010.

Το "Σενάριο για το μέλλον" συνεχίζει με τη σύγκριση δύο διαφορετικών αντιδράσεων στην προβλεπόμενη πανδημία: οι ΗΠΑ απλώς "αποθάρρυναν έντονα" τους ανθρώπους να μην πετούν, ενώ η Κίνα επέβαλε υποχρεωτική καραντίνα για όλους τους πολίτες. Η πρώτη αντίδραση κατηγορείται ότι εξαπλώνει ακόμη περισσότερο τον ιό, ενώ η επιβολή ασφυκτικού αποκλεισμού επαινείται. Στη συνέχεια περιγράφει την εφαρμογή του ολοκληρωτικού ελέγχου:

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, οι εθνικοί ηγέτες σε όλο τον κόσμο τέντωσαν την εξουσία τους και επέβαλαν αεροστεγείς κανόνες και περιορισμούς, από την υποχρεωτική χρήση μάσκας προσώπου μέχρι τον έλεγχο της θερμοκρασίας του σώματος στις εισόδους σε κοινόχρηστους χώρους όπως οι σιδηροδρομικοί σταθμοί και τα σούπερ μάρκετ.

Είναι σαφές ότι η κάμψη της εξουσίας είναι η επιθυμητή αντίδραση. Αλλά τα πράγματα χειροτερεύουν, σύμφωνα με αυτό το "Σενάριο του μέλλοντος":

«Ακόμα και μετά την εξασθένηση της πανδημίας, αυτός ο πιο αυταρχικός έλεγχος και η εποπτεία των πολιτών και των δραστηριοτήτων τους παρέμεινε και μάλιστα εντάθηκε».

«Στις ανεπτυγμένες χώρες, αυτή η αυξημένη εποπτεία πήρε πολλές μορφές: βιομετρικές ταυτότητες για όλους τους πολίτες, για παράδειγμα, και αυστηρότερη ρύθμιση βασικών βιομηχανιών, η σταθερότητα των οποίων θεωρήθηκε ζωτικής σημασίας για τα εθνικά συμφέροντα».

Σύμφωνα με το Ίδρυμα Ροκφέλερ, μια παγκόσμια πανδημία πρέπει να οδηγήσει σε αυξημένο έλεγχο, όπου οι άνθρωποι παραδίδουν ευχαρίστως την ελευθερία τους, προκειμένου να νιώσουν και πάλι ασφαλείς.

Εγχειρίδιο για τον παγκόσμιο έλεγχο

Τώρα που η αναγγελθείσα πανδημία είναι πράγματι εδώ, το ίδιο Ίδρυμα Ροκφέλερ προχώρησε στο δεύτερο βήμα: ένα εγχειρίδιο για το πώς θα εφαρμοστούν τα νέα συστήματα ελέγχου κατά τη διάρκεια αυτής της πανδημίας. Το βιβλίο δείχνει ότι μόνο όταν όλα τα απαιτούμενα δίκτυα ελέγχου είναι έτοιμα, ο κόσμος μπορεί να ανοίξει και πάλι.



Όταν συνδυάσετε τα δύο έγγραφα του Ροκφέλερ, βλέπετε το σχέδιο:

1) Πρώτα ανακοινώνουν μια παγκόσμια πανδημία με έναν κορονοϊό και λένε σε τι θα πρέπει να οδηγήσει: σε ένα εντελώς νέο επίπεδο αυταρχικού ελέγχου.

2) Δεύτερον, δίνουν πρακτικά βήματα για το πώς θα εφαρμοστεί αυτό το σύστημα ελέγχου.

Αυτά είναι απεικονίσεις και αποσπάσματα από τον οδηγό τους:

«Οι ψηφιακές εφαρμογές και το λογισμικό παρακολούθησης με προστασία της ιδιωτικής ζωής θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρέως για να καταστεί δυνατή η πληρέστερη παρακολούθηση των επαφών»

«Για να ελέγξουμε πλήρως την επιδημία Covid-19, πρέπει να εξετάσουμε την πλειοψηφία του πληθυσμού σε εβδομαδιαία βάση»

Σύμφωνα με το "Σενάριο του μέλλοντος" τους, ολόκληρος ο παγκόσμιος πληθυσμός θα πρέπει να αποκτήσει μια ψηφιακή ταυτότητα που θα δείχνει ποιος έχει λάβει όλα τα εμβόλια. Χωρίς επαρκείς εμβολιασμούς, θα απαγορεύεται η πρόσβαση σε σχολεία, συναυλίες, εκκλησίες, δημόσια μέσα μεταφοράς κ.λπ.

Και τώρα, από το 2020, αυτό ακριβώς ζητούν ο Bill Gates και πολλές κυβερνήσεις.

Οι επαφές όλων πρέπει να ελέγχονται

Σε ένα κυβερνητικό βίντεο που διέρρευσε, βλέπουμε μια συνομιλία μεταξύ του πρώην Αμερικανού προέδρου Μπιλ Κλίντον και του Άντριου Κουόμο, του κυβερνήτη της πολιτείας της Νέας Υόρκης. Συζητούν για το πώς θα δημιουργηθεί ένα μεγάλο σύστημα ελέγχου που θα ελέγχει ολόκληρο τον πληθυσμό και θα ελέγχει όλες τις επαφές του. Συζητούν για το πώς θα δημιουργήσουν έναν στρατό για να εκτελέσουν αυτό το σύστημα ελέγχου.



«Πρέπει να διοριστούν εκατοντάδες και εκατοντάδες πράκτορες ελέγχου. Θα εξετάζουν τους πάντες και στη συνέχεια θα ελέγχουν όλες τις επαφές τους. Αυτό δεν έχει ξαναγίνει ποτέ σε αυτή την κλίμακα. Πρόκειται για έναν στρατό ανακριτών που θα ελέγχουν τις επαφές όλων»

**ANDREW CUOMO
ΚΥΒΕΡΝΗΤΗΣ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΥΟΡΚΗΣ**


Ένα εντελώς νέο επίπεδο παγκόσμιου ελέγχου παγκόσμιος έλεγχος

Ο Μπιλ Γκέιτς κατέστησε επίσης σαφές ότι θα πρέπει να επιτρέπεται να ταξιδεύουν, να πηγαίνουν στο σχολείο, να συμμετέχουν σε συναντήσεις και να εργάζονται μόνο όσοι έχουν εμβολιαστεί κατά του Covid-19. (11) Ήδη αναπτύσσονται ψηφιακές ταυτότητες εμβολίων (12) και ο Γκέιτς έχει πατέντα για την τεχνολογία που καθιστά δυνατή την ανίχνευση του σώματος ενός ατόμου οπουδήποτε. Η τεχνολογία αυτή ονομάζεται WO2020-060606. Επιπλέον, ο Gates θέλει να δημιουργήσει ένα παγκόσμιο δίκτυο παρακολούθησης, το οποίο θα παρακολουθεί όλους όσους έχουν έρθει σε επαφή με το Covid-19.

Σύνδεση του σώματός σας με την τεχνητή νοημοσύνη.

Η Μεγάλη Τεχνολογία και η Μεγάλη Φαρμακοβιομηχανία θέλουν να μας συνδέσουν όλους σε παγκόσμια δίκτυα που θα μπορούν να μας παρακολουθούν 24 ώρες το 24ωρο και να... αποφασίζουν αν μπορούμε να κινούμαστε ελεύθερα ή όχι. Με αυτό κατά νου, μια συγκεκριμένη εφεύρεση από το 2015 γίνεται ενδιαφέρουσα.

Το 2015 ο Richard Rothschild εφηύρε μια "Μέθοδο για τον έλεγχο του COVID-19". Η μέθοδος συνίσταται στην αποστολή των προσωπικών μας πληροφοριών για την υγεία μας στο "σύννεφο", το οποίο ελέγχεται από τη Μεγάλη Τεχνολογία.

 US 20200279585A1		
(19) United States		
(12) Patent Application Publication	(10) Pub. No.: US 2020/0279585 A1	
Rothschild	(43) Pub. Date: Sep. 3, 2020	
(54) SYSTEM AND METHOD FOR TESTING FOR COVID-19	G06K 9/00 (2006.01) H04N 5/76 (2006.01) H04N 9/82 (2006.01) G16H 40/63 (2006.01)	
(71) Applicant: Richard A. Rothschild, London (GB)		
(72) Inventor: Richard A. Rothschild		
(21) Appl. No.: 16/876,114		
(22) Filed: May 17, 2020		
(60) Provisional application No. 62/240,783, filed on Oct. 13, 2015.		
Related U.S. Application Data		(57) ABSTRACT
(63) Continuation-in-part of application No. 16/704,844, filed on Dec. 5, 2019, which is a continuation of application No. 16/273,141, filed on Feb. 11, 2019, now Pat. No. 10,522,188, which is a continuation of application No. 15/495,485, filed on Apr. 24, 2017, now Pat. No. 10,242,713, which is a continuation of application No. 15/293,211, filed on Oct. 13, 2016, now abandoned.	A method is provided for acquiring and transmitting biometric data (e.g., vital signs) of a user, where the data is analyzed to determine whether the user is suffering from a viral infection, such as COVID-19. The method includes using a pulse oximeter to acquire at least pulse and blood oxygen saturation percentage, which is transmitted wirelessly to a smartphone. To ensure that the data is accurate, an accelerometer within the smartphone is used to measure movement of the smartphone and/or the user. Once accurate data is acquired, it is uploaded to the cloud (or host), where the data is used (alone or together with other vital signs) to determine whether the user is suffering from (or likely to suffer from) a viral infection, such as COVID-19. Depending on the specific requirements, the data, changes thereto, and/or the determination can be used to alert medical staff and take corresponding actions.	
(60) Provisional application No. 62/240,783, filed on Oct. 13, 2015.		
Publication Classification		
(51) Int. Cl.		
G1B 27/10 (2006.01)		
G1B 27/031 (2006.01)		

Ο Richard Rothschild δεν είναι επαγγελματίας ιατρός, αλλά δικηγόρος. Γιατί ένας δικηγόρος θέλει να δημιουργήσει μια μέθοδο για την ανίχνευση ιών; Βρίσκουμε την απάντηση εξετάζοντας την άλλη του εφεύρεση. Ανέπτυξε ένα σύστημα όπου οι άνθρωποι βιντεοσκοποούνται για να συλλέξουν λεπτομερείς πληροφορίες για το πρόσωπο, το σώμα, τις κινήσεις τους κ.λπ.

Αυτά τα δεδομένα βίντεο συνδυάζονται στη συνέχεια με άλλες προσωπικές πληροφορίες και αποστέλλονται στο cloud, όπου συνδέονται με την τεχνητή νοημοσύνη.

Εάν όλα τα προσωπικά ιατρικά δεδομένα μας βρίσκονται "στο σύννεφο", μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τις αρχές για να μας παρακολουθούν και να μας ελέγχουν.

Το σχέδιο: ενέσιμη χορήγηση εμβολίου που αλλοιώνει το DNA στην ανθρωπότητα



Ο διάσημος ερευνητής δημοσιογράφος Anthony Patch έκανε πολυετή έρευνα σχετικά με τα σχέδια ελέγχου του κόσμου, μέσω δημιουργούμενων πανδημιών και υποχρεωτικών εμβολίων. Κατά τη διάρκεια μιας συνέντευξης το 2014, ο εν λόγω ερευνητής προέβλεψε τα εξής:

"Θα απελευθερώσουν έναν ανθρωπογενή κοροναϊό. Ως αποτέλεσμα οι άνθρωποι θα απαιτήσουν ένα εμβόλιο για την προστασία τους. Αυτό το εμβόλιο θα προσθέσει ένα τρίτο στέλεχος DNA στο σώμα ενός ατόμου, καθιστώντας το ουσιαστικά υβρίδιο. Μόλις ένα άτομο εμβολιαστεί, σχεδόν αμέσως το DNA του θα υποστεί μετασχηματισμό. Αυτή η γενετική αλλαγή θα κάνει τους ανθρώπους να χάσουν την ικανότητα

να σκέφτονται μόνοι τους, χωρίς καν να γνωρίζουν ότι αυτό συνέβη. Έτσι μπορούν να ελεγχθούν πιο εύκολα, να γίνουν σκλάβοι για την ελίτ".

Φυσικά αυτό ακούγεται τρελό - και είναι πράγματι τρελό. Ωστόσο, πρέπει να γνωρίζουμε ότι αυτός ο επαγγελματίας ερευνητής δεν είναι ανόητος. Έχει κάνει πολυετή έρευνα και αυτά είναι όσα ανακάλυψε με την πάροδο των ετών.

Πρέπει να είμαστε προσεκτικοί ώστε να μην απορρίπτουμε υγιείς γνώσεις, βασισμένες σε πολυετείς έρευνες, απλώς και μόνο λόγω της δικής μας έλλειψης διορατικότητας σε αυτά τα θέματα.

20 χρόνια έρευνας λένε: το εμβόλιο θα αλλάξει το DNA μας

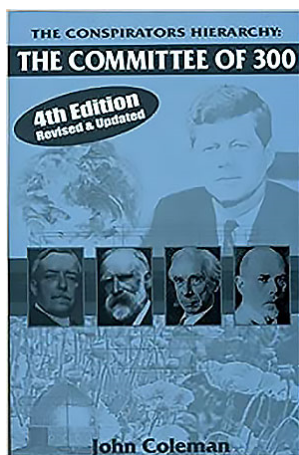
Η γιατρός Carrie Madej έχει διευθύνει δύο ιατρικές κλινικές στη Γεωργία και μελετά το DNA και τα εμβόλια τα τελευταία είκοσι χρόνια. Έχει φτιάξει ένα επείγον βίντεο στο οποίο προειδοποιεί ότι υπάρχει ένα σχέδιο για την ένεση της ανθρωπότητας με πολύ επικίνδυνα εμβόλια για το Covid-19. Ο σκοπός αυτών των νέων εμβολίων θα είναι διπτός:

1) να επαναπρογραμματίσουν το DNA μας και να μας κάνουν υβρίδια που θα είναι πιο εύκολο να ελεγχθούν.

2) να μας συνδέσουν με την τεχνητή νοημοσύνη μέσω μιας ψηφιακής ταυτότητας εμβολίου, η οποία θα ανοίξει επίσης ένα εντελώς νέο πεδίο ελέγχου.

Αυτή η ειδικός γιατρός λέει ότι έχει παρατηρήσει πολλές φορές πώς οι ασθενείς εξαπλώνονται σε πληθυσμούς με αεροσκάφη. Για λόγους ασφαλείας, δεν είναι σε θέση να μοιραστεί περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτό δημόσια.

Ερημοποίηση της γης μέσω οργανωμένων επιδημιών



Ο Dr. John Coleman ήταν αξιωματικός πληροφοριών της CIA, ο οποίος έγραψε ένα βιβλίο με τίτλο "Η Επιτροπή των 300". Στο βιβλίο αυτό εξηγεί πώς οι μυστικές κοινωνίες χειραγωγούν τις κυβερνήσεις, την υγειονομική περίθαλψη, τις βιομηχανίες τροφίμων, τα μέσα μαζικής ενημέρωσης κ.ο.κ. Το βιβλίο αυτό μπορείτε να το βρείτε στην ιστοσελίδα της CIA.

Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους των πολλών μυστικών εταιρειών που ελέγχουν τις κυβερνήσεις και τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, είναι η ερήμωση της γης.

Ο Δρ Κόλμαν λέει τα εξής σχετικά με τη στρατηγική τους:

"Τουλάχιστον 4 δισεκατομμύρια "άχρηστοι φαγάδες" θα εξαλειφθούν μέχρι το έτος 2050 μέσω περιορισμένων πολέμων και οργανωμένων επιδημιών θανατηφόρων ασθενειών ταχείας δράσης".

DR. JOHN COLEMAN, ΑΞΙΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΤΗΣ CIA

Διατήρηση της ανθρωπότητας κάτω από 500.000.000



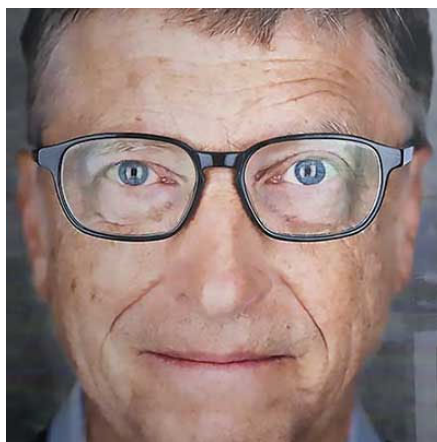
Το 1980 ανεγέρθηκε στη Γεωργία ένα μνημείο από γρανίτη, το οποίο ονομάστηκε Guidestones. Μια σειρά από 10 κατευθυντήριες γραμμές είναι χαραγμένες στην κατασκευή σε οκτώ σύγχρονες γλώσσες, ενώ ένα συντομότερο μήνυμα είναι χαραγμένο στην κορυφή της κατασκευής σε τέσσερις αρχαίες γλωσσικές γραφές. Η πρώτη κατευθυντήρια γραμμή έχει ως εξής:

1. Διατηρήστε την ανθρωπότητα κάτω των 500.000.000 σε διαρκή ισορροπία με τη φύση.

Ο αξιωματικός της CIA Dr. Coleman αποκάλυψε ότι μία από τις μεθόδους τους για τη "διατήρηση της ανθρωπότητας" είναι να προκαλέσουν "οργανωμένες επιδημίες θανατηφόρων ασθενειών ταχείας δράσης".

Χρήση εμβολίων για τη μείωση της ανθρωπότητας

Κατά τη διάρκεια μιας ομιλίας στο TED, ο Bill Gates επανέλαβε αυτόν τον στόχο, όταν είπε κυριολεκτικά ότι τα νέα εμβόλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση του παγκόσμιου πληθυσμού κατά 10-15%!



'Υπάρχουν τώρα 6,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι στη γη και σύντομα θα είναι 9 δισεκατομμύρια. Ωστόσο, μπορούμε να μειώσουμε αυτόν τον αριθμό κατά δέκα έως δεκαπέντε τοις εκατό, αν κάνουμε καλή δουλειά με τα νέα εμβόλια, την υγειονομική περίθαλψη και τον έλεγχο των γεννήσεων'.

ΜΠΙΛ ΓΚΕΙΤΣ, ΈΜΠΟΡΟΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Εμβόλιο Covid-19 για τον έλεγχο του πληθυσμού;

Ο Mike Adams είναι δημοσιευμένος επιστήμονας τροφίμων, συγγραφέας του δημοφιλούς επιστημονικού βιβλίου Food Forensics και ιδρυτής των διαπιστευμένων κατά ISO εργαστηρίων CWC Labs. Πριν από χρόνια είχε πει τα εξής: **«Ένα τροποποιημένο βιολογικό όπλο θα απελευθερωθεί σε πληθυσμιακά κέντρα. Θα υπάρξουν εκκλήσεις για μαζική κυβερνητική χρηματοδότηση της βιομηχανίας εμβολίων για να βρει ένα εμβόλιο. Ως εκ θαύματος θα αναπτυχθεί ένα εμβόλιο σε χρόνο ρεκόρ. Όλοι θα κληθούν να μπουν στη σειρά και να κάνουν αυτό το εμβόλιο».**

Υπάρχει πράγματι μια απελευθέρωση ενός κατασκευασμένου βιολογικού όπλου, ακολουθούμενη από μια εντολή για εμβόλιο, μαζική κυβερνητική χρηματοδότηση για τη βιομηχανία εμβολίων και ένα εμβόλιο που αναπτύσσεται σε χρόνο ρεκόρ.

Το υπόλοιπο μήνυμά του είναι ότι αυτό το εμβόλιο θα αρχίσει σιγά-σιγά να σκοτώνει εκατομμύρια - αν όχι δισεκατομμύρια - ανθρώπους μέσα σε λίγα χρόνια. Θα είναι ένα εμβόλιο που θα σκοτώσει, σχεδιασμένο για να μειώσει τον παγκόσμιο πληθυσμό.

ΉΤΑΝ Η ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ;

Χιλιάδες γιατροί σε όλο τον κόσμο αποκαλούν την πανδημία παγκόσμιο έγκλημα, μια παγκόσμια δικτατορία με υγειονομική δικαιολογία.

Τα χρόνια πριν από το COVID-19 όλος ο κόσμος άρχισε ξαφνικά να διανέμει εκατοντάδες εκατομμύρια κιτ δοκιμών PCR για το COVID-19.

Το 2013, ένας ερευνητής προέβλεψε ότι μια παγκόσμια πανδημία με κορονοϊό θα εκδηλωθεί το 2020. Το γνώριζε αυτό λόγω προσωπικής έρευνας των λεγόμενων "θεωριών συνωμοσίας".

Το 2017, ο Anthony Fauci εγγυήθηκε ένα αιφνιδιαστικό ξέσπασμα μιας μολυσματικής νόσου κατά τη διάρκεια της πρώτης θητείας της κυβέρνησης Trump.

Ακριβώς πριν από την παγκόσμια πανδημία κοροναϊού, ο Bill Gates οργάνωσε μια παγκόσμια άσκηση πανδημίας κοροναϊού: Event201.

Επίσης, λίγο πριν από το ξέσπασμα της επιδημίας, το Παγκόσμιο Συμβούλιο Παρακολούθησης Ετοιμότητας είπε στον κόσμο να είναι έτοιμος για μια πανδημία κοροναϊού.

Το 2018, το Ινστιτούτο Μοντελοποίησης Ασθενειών ανακοίνωσε μια παγκόσμια πανδημία με έναν ιό της γρίπης, με προέλευση την Κίνα στην περιοχή Wuhan.

Το 2018, ο Μπιλ και η Μελίνα Γκέιτς ανακοίνωσαν ότι τα επόμενα χρόνια θα υπάρξει παγκόσμια πανδημία από έναν τροποποιημένο ιό.

Ο κοροναϊός SARS-CoV-2 μπορεί να δημιουργήθηκε στο εργαστήριο βιολογικής ασφάλειας επιπέδου 4 στη Γουχάν, το οποίο έλαβε εκατομμύρια δολάρια από τον Anthony Fauci.

Αρκετές ταινίες απεικόνιζαν την πανδημία του κοροναϊού με μεγάλη λεπτομέρεια και αναφέρουν ακόμη και την υδροξυχλωροκίνη ως θεραπεία.

Ένα κόμικ που παρήχθη από την Ευρωπαϊκή Ένωση απεικονίζει έναν ιό που εξαπλώνεται παγκοσμίως. Η κρίση επιλύεται με την εφαρμογή ολοκληρωτικής ιατρικής τυραννίας.

Οι θερινοί Ολυμπιακοί Αγώνες του 2012 παρουσίασαν στην εναρκτήρια εκπομπή τους το σενάριο μιας πανδημίας από έναν κορονοϊό.

Ο ερευνητής δημοσιογράφος Harry Vox προέβλεψε το 2014 ότι θα δημιουργηθεί μια παγκόσμια πανδημία, ώστε η "άρχουσα τάξη" να μπορέσει να εφαρμόσει ένα υψηλότερο επίπεδο αυταρχικού ελέγχου.

Ο ερευνητής δημοσιογράφος Anthony Patch προέβλεψε μια παγκόσμια πανδημία με έναν τεχνητό ιό, ο οποίος θα χρησιμοποιηθεί για να επιβληθεί στην ανθρωπότητα ένα εμβόλιο που θα αλλοιώνει το DNA.

Η Dr. Carrie Madej μελέτησε το DNA και τα εμβόλια για δεκαετίες και λέει ότι το σχέδιο είναι να χρησιμοποιηθεί το εμβόλιο COVID-19 για να ξεκινήσει η διαδικασία του υπερανθρωπισμού: ο επαναπρογραμματισμός του ανθρώπινου DNA.

Ο αξιωματικός της CIA Dr. John Coleman μελέτησε τις μυστικές κοινωνίες και λέει ότι στόχος τους είναι να ερημώσουν τη γη μέσω οργανωμένων πανδημιών θανατηφόρων ασθενειών ταχείας δράσης.

Στην πολιτεία της Τζόρτζια ανεγέρθηκε το 1980 ένα τεράστιο μνημείο με δέκα κατευθυντήριες γραμμές για την ανθρωπότητα, σε οκτώ γλώσσες. Η πρώτη από αυτές τις "Δέκα Εντολές" είναι ότι η ανθρωπότητα πρέπει να μειωθεί σε μισό δισεκατομμύριο ανθρώπους.

Ο Μπιλ Γκέιτς δήλωσε κατά τη διάρκεια μιας ομιλίας στο TED ότι τα νέα εμβόλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση του παγκόσμιου πληθυσμού κατά 10-15%.

Ο "Health Ranger", Mike Adams, προέβλεψε πριν από χρόνια αυτό που βλέπουμε να συμβαίνει τώρα: την απελευθέρωση ενός μηχανικά κατασκευασμένου βιολογικού όπλου, ακολουθούμενη από μια εντολή για

εμβόλια, μαζική κυβερνητική χρηματοδότηση της βιομηχανίας εμβολίων και ένα εμβόλιο που αναπτύσσεται σε χρόνο ρεκόρ.

Το 2010, το Ίδρυμα Ροκφέλερ δημοσίευσε το "Σενάριο για το μέλλον..." στο οποίο περιγράφει μια επερχόμενη παγκόσμια πανδημία, η οποία θα πρέπει να οδηγήσει στην εφαρμογή αυταρχικού ελέγχου επί των ανθρώπων, ο οποίος στη συνέχεια θα ενταθεί μετά την πανδημία.

Το 2020, το Ίδρυμα Ροκφέλερ δημοσίευσε ένα εγχειρίδιο για το πώς θα δημιουργηθεί αυτός ο κόσμος ελέγχου, με έναν οδηγό βήμα προς βήμα. Λένε ότι η ζωή δεν μπορεί να επιστρέψει στο φυσιολογικό, μέχρι ο κόσμος να γίνει "κλειδωμένος" με αυτόν τον έλεγχο από πάνω προς τα κάτω από τις αυταρχικές κυβερνήσεις.

Βλέπουμε πράγματι ότι ο Μπιλ Γκέιτς και πολλοί άλλοι παγκοσμίως καταλαμβάνουν αμέσως τον έλεγχο με πρωτοφανείς τρόπους, επιβάλλοντας ταυτότητες εμβολίων, μικροτσιπ που θα εμφυτεύονται στους ανθρώπους, επιβάλλοντας τη χρήση μάσκας προσώπου, κοινωνική απομάκρυνση, αναγκαστικά λουκέτα, ακραία παρακολούθηση επαφών κ.ο.κ.

Μέρος αυτού του ελέγχου από πάνω προς τα κάτω είναι η ακραία λογοκρισία κάθε φωνής από γιατρούς, επιστήμονες ή άλλους ειδικούς που ασκούν κριτική σε αυτό που συμβαίνει.

Δείτε πώς χρησιμοποιείται ο COVID για την εφαρμογή της τυραννίας.

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΑ LOCK DOWNS – ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟΣ ΕΓΚΛΙΣΜΟΣ

Τα lock downs καταστρέφουν τις ζωές εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο, ενώ δεν υπάρχει η παραμικρή απόδειξη ότι συμβάλλουν στην πρόληψη της εξάπλωσης των ασθενειών. Στην πραγματικότητα, χιλιάδες επιστήμονες και γιατροί αποκαλύπτουν πώς τα lock downs προκαλούν καταστροφή σε πολλαπλά επίπεδα, όπως η δραματική αύξηση των αυτοκτονιών, της κατάχρησης ουσιών, της ενδοοικογενειακής βίας, της κακοποίησης παιδιών, της σοβαρής κατάθλιψης και των ψυχικών ασθενειών. Τα lock downs ουσιαστικά καταστρέφουν αμέτρητες μικρές επιχειρήσεις, γεγονός που είναι καταστροφικό για τις κοινότητές μας. Τα λουκέτα αναγκάζουν τον κόσμο να αγοράζει μόνο από τις μεγαλοεπιχειρήσεις - οι οποίες ενδιαδόξως δεν κλείνουν ποτέ - με αποτέλεσμα αυτές να γίνονται ακόμα πλουσιότερες, ενώ η ανθρωπότητα στο σύνολό της βυθίζεται σε μια απύθμενη άβυσσο φτώχειας.

ΦΟΝΙΚΕΣ ΜΑΣΚΕΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ

Οι εντολές για μάσκες προκαλούν τρόμο και αγωνία στις κοινωνίες παντού, ενώ η επιστήμη δείχνει ότι οι μάσκες στην πραγματικότητα αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης, με τη συνεχή εισπνοή επιβλαβών βακτηρίων και τοξινών που κανονικά εκπνέουμε χωρίς μάσκα. Οι μάσκες μειώνουν την πρόσληψη του κρίσιμου οξυγόνου, γεγονός που μειώνει την ανοσία μας. Οι μάσκες προσώπου προκαλούν εγκεφαλική ομίχλη, πονοκέφαλο, κόπωση και ακόμη και μόνιμη εγκεφαλική βλάβη. Τα κύτταρα και τα όργανα του σώματός μας χρειάζονται οξυγόνο για να είναι υγιή και η στέρησή του είναι καταστροφική. Οι μάσκες δημιουργούν επίσης ένα συνεχές επίπεδο άγχους, το οποίο είναι επιβλαβές για την ευημερία μας, επιπλέον εμποδίζουν την ουσιαστική ανθρώπινη αλληλεπίδραση, προκαλώντας μια συνεχή αίσθηση απομόνωσης και φόβου. Οι μάσκες αποανθρωποποιούν τους ανθρώπους, δημιουργώντας μια κοινωνία φοβισμένων, απρόσωπων ατόμων, που δεν μιλούν πλέον με τους άλλους.

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΠΟΣΤΑΣΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η κοινωνική αποστασιοποίηση προκαλεί συναισθηματικό τραύμα στην ανθρωπότητα, εμποδίζοντας τους ανθρώπους να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με τρόπους που είναι κρίσιμοι για τη συναισθηματική, ψυχολογική και σωματική μας υγεία. Κορυφαίοι επιστήμονες σε όλο τον κόσμο έχουν επανειλημμένα δηλώσει την έλλειψη οποιασδήποτε επιστημονικής απόδειξης για την κοινωνική αποστασιοποίηση. Για κάποιο σκοτεινό λόγο όμως αυτό αγνοείται και οι άνθρωποι αναγκάζονται να ζουν σε συνεχή φόβο, πιστεύοντας ότι πρέπει να μένουν μακριά από τους άλλους, επειδή οι συνάνθρωποί τους αποτελούν δήθεν "απειλή" γι' αυτούς. Αυτό συμβάλλει περαιτέρω στην αρρωστημένη ατμόσφαιρα συνεχούς φόβου, άγχους και απελπισίας.

ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

Εμβόλια που έχουν δεκάδες θανατηφόρες παρενέργειες - όπως φλεγμονές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικά επεισόδια, ακραίες αλλεργικές αντιδράσεις, επιληπτικές κρίσεις κ.λπ. - και τα οποία έχουν παρακάμψει όλες τις απαραίτητες δοκιμές ασφαλείας (οι οποίες διαρκούν 5-10 χρόνια), επιβάλλονται σε ολόκληρους πληθυσμούς. Πειραματική γονιδιακή τεχνολογία, γενετικά τροποποιημένοι οργανισμοί που δεν έχουν αποκαλυφθεί, υλικό από αμβλωμένα μωρά και ζώα και μια μεγάλη ποικιλία τοξικών χημικών ουσιών και μετάλλων εγχέονται σε εκατομμύρια υγιείς ανθρώπους. Εν τω μεταξύ, κάθε ασφαλής, φτηνή και 100% αποτελεσματική θεραπεία για την κολίτιδα καταστέλλεται από τις λεγόμενες "οργανώσεις υγείας" και απαγορεύεται από τις κυβερνήσεις. Εκατομμύρια άνθρωποι έχουν πεθάνει άσκοπα επειδή ποτέ δεν ενημερώθηκαν για τις ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπείες. Οι γιατροί που θεράπευσαν επιτυχώς χιλιάδες ασθενείς με κολίτιδα λογοκρίνονται σε όλο τον κόσμο. Η φωνή τους δεν μπορεί να ακουστεί, επειδή η ανθρωπότητα πρέπει να πιστέψει ότι αυτό το εξαιρετικά επικίνδυνο εμβόλιο είναι η μόνη λύση για αυτή τη "θανατηφόρα ασθένεια".

99,7 % ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Όλη αυτή η καταστροφική τρέλα γίνεται για μια ασθένεια που έχει το ίδιο ποσοστό επιβίωσης με την εποχική γρίπη: 99,7%. Αυτή η υποτιθέμενη "θανατηφόρα ασθένεια" μπορεί ακόμη και να θεραπευτεί εύκολα με ένα από τα πολλά ασφαλή φάρμακα όπως HCQ + ψευδάργυρος, ιβερμεκτίνη, βουδεσονίδη, διοξειδίο του χλωρίου, υπεροξειδίο του υδρογόνου κ.λπ.

Επιστημονικές μελέτες για μάσκες

**ΓΙΑΤΙ ΟΙ ΜΑΣΚΕΣ ΔΕΝ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΝ COVID-19 ΚΑΙ
ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΑ ΑΠΟ ΚΑΝΕΝΑΝ ΙΟ, ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΘΕΤΩΣ ΠΡΟΚΑΛΛΟΥΝ
ΣΟΒΑΡΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ**

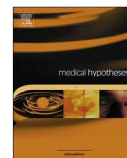
ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ STANFORD ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΑΣΚΕΣ

Δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των масκών προσώπου. Οι δυσμενείς φυσιολογικές, ψυχολογικές και υγειονομικές επιπτώσεις είναι διαπιστωμένες.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy

Facemasks in the COVID-19 era: A health hypothesis

Baruch Vainshelboim*

Cardiology Division, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System/Stanford University, Palo Alto, CA, United States

ARTICLE INFO

Keywords:
Physiology
Psychology
Health
SARS-CoV-2
Safety
Efficacy

ABSTRACT

Many countries across the globe utilized medical and non-medical facemasks as non-pharmaceutical intervention for reducing the transmission and infectivity of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Although, scientific evidence supporting facemasks' efficacy is lacking, adverse physiological, psychological and health effects are established. It has been hypothesized that facemasks have compromised safety and efficacy profile and should be avoided from use. The current article comprehensively summarizes scientific evidences with respect to wearing facemasks in the COVID-19 era, providing proper information for public health and decisions making.

Introduction

Facemasks are part of non-pharmaceutical interventions providing some breathing barrier to the mouth and nose that have been utilized for reducing the transmission of respiratory pathogens [1]. Facemasks can be medical and non-medical, where two types of the medical masks primarily used by healthcare workers [1,2]. The first type is National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)-certified N95 mask, a filtering face-piece respirator, and the second type is a surgical mask [1]. The designed and intended uses of N95 and surgical masks are different in the type of protection they potentially provide. The N95s are typically composed of electret filter media and seal tightly to the face of the wearer, whereas surgical masks are generally loose fitting and may or may not contain electret-filtering media. The N95s are designed to reduce the wearer's inhalation exposure to infectious and harmful particles from the environment such as during extermination of insects. In contrast, surgical masks are designed to provide a barrier protection against splash, spittle and other body fluids to spray from the wearer (such as surgeon) to the sterile environment (patient during operation) for reducing the risk of contamination [1].

The third type of facemasks are the non-medical cloth or fabric masks. The non-medical facemasks are made from a variety of woven and non-woven materials such as Polypropylene, Cotton, Polyester, Cellulose, Gauze and Silk. Although non-medical cloth or fabric facemasks are neither a medical device nor personal protective equipment, some standards have been developed by the French Standardization Association (AFNOR Group) to define a minimum performance for filtration and breathability capacity [2]. The current article reviews the

scientific evidences with respect to safety and efficacy of wearing facemasks, describing the physiological and psychological effects and the potential long-term consequences on health.

Hypothesis

On January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) announced a global public health emergency of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) causing illness of coronavirus disease-2019 (COVID-19) [3]. As of October 1, 2020, worldwide 34,166,633 cases were reported and 1,018,876 have died with virus diagnosis. Interestingly, 99% of the detected cases with SARS-CoV-2 are asymptomatic or have mild condition, which contradicts with the virus name (*severe* acute respiratory syndrome-coronavirus-2) [4]. Although infection fatality rate (number of death cases divided by number of reported cases) initially seems quite high 0.029 (2.9%) [4], this over-estimation related to limited number of COVID-19 tests performed which biases towards higher rates. Given the fact that asymptomatic or minimally symptomatic cases is several times higher than the number of reported cases, the case fatality rate is considerably less than 1% [5]. This was confirmed by the head of National Institute of Allergy and Infectious Diseases from US stating, "the overall clinical consequences of COVID-19 are similar to those of severe seasonal influenza" [5], having a case fatality rate of approximately 0.1% [5–8]. In addition, data from hospitalized patients with COVID-19 and general public indicate that the majority of deaths were among older and chronically ill individuals, supporting the possibility that the virus may exacerbates existing conditions but rarely causes death by itself [9,10]. SARS-CoV-2 primarily

* Address: VA Palo Alto Health Care System, Cardiology 111C, 3801 Miranda Ave, Palo Alto, CA 94304, United States.
E-mail address: baruch.v1981@gmail.com.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110411>

Received 4 October 2020; Received in revised form 28 October 2020; Accepted 19 November 2020
Available online 22 November 2020
0306-9877/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

affects respiratory system and can cause complications such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), respiratory failure and death [3,9]. It is not clear however, what the scientific and clinical basis for wearing facemasks as protective strategy, given the fact that facemasks restrict breathing, causing hypoxemia and hypercapnia and increase the risk for respiratory complications, self-contamination and exacerbation of existing chronic conditions [2,11–14].

Of note, hyperoxia or oxygen supplementation (breathing air with high partial O_2 pressures that above the sea levels) has been well established as therapeutic and curative practice for variety acute and chronic conditions including respiratory complications [11,15]. It fact, the current standard of care practice for treating hospitalized patients with COVID-19 is breathing 100% oxygen [16–18]. Although several countries mandated wearing facemask in health care settings and public areas, scientific evidences are lacking supporting their efficacy for reducing morbidity or mortality associated with infectious or viral diseases [2,14,19]. Therefore, it has been hypothesized: 1) the practice of wearing facemasks has compromised safety and efficacy profile, 2) Both medical and non-medical facemasks are ineffective to reduce human-to-human transmission and infectivity of SARS-CoV-2 and COVID-19, 3) Wearing facemasks has adverse physiological and psychological effects, 4) Long-term consequences of wearing facemasks on health are detrimental.

Evolution of hypothesis

Breathing Physiology

Breathing is one of the most important physiological functions to sustain life and health. Human body requires a continuous and adequate oxygen (O_2) supply to all organs and cells for normal function and survival. Breathing is also an essential process for removing metabolic byproducts [carbon dioxide (CO_2)] occurring during cell respiration [12,13]. It is well established that acute significant deficit in O_2 (hypoxemia) and increased levels of CO_2 (hypercapnia) even for few minutes can be severely harmful and lethal, while chronic hypoxemia and hypercapnia cause health deterioration, exacerbation of existing conditions, morbidity and ultimately mortality [11,20–22]. Emergency medicine demonstrates that 5–6 min of severe hypoxemia during cardiac arrest will cause brain death with extremely poor survival rates [20–23]. On the other hand, chronic mild or moderate hypoxemia and hypercapnia such as from wearing facemasks resulting in shifting to higher contribution of anaerobic energy metabolism, decrease in pH levels and increase in cells and blood acidity, toxicity, oxidative stress, chronic inflammation, immunosuppression and health deterioration [11–13,24].

Efficacy of facemasks

The physical properties of medical and non-medical facemasks suggest that facemasks are ineffective to block viral particles due to their difference in scales [16,17,25]. According to the current knowledge, the virus SARS-CoV-2 has a diameter of 60 nm to 140 nm [nanometers (billionth of a meter)] [16,17], while medical and non-medical facemasks' thread diameter ranges from 55 μm to 440 μm [micrometers (one millionth of a meter), which is more than 1000 times larger [25]. Due to the difference in sizes between SARS-CoV-2 diameter and facemasks thread diameter (the virus is 1000 times smaller), SARS-CoV-2 can easily pass through any facemask [25]. In addition, the efficiency filtration rate of facemasks is poor, ranging from 0.7% in non-surgical, cotton-gauze woven mask to 26% in cotton sweeter material [2]. With respect to surgical and N95 medical facemasks, the efficiency filtration rate falls to 15% and 58%, respectively when even small gap between the mask and the face exists [25].

Clinical scientific evidence challenges further the efficacy of facemasks to block human-to-human transmission or infectivity. A

randomized controlled trial (RCT) of 246 participants [123 (50% symptomatic)] who were allocated to either wearing or not wearing surgical facemask, assessing viruses transmission including coronavirus [26]. The results of this study showed that among symptomatic individuals (those with fever, cough, sore throat, runny nose ect...) there was no difference between wearing and not wearing facemask for coronavirus droplets transmission of particles of $>5 \mu\text{m}$. Among asymptomatic individuals, there was no droplets or aerosols coronavirus detected from any participant with or without the mask, suggesting that asymptomatic individuals do not transmit or infect other people [26]. This was further supported by a study on infectivity where 445 asymptomatic individuals were exposed to asymptomatic SARS-CoV-2 carrier (been positive for SARS-CoV-2) using close contact (shared quarantine space) for a median of 4 to 5 days. The study found that none of the 445 individuals was infected with SARS-CoV-2 confirmed by real-time reverse transcription polymerase [27].

A meta-analysis among health care workers found that compared to no masks, surgical mask and N95 respirators were not effective against transmission of viral infections or influenza-like illness based on six RCTs [28]. Using separate analysis of 23 observational studies, this meta-analysis found no protective effect of medical mask or N95 respirators against SARS virus [28]. A recent systematic review of 39 studies including 33,867 participants in community settings (self-report illness), found no difference between N95 respirators versus surgical masks and surgical mask versus no masks in the risk for developing influenza or influenza-like illness, suggesting their ineffectiveness of blocking viral transmissions in community settings [29].

Another meta-analysis of 44 non-RCT studies ($n = 25,697$ participants) examining the potential risk reduction of facemasks against SARS, middle east respiratory syndrome (MERS) and COVID-19 transmissions [30]. The meta-analysis included four specific studies on COVID-19 transmission (5,929 participants, primarily health-care workers used N95 masks). Although the overall findings showed reduced risk of virus transmission with facemasks, the analysis had severe limitations to draw conclusions. One of the four COVID-19 studies had zero infected cases in both arms, and was excluded from meta-analytic calculation. Other two COVID-19 studies had unadjusted models, and were also excluded from the overall analysis. The meta-analytic results were based on only one COVID-19, one MERS and 8 SARS studies, resulting in high selection bias of the studies and contamination of the results between different viruses. Based on four COVID-19 studies, the meta-analysis failed to demonstrate risk reduction of facemasks for COVID-19 transmission, where the authors reported that the results of meta-analysis have low certainty and are inconclusive [30].

In early publication the WHO stated that "facemasks are not required, as no evidence is available on its usefulness to protect non-sick persons" [14]. In the same publication, the WHO declared that "cloth (e.g. cotton or gauze) masks are not recommended under any circumstance" [14]. Conversely, in later publication the WHO stated that the usage of fabric-made facemasks (Polypropylene, Cotton, Polyester, Cellulose, Gauze and Silk) is a general community practice for "preventing the infected wearer transmitting the virus to others and/or to offer protection to the healthy wearer against infection (prevention)" [2]. The same publication further conflicted itself by stating that due to the lower filtration, breathability and overall performance of fabric facemasks, the usage of woven fabric mask such as cloth, and/or non-woven fabrics, should only be considered for infected persons and not for prevention practice in asymptomatic individuals [2]. The Central for Disease Control and Prevention (CDC) made similar recommendation, stating that only symptomatic persons should consider wearing facemask, while for asymptomatic individuals this practice is not recommended [31]. Consistent with the CDC, clinical scientists from Departments of Infectious Diseases and Microbiology in Australia counsel against facemasks usage for health-care workers, arguing that there is no justification for such practice while normal caring relationship between patients and medical staff could be compromised [32].

Moreover, the WHO repeatedly announced that “at present, there is no direct evidence (from studies on COVID-19) on the effectiveness face masking of healthy people in the community to prevent infection of respiratory viruses, including COVID-19” [2]. Despite these controversies, the potential harms and risks of wearing facemasks were clearly acknowledged. These including self-contamination due to hand practice or non-replaced when the mask is wet, soiled or damaged, development of facial skin lesions, irritant dermatitis or worsening acne and psychological discomfort. Vulnerable populations such as people with mental health disorders, developmental disabilities, hearing problems, those living in hot and humid environments, children and patients with respiratory conditions are at significant health risk for complications and harm [2].

Physiological effects of wearing facemasks

Wearing facemask mechanically restricts breathing by increasing the resistance of air movement during both inhalation and exhalation process [12,13]. Although, intermittent (several times a week) and repetitive (10–15 breaths for 2–4 sets) increase in respiration resistance may be adaptive for strengthening respiratory muscles [33,34], prolonged and continues effect of wearing facemask is maladaptive and could be detrimental for health [11–13]. In normal conditions at the sea level, air contains 20.93% O₂ and 0.03% CO₂, providing partial pressures of 100 mmHg and 40 mmHg for these gases in the arterial blood, respectively. These gas concentrations significantly altered when breathing occurs through facemask. A trapped air remaining between the mouth, nose and the facemask is rebreathed repeatedly in and out of the body, containing low O₂ and high CO₂ concentrations, causing hypoxemia and hypercapnia [11–13,35,36]. Severe hypoxemia may also provoke cardiopulmonary and neurological complications and is considered an important clinical sign in cardiopulmonary medicine [37–42]. Low oxygen content in the arterial blood can cause myocardial ischemia, serious arrhythmias, right or left ventricular dysfunction, dizziness, hypotension, syncope and pulmonary hypertension [43]. Chronic low-grade hypoxemia and hypercapnia as result of using facemask can cause exacerbation of existing cardiopulmonary, metabolic, vascular and neurological conditions [37–42]. Table 1 summarizes the physiological, psychological effects of wearing facemask and their potential long-term consequences for health.

In addition to hypoxia and hypercapnia, breathing through facemask residues bacterial and germs components on the inner and outside layer of the facemask. These toxic components are repeatedly rebreathed back

into the body, causing self-contamination. Breathing through facemasks also increases temperature and humidity in the space between the mouth and the mask, resulting a release of toxic particles from the mask’s materials [1,2,19,26,35,36]. A systematic literature review estimated that aerosol contamination levels of facemasks including 13 to 202,549 different viruses [1]. Rebreathing contaminated air with high bacterial and toxic particle concentrations along with low O₂ and high CO₂ levels continuously challenge the body homeostasis, causing self-toxicity and immunosuppression [1,2,19,26,35,36].

A study on 39 patients with renal disease found that wearing N95 facemask during hemodialysis significantly reduced arterial partial oxygen pressure (from PaO₂ 101.7 to 92.7 mm Hg), increased respiratory rate (from 16.8 to 18.8 breaths/min), and increased the occurrence of chest discomfort and respiratory distress [35]. Respiratory Protection Standards from Occupational Safety and Health Administration, US Department of Labor states that breathing air with O₂ concentration below 19.5% is considered oxygen-deficiency, causing physiological and health adverse effects. These include increased breathing frequency, accelerated heart rate and cognitive impairments related to thinking and coordination [36]. A chronic state of mild hypoxia and hypercapnia has been shown as primarily mechanism for developing cognitive dysfunction based on animal studies and studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease [44].

The adverse physiological effects were confirmed in a study of 53 surgeons where surgical facemask were used during a major operation. After 60 min of facemask wearing the oxygen saturation dropped by more than 1% and heart rate increased by approximately five beats/min [45]. Another study among 158 health-care workers using protective personal equipment primarily N95 facemasks reported that 81% (128 workers) developed new headaches during their work shifts as these become mandatory due to COVID-19 outbreak. For those who used the N95 facemask greater than 4 h per day, the likelihood for developing a headache during the work shift was approximately four times higher [Odds ratio = 3.91, 95% CI (1.35–11.31) p = 0.012], while 82.2% of the N95 wearers developed the headache already within ≤10 to 50 min [46].

With respect to cloth facemask, a RCT using four weeks follow up compared the effect of cloth facemask to medical masks and to no masks on the incidence of clinical respiratory illness, influenza-like illness and laboratory-confirmed respiratory virus infections among 1607 participants from 14 hospitals [19]. The results showed that there were no difference between wearing cloth masks, medical masks and no masks for incidence of clinical respiratory illness and laboratory-confirmed respiratory virus infections. However, a large harmful effect with more than 13 times higher risk [Relative Risk = 13.25 95% CI (1.74 to 100.97) was observed for influenza-like illness among those who were wearing cloth masks [19]. The study concluded that cloth masks have significant health and safety issues including moisture retention, reuse, poor filtration and increased risk for infection, providing recommendation against the use of cloth masks [19].

Psychological effects of wearing facemasks

Psychologically, wearing facemask fundamentally has negative effects on the wearer and the nearby person. Basic human-to-human connectivity through face expression is compromised and self-identity is somewhat eliminated [47–49]. These dehumanizing movements partially delete the uniqueness and individuality of person who wearing the facemask as well as the connected person [49]. Social connections and relationships are basic human needs, which innately inherited in all people, whereas reduced human-to-human connections are associated with poor mental and physical health [50,51]. Despite escalation in technology and globalization that would presumably foster social connections, scientific findings show that people are becoming increasingly more socially isolated, and the prevalence of loneliness is increasing in last few decades [50,52]. Poor social connections are closely related to

Table 1
Physiological and Psychological Effects of Wearing Facemask and Their Potential Health Consequences.

Physiological Effects	Psychological Effect	Health Consequences
<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxemia • Hypercapnia • Shortness of breath • Increase lactate concentration • Decline in pH levels • Acidosis • Toxicity • Inflammation • Self-contamination • Increase in stress hormones level (adrenaline, noradrenaline and cortisol) • Increased muscle tension • Immunosuppression 	<ul style="list-style-type: none"> • Activation of “fight or flight” stress response • Chronic stress condition • Fear • Mood disturbances • Insomnia • Fatigue • Compromised cognitive performance 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased predisposition for viral and infection illnesses • Headaches • Anxiety • Depression • Hypertension • Cardiovascular disease • Cancer • Diabetes • Alzheimer disease • Exacerbation of existing conditions and diseases • Accelerated aging process • Health deterioration • Premature mortality

isolation and loneliness, considered significant health related risk factors [50–53].

A meta-analysis of 91 studies of about 400,000 people showed a 13% increased mortality risk among people with low compare to high contact frequency [53]. Another meta-analysis of 148 prospective studies (308,849 participants) found that poor social relationships was associated with 50% increased mortality risk. People who were socially isolated or felt lonely had 45% and 40% increased mortality risk, respectively. These findings were consistent across ages, sex, initial health status, cause of death and follow-up periods [52]. Importantly, the increased risk for mortality was found comparable to smoking and exceeding well-established risk factors such as obesity and physical inactivity [52]. An umbrella review of 40 systematic reviews including 10 meta-analyses demonstrated that compromised social relationships were associated with increased risk of all-cause mortality, depression, anxiety suicide, cancer and overall physical illness [51].

As described earlier, wearing facemasks causing hypoxic and hypercapnic state that constantly challenges the normal homeostasis, and activates “fight or flight” stress response, an important survival mechanism in the human body [11–13]. The acute stress response includes activation of nervous, endocrine, cardiovascular, and the immune systems [47,54–56]. These include activation of the limbic part of the brain, release stress hormones (adrenalin, neuro-adrenalin and cortisol), changes in blood flow distribution (vasodilation of peripheral blood vessels and vasoconstriction of visceral blood vessels) and activation of the immune system response (secretion of macrophages and natural killer cells) [47,48]. Encountering people who wearing facemasks activates innate stress-fear emotion, which is fundamental to all humans in danger or life threatening situations, such as death or unknown, unpredictable outcome. While acute stress response (seconds to minutes) is adaptive reaction to challenges and part of the survival mechanism, chronic and prolonged state of stress-fear is maladaptive and has detrimental effects on physical and mental health. The repeatedly or continuously activated stress-fear response causes the body to operate on survival mode, having sustain increase in blood pressure, pro-inflammatory state and immunosuppression [47,48].

Long-Term health consequences of wearing facemasks

Long-term practice of wearing facemasks has strong potential for devastating health consequences. Prolonged hypoxic-hypercapnic state compromises normal physiological and psychological balance, deteriorating health and promotes the developing and progression of existing chronic diseases [11–13,23,38,39,43,47,48,57]. For instance, ischemic heart disease caused by hypoxic damage to the myocardium is the most common form of cardiovascular disease and is a number one cause of death worldwide (44% of all non-communicable diseases) with 17.9 million deaths occurred in 2016 [57]. Hypoxia also playing an important role in cancer burden [58]. Cellular hypoxia has strong mechanistic feature in promoting cancer initiation, progression, metastasis, predicting clinical outcomes and usually presents a poorer survival in patients with cancer. Most solid tumors present some degree of hypoxia, which is independent predictor of more aggressive disease, resistance to cancer therapies and poorer clinical outcomes [59,60]. Worth note, cancer is one of the leading causes of death worldwide, with an estimate of more than 18 million new diagnosed cases and 9.6 million cancer-related deaths occurred in 2018 [61].

With respect to mental health, global estimates showing that COVID-19 will cause a catastrophe due to collateral psychological damage such as quarantine, lockdowns, unemployment, economic collapse, social isolation, violence and suicides [62–64]. Chronic stress along with hypoxic and hypercapnic conditions knocks the body out of balance, and can cause headaches, fatigue, stomach issues, muscle tension, mood disturbances, insomnia and accelerated aging [47,48,65–67]. This state suppressing the immune system to protect the body from viruses and bacteria, decreasing cognitive function, promoting the developing and

exacerbating the major health issues including hypertension, cardiovascular disease, diabetes, cancer, Alzheimer disease, rising anxiety and depression states, causes social isolation and loneliness and increasing the risk for prematurely mortality [47,48,51,56,66].

Conclusion

The existing scientific evidences challenge the safety and efficacy of wearing facemask as preventive intervention for COVID-19. The data suggest that both medical and non-medical facemasks are ineffective to block human-to-human transmission of viral and infectious disease such SARS-CoV-2 and COVID-19, supporting against the usage of facemasks. Wearing facemasks has been demonstrated to have substantial adverse physiological and psychological effects. These include hypoxia, hypercapnia, shortness of breath, increased acidity and toxicity, activation of fear and stress response, rise in stress hormones, immunosuppression, fatigue, headaches, decline in cognitive performance, predisposition for viral and infectious illnesses, chronic stress, anxiety and depression. Long-term consequences of wearing facemask can cause health deterioration, developing and progression of chronic diseases and premature death. Governments, policy makers and health organizations should utilize prosper and scientific evidence-based approach with respect to wearing facemasks, when the latter is considered as preventive intervention for public health.

CRedit authorship contribution statement

Baruch Vainshelboim: Conceptualization, Data curation, Writing - original draft.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] Fisher EM, Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, Shaffer RE. Validation and application of models to predict facemask influenza contamination in healthcare settings. *Risk Anal* 2014;34:1423–34.
- [2] World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Geneva, Switzerland; 2020.
- [3] Sobrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71–6.
- [4] Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. 2020.
- [5] Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* 2020;382:1268–9.
- [6] Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010). *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 1):S75–82.
- [7] Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses* 2009;3:37–49.
- [8] Centers for Disease, C., Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza — United States, 1976–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1057–62.
- [9] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
- [10] Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ Res* 2020;188.
- [11] American College of Sports Medicine. ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Sixth ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- [12] Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo VJ. ACSM's Advanced Exercise Physiology. second edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [13] Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise. 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012.
- [14] World Health Organization. Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. Geneva, Switzerland; 2020.

- [15] Sperlrich B, Zinner C, Hauser A, Holmberg HC, Węgrzyk J. The Impact of Hyperoxia on Human Performance and Recovery. *Sports Med* 2017;47:429–38.
- [16] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020.
- [17] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33.
- [18] Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA* 2020.
- [19] MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ open* 2015;5.
- [20] Patil KD, Halperin HR, Becker LB. Cardiac arrest: resuscitation and reperfusion. *Circ Res* 2015;116:2041–9.
- [21] Hazinski ME, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122:S250–75.
- [22] Kleinman ME, Goldberger ZD, Rea T, Swor RA, Bobrow BJ, Brennan EE, et al. American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2018;137:e7–13.
- [23] Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, Sweeney M. The Physiology of Cardiopulmonary Resuscitation. *Anesth Analg* 2016;122:767–83.
- [24] Chandrasekaran B, Fernandes S. "Exercise with facemask: Are we handling a devil's sword?" - A physiological hypothesis. *Med Hypotheses* 2020;144.
- [25] Konda A, Prakash A, Moss GA, Schmoldt M, Grant GD, Guha S. Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks. *ACS Nano* 2020;14:6339–47.
- [26] Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020;26:676–80.
- [27] Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020;169.
- [28] Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2016;188:567–74.
- [29] Chou R, Dana T, Jungbauer R, Weeks C, McDonagh MS. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med* 2020.
- [30] Chu DK, Akl EA, Duda S, Soto R, Yacoub S, Schunemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973–87.
- [31] Center for Disease Control and Prevention. Implementation of Mitigation Strategies for Communities with Local COVID-19 Transmission. Atlanta, Georgia; 2020.
- [32] Isaacs D, Britton P, Howard-Jones A, Kesson A, Khatami A, Marais B, et al. Do facemasks protect against COVID-19? *J Paediatr Child Health* 2020;56:976–7.
- [33] Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019;53.
- [34] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.
- [35] Kao TW, Huang KC, Huang YL, Tsai TJ, Hsieh BS, Wu MS. The physiological impact of wearing an N95 mask during hemodialysis as a precaution against SARS in patients with end-stage renal disease. *J Formos Med Assoc* 2004;103:624–8.
- [36] United States Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Respiratory Protection Standard, 29 CFR 1910.134; 2007.
- [37] ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–77.
- [38] American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014.
- [39] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GE, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191–225.
- [40] Ferrazza AM, Martellini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009;77:3–17.
- [41] Fletcher GE, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873–934.
- [42] Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126:2261–74.
- [43] Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol* 2013;98:1247–56.
- [44] Zheng GQ, Wang Y, Wang XT. Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: a possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses* 2008;71:111–3.
- [45] Beder A, Buyukkocak U, Sabuncuoglu H, Keskin ZA, Keskin S. Preliminary report on surgical mask induced deoxygenation during major surgery. *Neurologia (Astur)* 2008;19:121–6.
- [46] Ong JY, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZY, Sooi KWX, Tan YL, et al. Headaches Associated With Personal Protective Equipment - A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19. *Headache* 2020;60:864–77.
- [47] Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:607–28.
- [48] Thoits PA. Stress and health: major findings and policy implications. *J Health Soc Behav* 2010;51(Suppl):S41–53.
- [49] Haslam N. Dehumanization: an integrative review. *Pers Soc Psychol Rev* 2006;10:252–64.
- [50] Cohen S. Social relationships and health. *Am Psychol* 2004;59:676–84.
- [51] Leigh-Hunt M, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 2017;152:157–71.
- [52] Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010;7.
- [53] Shor E, Roelofs DJ. Social contact frequency and all-cause mortality: a meta-analysis and meta-regression. *Soc Sci Med* 2015;128:76–86.
- [54] McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171–9.
- [55] McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873–904.
- [56] Everly GS, Lating JM. A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. 4th ed. New York: NY Springer Nature; 2019.
- [57] World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals Geneva, Switzerland; 2018.
- [58] World Health Organization. World Cancer Report 2014. Lyon; 2014.
- [59] Wiggins JM, Opoku-Acheampong AB, Baumfalk DR, Siemann DW, Behnke BJ. Exercise and the Tumor Microenvironment: Potential Therapeutic Implications. *Exerc Sport Sci Rev* 2018;46:56–64.
- [60] Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:16–24.
- [61] Bray F, Feday J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018.
- [62] Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912–20.
- [63] Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med* 2020;180:817–8.
- [64] Izaguirre-Torres D, Siche R. Covid-19 disease will cause a global catastrophe in terms of mental health: A hypothesis. *Med Hypotheses* 2020;143.
- [65] Kudielka BM, Wust S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress* 2010;13:1–14.
- [66] Morey JH, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Curr Opin Psychol* 2015;5:13–7.
- [67] Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000;21:55–89.

Ιατρικές υποθέσεις 146 (2021) 110411**Κατάλογοι περιεχομένων διαθέσιμοι στο ScienceDirect****Ιατρικές υποθέσεις****Αρχική σελίδα περιοδικού: www.elsevier.com/locate/mehy****Μανδύες προσώπου στην εποχή του COVID-19: Υπόθεση υγείας****Baruch Vainshelboim *****Τμήμα Καρδιολογίας, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System/Stanford University, Palo Alto, CA, Ηνωμένες Πολιτείες**

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΡΘΡΟ

Λέξεις-κλειδιά: SARS-CoV-2

Ασφάλεια Αποτελεσματικότητα**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο χρησιμοποίησαν ιατρικές και μη ιατρικές μάσκες προσώπου ως μη φαρμακευτική παρέμβαση για τη μείωση της μετάδοσης και της μολυσματικότητας του κοροναϊού της νόσου-2019 (COVID-19). Παρόλο που δεν υπάρχουν επιστημονικές αποδείξεις που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αντιασφυξιόγων μάσκας προσώπου, έχουν διαπιστωθεί δυσμενείς φυσιολογικές, ψυχολογικές και υγειονομικές επιπτώσεις. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι μάσκες προσώπου έχουν υποβαθμισμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους. Το παρόν άρθρο συνοψίζει διεξοδικά τις επιστημονικές αποδείξεις σε σχέση με τη χρήση αντιασφυξιόγων μάσκας προσώπου στην εποχή του COVID-19, παρέχοντας πληροφορίες ευημερίας για τη δημόσια υγεία και τη λήψη αποφάσεων.

Εισαγωγή

Οι μάσκες προσώπου αποτελούν μέρος των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων που παρέχουν κάποιο αναπνευστικό φράγμα στο στόμα και τη μύτη και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της μετάδοσης των παθογόνων παραγόντων του αναπνευστικού συστήματος [1]. Οι μάσκες προσώπου μπορεί να είναι ιατρικές και μη ιατρικές, όπου δύο τύποι των ιατρικών μασκών χρησιμοποιούνται κυρίως από τους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης [1,2]. Ο πρώτος τύπος είναι η πιστοποιημένη από το Εθνικό Ινστιτούτο για την Ασφάλεια και την Υγεία στην Εργασία (NIOSH) μάσκα N95, μια αναπνευστική συσκευή με φίλτρο προσώπου και ο δεύτερος τύπος είναι η χειρουργική μάσκα [1]. Οι σχεδιασμένες και προβλεπόμενες χρήσεις των μασκών N95 και των χειρουργικών μασκών διαφέρουν ως προς το είδος της προστασίας που δυνητικά παρέχουν. Οι μάσκες N95 αποτελούνται συνήθως από μέσα ηλεκτρομαγνητικού φιλτραρίσματος και σφραγίζουν στεγανά το πρόσωπο του χρήστη, ενώ οι χειρουργικές μάσκες είναι γενικά χαλαρής εφαρμογής και μπορεί να περιέχουν ή να μην περιέχουν μέσα ηλεκτρομαγνητικού φιλτραρίσματος. Οι μάσκες N95 έχουν σχεδιαστεί για να μειώνουν την έκθεση του χρήστη στην εισπνοή σε μολυσματικά και επιβλαβή σωματίδια από το περιβάλλον, όπως κατά την εξολόθρευση εντόμων. Αντίθετα, οι χειρουργικές μάσκες είναι σχεδιασμένες για να παρέχουν προστασία φραγμού από πιτσιλιές, σάλια και άλλα σωματικά υγρά που ψεκάζονται από τον χρήστη (όπως ο χειρουργός) στο αποστειρωμένο περιβάλλον (ασθενής κατά τη διάρκεια της επέμβασης) για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης [1].

Ο τρίτος τύπος μάσκας προσώπου είναι οι μη ιατρικές υφασμάτινες ή υφασμάτινες μάσκες. Οι μη ιατρικές μάσκες προσώπου κατασκευάζονται από διάφορα υφασμένα και μη υφασμένα υλικά, όπως πολυπροπυλένιο, βαμβάκι, πολυεστέρας, κυτταρίνη, γάζα και μετάξι. Παρόλο που οι μη ιατρικές υφασμάτινες ή υφασμάτινες μάσκες προσώπου δεν είναι ούτε ιατρικό προϊόν ούτε εξοπλισμός ατομικής προστασίας, έχουν αναπτυχθεί ορισμένα πρότυπα από τη Γαλλική Ένωση Τυποποίησης (ομάδα AFNOR) για τον καθορισμό μιας ελάχιστης απόδοσης για την ικανότητα διήθησης και αναπνοής [2]. Το παρόν άρθρο εξετάζει τα επιστημονικά στοιχεία όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης μάσκας προσώπου, περιγράφοντας τις φυσιολογικές και ψυχολογικές επιδράσεις και τις πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες στην υγεία.

Υπόθεση

Στις 30 Ιανουαρίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακοίνωσε μια παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία λόγω του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου-κορονοϊού-2 (SARS-CoV-2) που προκαλεί ασθένεια της νόσου των κορονοϊών-2019 (COVID-19) [3]. Από την 1η Οκτωβρίου 2020, παγκοσμίως είχαν αναφερθεί 34.166.633 κρούσματα και 1.018.876 έχουν πεθάνει με διάγνωση του ιού. Είναι ενδιαφέρον ότι το 99% των ανιχνευθέντων κρουσμάτων με SARS-CoV-2 είναι ασυμπτωματικά ή έχουν ήπια κατάσταση, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με την ονομασία του ιού (σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-κορονοϊός-2) [4]. Παρόλο που το ποσοστό θνησιμότητας της λοίμωξης (αριθμός των περιπτώσεων θανάτου διαιρούμενο με τον αριθμό των επαναπροσδιορισμένων περιπτώσεων) φαίνεται αρχικά αρκετά υψηλό 0,029 (2,9%) [4], η υπερεκτίμηση αυτή σχετίζεται με τον περιορισμένο αριθμό των δοκιμών COVID-19 που πραγματοποιήθηκαν, γεγονός που μεροληπτεί προς υψηλότερα ποσοστά. Δεδομένου ότι τα ασυμπτωματικά ή ελάχιστα συμπτωματικά περιστατικά είναι πολλαπλάσια από τον αριθμό των δηλωθέντων περιστατικών, το ποσοστό θνησιμότητας είναι σημαντικά μικρότερο από 1% [5]. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τον επικεφαλής του Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων των ΗΠΑ, ο οποίος δήλωσε ότι "οι συνολικές κλινικές συνέπειες του COVID-19 είναι παρόμοιες με εκείνες της σοβαρής εποχικής γρίπης" [5], με ποσοστό θνησιμότητας περίπου 0,1% [5-8]. Επιπλέον, δεδομένα από νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 και το ευρύ κοινό δείχνουν ότι η πλειονότητα των θανάτων αφορούσε ηλικιωμένα και χρόνια πάσχοντα άτομα, υποστηρίζοντας την πιθανότητα ότι ο ιός μπορεί να επιδεινώνει τις υπάρχουσες καταστάσεις, αλλά σπάνια προκαλεί θάνατο από μόνος του [9,10]. Ο SARS-CoV-2 προσβάλλει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές όπως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο [3,9]. Ωστόσο, δεν είναι σαφές ποια είναι η επιστημονική και κλινική βάση για τη χρήση αντιασφυξιογόνων μάσκας ως στρατηγική προστασίας, δεδομένου ότι οι αντιασφυξιόνες μάσκες περιορίζουν την αναπνοή, προκαλώντας υποξαιμία και υπερκαπνία και αυξάνουν τον κίνδυνο για αναπνευστικές επιπλοκές, αυτομόλυνση και επιδείνωση των υφιστάμενων χρόνιων παθήσεων [2,11-14].

Σημειωτέον, η υπεροξία ή η συμπλήρωση οξυγόνου (αναπνοή αέρα με υψηλές μερικές πιέσεις O₂ που βρίσκονται πάνω από το επίπεδο της θάλασσας) έχει καθιερωθεί ως θεραπευτική και θεραπευτική πρακτική για ποικίλες οξείες και χρόνιες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών επιπλοκών [11,15]. Στην πραγματικότητα, η τρέχουσα καθιερωμένη πρακτική για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 είναι η αναπνοή 100% οξυγόνου [16-18]. Αν και αρκετές χώρες επέβαλαν τη χρήση μάσκας προσώπου σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης και δημόσιους χώρους, δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους για τη μείωση της νοσηρότητας ή της θνησιμότητας που σχετίζεται με μολυσματικές ή ιογενείς παθήσεις [2,14,19]. Ως εκ τούτου, έχει διατυπωθεί η υπόθεση: **1)** η πρακτική της χρήσης αντιασφυξιογόνων μάσκας προσώπου έχει υποβαθμισμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, **2)** τόσο οι ιατρικές όσο και οι μη ιατρικές αντιασφυξιόνες μάσκες προσώπου είναι αναποτελεσματικές για τη μείωση της μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο και της μολυσματικότητας των SARS-CoV-2 και COVID-19, **3)** η χρήση αντιασφυξιογόνων μάσκας προσώπου έχει δυσμενείς φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπτώσεις, **4)** Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης αντιασφυξιογόνων μάσκας προσώπου στην υγεία είναι επιζήμιες.

Εξέλιξη της υπόθεσης

Φυσιολογία της αναπνοής

Η αναπνοή είναι μία από τις σημαντικότερες φυσιολογικές λειτουργίες για τη διατήρηση της ζωής και της υγείας. Το ανθρώπινο σώμα απαιτεί συνεχή και επαρκή παροχή οξυγόνου (O₂) σε όλα τα όργανα και τα κύτταρα για τη φυσιολογική λειτουργία και επιβίωση. Η αναπνοή είναι επίσης μια ουσιαστική διαδικασία για την απομάκρυνση των μεταβολικών παραπροϊόντων [διοξείδιο του άνθρακα (CO₂)] που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της κυτταρικής αναπνοής [12,13]. Είναι αποδεδειγμένο ότι το οξύ σημαντικό έλλειμμα σε O₂ (υπο- οξαιμία) και τα αυξημένα επίπεδα CO₂ (υπερκαπνία) ακόμη και για λίγα λεπτά μπορεί να είναι σοβαρά επιβλαβή και θανατηφόρα, ενώ η χρόνια υποξαιμία και η υπερκαπνία προκαλούν επιδείνωση της υγείας, επιδείνωση των υφιστάμενων καταστάσεων, νοσηρότητα και τελικά θνησιμότητα [11,20-22]. Η επείγουσα ιατρική αποδεικνύει ότι 5-6 λεπτά σοβαρής υποξαιμίας κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής θα προκαλέσουν εγκεφαλικό θάνατο με εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά επιβίωσης [20-23]. Από την άλλη πλευρά, η χρόνια ήπια ή μέτρια υποξαιμία και υπερ- καπνία, όπως από τη χρήση αντιασφυξιογόνων μάσκας με αποτέλεσμα τη μετάβαση σε υψηλότερη συμβολή του αναερόβιου ενεργειακού μεταβολισμού, τη μείωση των επιπέδων pH και την αύξηση της οξύτητας των κυττάρων

και του αίματος, την τοξικότητα, το οξειδωτικό στρες, τη χρόνια φλεγμονή, την ανοσοκαταστολή και την επιδείνωση της υγείας [11-13,24].

Αποτελεσματικότητα των масκών προσώπου

Οι φυσικές ιδιότητες των ιατρικών και μη ιατρικών αντιασφυξιγόνων μάσκας υποδηλώνουν ότι οι αντιασφυξιγόνες μάσκες είναι αναποτελεσματικές στην παρεμπόδιση των ιικών σωματιδίων λόγω της διαφορετικής τους κλίμακας [16,17,25]. Σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις, ο ιός SARS-CoV-2 έχει διάμετρο από 60 nm έως 140 nm [νανόμετρα (δισεκατομμυριοστό του μέτρου)] [16,17], ενώ η διάμετρος του νήματος των ιατρικών και μη ιατρικών масκών προσώπου κυμαίνεται από 55 μm έως 440 μm [μικρόμετρα (εκατομμυριοστό του μέτρου)], η οποία είναι πάνω από 1000 φορές μεγαλύτερη [25]. Λόγω της διαφοράς των μεγεθών μεταξύ της διαμέτρου του SARS-CoV-2 και της διαμέτρου του νήματος των αντιασφυξιγόνων μάσκας προσώπου (ο ιός είναι 1000 φορές μικρότερος), ο SARS-CoV-2 μπορεί εύκολα να περάσει μέσα από οποιαδήποτε αντιασφυξιγόνο μάσκα προσώπου [25]. Επιπλέον, το ποσοστό διήθησης της αποτελεσματικότητας των αντιασφυξιγόνων μάσκας είναι φτωχό, που κυμαίνεται από 0,7% σε μη χειρουργική, υφαντή μάσκα από βαμβάκι- γάζα έως 26% σε βαμβακερό γλυκύτερο υλικό [2]. Όσον αφορά τις χειρουργικές και τις ιατρικές μάσκες προσώπου N95, το ποσοστό διήθησης απόδοσης πέφτει στο 15% και 58%, αντίστοιχα, όταν υπάρχει έστω και μικρό κενό μεταξύ της μάσκας και του προσώπου [25].

Τα κλινικά επιστημονικά στοιχεία αμφισβητούν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα των масκών προσώπου για την παρεμπόδιση της μετάδοσης ή της μολυσματικότητας από άνθρωπο σε άνθρωπο. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) 246 συμμετεχόντων [123 (50%) συμπτωματικοί] οι οποίοι κατανεμήθηκαν είτε να φορούν είτε να μη φορούν χειρουργική μάσκα προσώπου, αξιολογώντας τη μετάδοση ιών, συμπεριλαμβανομένου του κοροναϊού [26]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι μεταξύ των συμπτωματικών ατόμων (με πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, ρινική καταρροή κ.λπ...) δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της χρήσης και της μη χρήσης μάσκας προσώπου για τη μετάδοση σταγονιδίων κοροναϊού σωματιδίων >5 μm. Μεταξύ των ασυμπτωματικών ατόμων, δεν ανιχνεύθηκαν σταγονίδια ή αερολύματα κοροναϊού από κανέναν συμμετέχοντα με ή χωρίς μάσκα, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα ασυμπτωματικά άτομα δεν μεταδίδουν ή μολύνουν άλλους ανθρώπους [26]. Αυτό υποστηρίχθηκε περαιτέρω από μια μελέτη σχετικά με τη μολυσματικότητα, όπου 445 ασυμπτωματικά άτομα εκτέθηκαν σε ασυμπτωματικό φορέα SARS-CoV-2 (ήταν θετικοί για SARS-CoV-2) χρησιμοποιώντας στενή επαφή (κοινόχρηστος χώρος καραντίνας) για διάμεσο διάστημα 4 έως 5 ημερών. Η μελέτη διαπίστωσε ότι κανένα από τα 445 άτομα δεν είχε μολυνθεί με SARS-CoV-2 που επιβεβαιώθηκε με πολυμεράση αντίστροφης μεταγραφής σε πραγματικό χρόνο [27].

Μια μετα-ανάλυση μεταξύ των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης διαπίστωσε ότι σε σύγκριση με τη μη χρήση μάσκας, η χειρουργική μάσκα και οι αναπνευστήρες N95 δεν ήταν αποτελεσματικές έναντι της μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων ή ασθενειών που μοιάζουν με γρίπη με βάση έξι RCT [28]. Χρησιμοποιώντας ξεχωριστή ανάλυση 23 μελετών παρατήρησης, αυτή η μετα-ανάλυση δεν διαπίστωσε καμία προστατευτική επίδραση της ιατρικής μάσκας ή των αναπνευστήρων N95 έναντι του ιού SARS [28]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 39 μελετών που περιελάμβανε 33.867 συμμετέχοντες σε κοινοτικά περιβάλλοντα (αυτοαναφερόμενη ασθένεια), δεν διαπίστωσε καμία διαφορά μεταξύ των αναπνευστήρων N95 σε σχέση με τις χειρουργικές μάσκες και της χειρουργικής μάσκας σε σχέση με τη μη χρήση μάσκας στον κίνδυνο εμφάνισης γρίπης ή ασθένειας που μοιάζει με γρίπη, γεγονός που υποδηλώνει την αναποτελεσματικότητά τους ως προς την παρεμπόδιση της μετάδοσης του ιού σε κοινοτικά περιβάλλοντα [29].

Μια άλλη μετα-ανάλυση 44 μελετών που δεν αποτελούν αντικείμενο έρευνας και δοκιμής (n 25.697 συμμετέχοντες) εξέτασε τη δυναμική μείωση του κινδύνου των αντιασφυξιγόνων μάσκας κατά του SARS, του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS) και της μετάδοσης COVID-19 [30]. Η μετα-ανάλυση περιελάμβανε τέσσερις συγκεκριμένες μελέτες για τη μετάδοση του COVID-19 (5.929 συμμετέχοντες, κυρίως εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που χρησιμοποιούσαν μάσκες N95). Αν και τα συνολικά ευρήματα έδειξαν μειωμένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού με τις μάσκες προσώπου, η ανάλυση είχε αρκετούς περιορισμούς για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Μία από τις τέσσερις μελέτες COVID-19 είχε μηδενικές μολυσμένες περιπτώσεις και στα δύο σκέλη και αποκλείστηκε από τον μετα-ανάλυση υπολογισμό. Άλλες δύο μελέτες COVID-19 είχαν μη προσαρμοσμένα μοντέλα και αποκλείστηκαν επίσης από τη συνολική ανάλυση. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης βασίστηκαν σε μία μόνο μελέτη COVID-19, μία μελέτη MERS και 8 μελέτες SARS, με αποτέλεσμα μεγάλη μεροληψία επιλογής των μελετών και επιμόλυνση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών ιών. Με βάση

τέσσερις μελέτες COVID-19, η μετα-ανάλυση απέτυχε να καταδείξει τη μείωση του κινδύνου από τις μάσκες προσώπου για τη μετάδοση του COVID-19, όπου οι συγγραφείς ανέφεραν ότι τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έχουν χαμηλή βεβαιότητα και είναι ασαφή [30].

Σε πρώιμη δημοσίευση ο ΠΟΥ δήλωσε ότι "οι μάσκες προσώπου δεν απαιτούνται, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χρησιμότητά τους στην προστασία των μη ασθενών ατόμων" [14]. Στην ίδια δημοσίευση, ο ΠΟΥ δήλωσε ότι "τα υφάσματα (ε.

π.χ. βαμβακερές ή γάζες) μάσκες δεν συνιστώνται υπό οποιεσδήποτε συνθήκες" [14]. Αντίθετα, σε μεταγενέστερη δημοσίευση ο ΠΟΥ δήλωσε ότι η χρήση υφασμάτων μασκών προσώπου (πολυπροπυλένιο, βαμβάκι, πολυεστέρας, κυτταρίνη, γάζα και μετάξι) αποτελεί γενική κοινοτική πρακτική για "την πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τον μολυσμένο χρήστη σε άλλους ή/και για την προστασία του υγιούς χρήστη από τη μόλυνση (πρόληψη)" [2]. Η ίδια δημοσίευση αντιφάσκει περαιτέρω αναφέροντας ότι λόγω της χαμηλότερης διήθησης, της αναπνευστικότητας και της συνολικής απόδοσης των υφασμάτων προσωπίδων, η χρήση υφασμάτινης μάσκας, όπως το ύφασμα, ή/και μη υφασμένα υφάσματα, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για τα μολυσμένα άτομα και όχι για πρακτική πρόληψης σε ασυμπτωματικά άτομα [2]. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) έκανε παρόμοια σύσταση, αναφέροντας ότι μόνο τα συμπτωματικά άτομα θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο να φορούν μάσκα προσώπου, ενώ για τα ασυμπτωματικά άτομα δεν συνιστάται αυτή η πρακτική [31]. Σε συμφωνία με το CDC, κλινικοί επιστήμονες από τα Τμήματα Λοιμωδών Νοσημάτων και Μικροβιολογίας της Αυστραλίας συμβουλεύουν κατά της χρήσης μάσκας προσώπου για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, υποστηρίζοντας ότι δεν υπάρχει καμία δικαιολογία για μια τέτοια πρακτική, ενώ η κανονική σχέση φροντίδας μεταξύ ασθενών και ιατρικού προσωπικού θα μπορούσε να τεθεί σε κίνδυνο [32].

Επιπλέον, ο ΠΟΥ έχει επανειλημμένα ανακοινώσει ότι "προς το παρόν δεν υπάρχουν άμεσα στοιχεία (από μελέτες για το COVID-19) σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μάσκας προσώπου σε υγιή άτομα στην κοινότητα για την πρόληψη της μόλυνσης από ιούς του αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του COVID-19" [2]. Παρά τις εν λόγω αμφισβητήσεις, οι πιθανές βλάβες και οι κίνδυνοι από τη χρήση μάσκας προσώπου αναγνωρίστηκαν σαφώς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η αυτομόλυνση λόγω της πρακτικής των χεριών ή της μη αντικατάστασης όταν η μάσκα είναι υγρή, λερωμένη ή κατεστραμμένη, η ανάπτυξη δερματικών αλλοιώσεων στο πρόσωπο, ερεθιστικής δερματίτιδας ή επιδείνωσης της ακμής και ψυχολογικής δυσφορίας. Οι ευάλωτοι πληθυσμοί, όπως τα άτομα με διαταραχές ψυχικής υγείας, αναπτυξιακές αναπηρίες, προβλήματα ακοής, όσοι ζουν σε ζεστά και υγρά περιβάλλοντα, τα παιδιά και οι ασθενείς με αναπνευστικές παθήσεις, διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για επιπλοκές και βλάβες [2].

Φυσιολογικές επιδράσεις από τη χρήση αντιασφυξιγόνων μάσκας

Η χρήση μάσκας προσώπου περιορίζει μηχανικά την αναπνοή αυξάνοντας την αντίσταση στην κίνηση του αέρα τόσο κατά την εισπνοή όσο και κατά την εκπνοή [12,13]. Αν και η διαλείπουσα (αρκετές φορές την εβδομάδα) και επαναλαμβανόμενη (10-15 αναπνοές για 2-4 σετ) αύξηση της αντίστασης στην αναπνοή μπορεί να είναι προσαρμοστική για την ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών [33,34], η παρατεταμένη και συνεχής επίδραση της χρήσης μάσκας προσώπου είναι δυσπροσαρμοστική και θα μπορούσε να είναι επιζήμια για την υγεία [11-13]. Σε κανονικές συνθήκες στο επίπεδο της θάλασσας, ο αέρας περιέχει 20,93% O₂ και 0,03% CO₂, παρέχοντας μερικές πιέσεις 100 mmHg και 40 mmHg για αυτά τα αέρια στο αρτηριακό αίμα, αντίστοιχα. Αυτές οι συγκεντρώσεις αερίων μεταβάλλονται σημαντικά όταν η αναπνοή γίνεται μέσω μάσκας προσώπου. Ένας παγιδευμένος αέρας που παραμένει μεταξύ του στόματος, της μύτης και της μάσκας προσώπου αναπνέεται επανειλημμένα μέσα και έξω από το σώμα, συν-διατηρώντας χαμηλές συγκεντρώσεις O₂ και υψηλές συγκεντρώσεις CO₂, προκαλώντας υποξαιμία και υπερκαπνία [11-13,35,36]. Η σοβαρή υποξαιμία μπορεί επίσης να προκαλέσει καρδιοπνευμονικές και νευρολογικές επιπλοκές και θεωρείται σημαντικό κλινικό σημείο στην καρδιοπνευμονική ιατρική [37-42]. Η χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου, σοβαρές αρρυθμίες, δυσλειτουργία της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας, ζάλη, υπόταση, συγκοπή και πνευμονική υπέρταση [43]. Η χρόνια χαμηλού βαθμού υποξαιμία και υπερκαπνία ως αποτέλεσμα της χρήσης μάσκας προσώπου μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των υφιστάμενων καρδιοπνευμονικών, μεταβολικών, αγγειακών και νευρολογικών καταστάσεων [37-42]. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις φυσικο- λογικές, ψυχολογικές επιδράσεις της χρήσης μάσκας προσώπου και τις πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειές τους στην υγεία.

Εκτός από την υποξία και την υπερκαπνία, η αναπνοή μέσω της μάσκας προσώπου καταλείπει συστατικά βακτηρίων και μικροβίων στο εσωτερικό και εξωτερικό στρώμα της μάσκας προσώπου. Αυτά τα τοξικά συστατικά αναπνέονται επανειλημμένα πίσω στο σώμα, προκαλώντας αυτομόλυνση. Η αναπνοή μέσω μάσκας προσώπου αυξάνει επίσης τη θερμοκρασία και την υγρασία στο χώρο μεταξύ του στόματος και της μάσκας, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση τοξικών σωματιδίων από τα υλικά της μάσκας [1,2,19,26,35,36]. Μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση εκτίμησε ότι τα επίπεδα μόλυνσης των μασκών προσώπου από αερολύματα περιλαμβάνουν 13 έως 202.549 διαφορετικούς ιούς [1]. Η αναπνοή μολυσμένου αέρα με υψηλές συγκεντρώσεις βακτηρίων και τοξικών σωματιδίων μαζί με χαμηλά επίπεδα O₂ και υψηλά επίπεδα CO₂ προκαλούν συνεχώς την ομοιόσταση του οργανισμού, προκαλώντας αυτοτοξικότητα και ανοσοκαταστολή [1,2,19,26,35,36].

Μια μελέτη σε 39 ασθενείς με νεφρική νόσο διαπίστωσε ότι η χρήση μάσκας προσώπου N95 κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μείωσε σημαντικά την αρτηριακή μερική πίεση οξυγόνου (από PaO₂ 101,7 σε 92,7 mm Hg), αύξησε τον αναπνευστικό ρυθμό (από 16,8 σε 18,8 αναπνοές/λεπτό) και αύξησε την εμφάνιση δυσφορίας στο στήθος και αναπνευστικής δυσχέρειας [35]. Τα πρότυπα αναπνευστικής προστασίας από τη Διοίκηση Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας του Υπουργείου Εργασίας των ΗΠΑ αναφέρουν ότι η αναπνοή αέρα με συγκέντρωση O₂ κάτω από 19,5% θεωρείται ανεπάρκεια οξυγόνου, προκαλώντας φυσιολογικές και αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Αυτές περιλαμβάνουν αυξημένη συχνότητα αναπνοής, επιταχυνόμενο καρδιακό ρυθμό και γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με τη σκέψη και τον συντονισμό [36]. Μια χρόνια κατάσταση ήπιας υποξίας και υπερκαπνίας έχει αποδειχθεί ως πρωταρχικός μηχανισμός για την ανάπτυξη γνωστικών δυσλειτουργιών με βάση μελέτες σε ζώα και μελέτες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [44].

Οι δυσμενείς φυσιολογικές επιδράσεις επιβεβαιώθηκαν σε μια μελέτη 53 χειρουργών όπου χρησιμοποιήθηκε χειρουργική μάσκα προσώπου κατά τη διάρκεια μιας μεγάλης επέμβασης. Μετά από 60 λεπτά χρήσης μάσκας προσώπου ο κορεσμός του οξυγόνου μειώθηκε κατά περισσότερο από 1% και ο καρδιακός ρυθμός αυξήθηκε κατά περίπου πέντε παλμούς/λεπτό [45]. Μια άλλη μελέτη σε 158 εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που χρησιμοποιούσαν προστατευτικό ατομικό εξοπλισμό κυρίως μάσκες προσώπου N95 ανέφερε ότι το 81% (128 εργαζόμενοι) εμφάνισαν νέους πονοκεφάλους κατά τη διάρκεια της βάρδιας εργασίας τους, καθώς αυτοί έγιναν υποχρεωτικοί λόγω της επιδημίας COVID-19. Για όσους χρησιμοποιούσαν το προσωπίο N95 περισσότερο από 4 ώρες την ημέρα, η πιθανότητα να αναπτύξουν πονοκέφαλο κατά τη διάρκεια της βάρδιας εργασίας ήταν περίπου τέσσερις φορές υψηλότερη [Odds ratio 3,91, 95% CI (1,35-11,31) p 0,012], ενώ το 82,2% των ατόμων που φορούσαν N95 εμφάνισαν πονοκέφαλο ήδη μέσα σε 10 έως 50 λεπτά [46].

Όσον αφορά την υφασμάτινη μάσκα προσώπου, μια RCT με παρακολούθηση τεσσάρων εβδομάδων συνέκρινε την επίδραση της υφασμάτινης μάσκας προσώπου με ιατρικές μάσκες και με καμία μάσκα στην επίπτωση της κλινικής αναπνευστικής νόσου, της νόσου που μοιάζει με γρίπη και των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων λοιμώξεων από τον ιό του αναπνευστικού σε 1607 συμμετέχοντες από 14 νοσοκομεία [19]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ της χρήσης υφασμάτινων μασκών, ιατρικών μασκών και μη χρήσης μασκών όσον αφορά την επίπτωση κλινικής αναπνευστικής νόσου και εργαστηριακά επιβεβαιωμένων λοιμώξεων από ιούς του αναπνευστικού. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μεγάλη επιβλαβής επίδραση με περισσότερο από 13 φορές υψηλότερο κίνδυνο [Σχετικός κίνδυνος 13,25 95% CI (1,74 έως 100,97)] για ασθένεια που μοιάζει με γρίπη μεταξύ εκείνων που φορούσαν υφασμάτινες μάσκες [19]. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι υφασμάτινες μάσκες έχουν σημαντικά προβλήματα υγείας και ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της κατακράτησης υγρασίας, της επαναχρησιμοποίησης, της ανεπαρκούς διήθησης και του αυξημένου κινδύνου μόλυνσης, παρέχοντας σύσταση κατά της χρήσης υφασμάτινων μασκών [19].

Ψυχολογικές επιπτώσεις της χρήσης μάσκας προσώπου

Από ψυχολογικής άποψης, η χρήση μάσκας προσώπου έχει βασικά αρνητικές επιπτώσεις στον χρήστη και στο κοντινό πρόσωπο. Η βασική συνδεσιμότητα ανθρώπου με άνθρωπο μέσω της έκφρασης του προσώπου διακυβεύεται και η αυτο-ταυτότητα εξαλείφεται κατά κάποιο τρόπο [47-49]. Αυτές οι αποανθρωποποιητικές κινήσεις διαγράφουν εν μέρει τη μοναδικότητα και την ατομικότητα του ατόμου που φοράει τη μάσκα προσώπου καθώς και του συνδεδεμένου ατόμου [49]. Οι κοινωνικές συνδέσεις και οι σχέσεις είναι βασικές ανθρώπινες ανάγκες, οι οποίες κληρονομούνται έμφυτα σε όλους τους ανθρώπους, ενώ οι μειωμένες συνδέσεις ανθρώπου με άνθρωπο συνδέονται με κακή ψυχική και σωματική υγεία [50,51]. Παρά την κλιμάκωση της τεχνολογίας και της παγκοσμιοποίησης, που πιθανώς θα προωθούσαν τις κοινωνικές συνδέσεις, τα επιστημονικά ευρήματα δείχνουν ότι οι άνθρωποι απομονώνονται όλο και περισσότερο κοινωνικά και ο επιπολασμός της μοναξιάς αυξάνεται τις

τελευταίες δεκαετίες [50,52]. Οι ανεπαρκείς κοινωνικές σχέσεις συνδέονται στενά με την απομόνωση και τη μοναξιά, που θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την υγεία [50-53].

Μια μετα-ανάλυση 91 μελετών με περίπου 400.000 άτομα έδειξε 13% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων με χαμηλή συγκριτικά με την υψηλή συχνότητα επαφών [53]. Μια άλλη μετα-ανάλυση 148 προοπτικών μελετών (308.849 συμμετέχοντες) διαπίστωσε ότι οι φτωχές κοινωνικές σχέσεις σχετίζονταν με 50% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Τα άτομα που ήταν κοινωνικά ισοπεδωμένα ή έπεφταν μοναχικά είχαν 45% και 40% αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά ήταν συνεπή σε όλες τις ηλικίες, το φύλο, την αρχική κατάσταση υγείας, την αιτία θανάτου και τις περιόδους παρακολούθησης [52]. Είναι σημαντικό ότι ο αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας βρέθηκε συγκρίσιμος με το κάπνισμα και υπερέβαινε τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια [52]. Μια συνολική ανασκόπηση 40 συστηματικών ανασκοπήσεων, συμπεριλαμβανομένων 10 μετα-αναλύσεων, κατέδειξε ότι οι υποβαθμισμένες κοινωνικές σχέσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, κατάθλιψης, άγχους αυτοκτονίας, καρκίνου και συνολικής σωματικής ασθένειας [51].

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, η χρήση αντιασφυζιογόνων μάσκας προσώπου προκαλεί υποξική και υπερκαπνική κατάσταση που προκαλεί συνεχώς τη φυσιολογική ομοιόσταση και ενεργοποιεί την αντίδραση στρες "μάχη ή φυγή", έναν σημαντικό μηχανισμό επιβίωσης του ανθρώπινου οργανισμού [11-13]. Η οξεία απόκριση στο στρες περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του νευρικού, του ενδοκρινικού, του καρδιαγγειακού και του ανοσοποιητικού συστήματος [47,54-56]. Αυτές περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του μεταιχμιακού τμήματος του εγκεφάλου, την απελευθέρωση ορμονών του στρες (αδρεναλίνη, νευροαδρεναλίνη και κορτιζόλη), αλλαγές στην κατανομή της ροής του αίματος (αγγειοδιαστολή των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων και αγγειοσύσπαση των σπλαχνικών αιμοφόρων αγγείων) και ενεργοποίηση της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος (έκκριση μακροφάγων και κυττάρων φυσικών φονένων) [47,48]. Η συνάντηση με ανθρώπους που φορούν μάσκες προσώπου ενεργοποιεί το έμφυτο συναίσθημα του στρες-φόβου, το οποίο είναι θεμελιώδες για όλους τους ανθρώπους σε καταστάσεις κινδύνου ή απειλής της ζωής, όπως ο θάνατος ή άγνωστο, απρόβλεπτο αποτέλεσμα. Ενώ η οξεία αντίδραση στο στρες (δευτερόλεπτα έως λεπτά) είναι προσαρμοστική αντίδραση στις προκλήσεις και μέρος του μηχανισμού επιβίωσης, η χρόνια και παρατεταμένη κατάσταση στρες-φόβου είναι δυσπροσαρμοστική και έχει επιζήμιες επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία. Η επανειλημμένα ή συνεχώς ενεργοποιούμενη αντίδραση στρες-φόβος αναγκάζει τον οργανισμό να λειτουργεί σε κατάσταση επιβίωσης, έχοντας διατηρήσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης, προ- φλεγμονώδη κατάσταση και ανοσοκαταστολή [47,48].

Μακροπρόθεσμες συνέπειες για την υγεία από τη χρήση αντιασφυζιογόνων μάσκας

Η μακροχρόνια πρακτική της χρήσης αντιασφυζιογόνων μάσκας προσώπου έχει ισχυρό ενδεχόμενο καταστροφικών συνεπειών για την υγεία. Η παρατεταμένη υποξική-υπερκαπνική κατάσταση θέτει σε κίνδυνο τη φυσιολογική φυσιολογική και ψυχολογική ισορροπία, αποθαρρύνει την υγεία και προάγει την ανάπτυξη και εξέλιξη των υφιστάμενων χρόνιων ασθενειών [11-13,23,38,39,43,47,48,57]. Για παράδειγμα, η ισχαιμική καρδιοπάθεια που προκαλείται από υποξική βλάβη στο μυοκάρδιο είναι η πιο κοινή μορφή καρδιαγγειακής νόσου και αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (44% όλων των μη μεταδοτικών ασθενειών) με 17,9 εκατομμύρια θανάτους που σημειώθηκαν το 2016 [57]. Η υποξία παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην επιβάρυνση του καρκίνου [58]. Η κυτταρική υποξία έχει ισχυρό μηχανιστικό χαρακτηριστικό στην προώθηση της έναρξης, της εξέλιξης και της μετάστασης του καρκίνου, προ- υπαγορεύει τα κλινικά αποτελέσματα και συνήθως παρουσιάζει φτωχότερη επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο. Οι περισσότεροι συμπαγείς όγκοι παρουσιάζουν κάποιο βαθμό υποξίας, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα πιο επιθετικής νόσου, αντίστασης στις αντικαρκινικές θεραπείες και φτωχότερης κλινικής έκβασης [59,60]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο καρκίνος αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, με εκτιμήσεις για περισσότερες από 18 εκατομμύρια νέες διαγνωσμένες περιπτώσεις και 9,6 εκατομμύρια θανάτους που σχετίζονται με τον καρκίνο που σημειώθηκαν το 2018 [61].

Όσον αφορά την ψυχική υγεία, οι παγκόσμιες εκτιμήσεις δείχνουν ότι ο COVID- 19 θα προκαλέσει καταστροφή λόγω παράπλευρων ψυχολογικών ζημιών, όπως καραντίνα, αποκλεισμοί, ανεργία, οικονομική κατάρρευση, κοινωνική απομόνωση, βία και αυτοκτονίες [62-64]. Το χρόνιο στρες μαζί με τις υποξικές και υπερκαπνικές συνθήκες βγάζει τον οργανισμό από την ισορροπία και μπορεί να προκαλέσει πονοκεφάλους, κόπωση, στομαχικά προβλήματα, μυϊκή ένταση, διαταραχές της διάθεσης, αϋπνία και επιτάχυνση της γήρανσης [47,48,65-67]. Αυτή η κατάσταση καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα για την προστασία του οργανισμού από ιούς και βακτήρια, μειώνει τη γνωστική λειτουργία, προάγει την ανάπτυξη και επιδείνωση των σημαντικότερων προβλημάτων υγείας,

όπως η υπέρταση, η καρδιοαγγειακή νόσος, ο διαβήτης, ο καρκίνος, η νόσος Alzheimer, αυξάνει τις καταστάσεις άγχους και κατάθλιψης, προκαλεί κοινωνική απομόνωση και μοναξιά και αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας [47,48,51,56,66].

Πίνακας 1 Φυσιολογικές και ψυχολογικές επιδράσεις από τη χρήση μάσκας προσώπου και πιθανές συνέπειες για την υγεία.		
Φυσιολογικές επιπτώσεις	Ψυχολογική επίδραση	Συνέπειες για την υγεία
<ul style="list-style-type: none"> - Υποξαιμία - Υπερκαπνία - Δύσπνοια - Αύξηση της συγκέντρωσης γαλακτικού - Μείωση των επιπέδων pH - Οξέωση - Τοξικότητα - Φλεγμονή - Αυτομόλυνση - Αύξηση των επιπέδων των ορμονών του στρες (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη και κορτιζόλη) - Αυξημένη μυϊκή ένταση - Ανοσοκαταστολή 	<ul style="list-style-type: none"> - Ενεργοποίηση της αντίδρασης στρες "μάχη ή φυγή" - Χρόνια κατάσταση στρες - Φόβος - Διαταραχές της διάθεσης - Αϋπνία - Κόπωση - Υποβαθμισμένη γνωστική απόδοση 	<ul style="list-style-type: none"> - Αυξημένη προδιάθεση για ιώσεις και λοιμώξεις - Πονοκέφαλοι - Άγχος - Κατάθλιψη - Υπέρταση - Καρδιαγγειακές παθήσεις - Καρκίνος - Διαβήτης - Νόσος Αλτσχάιμερ - Επιδείνωση υφιστάμενων καταστάσεων και ασθενειών - Επιτάχυνση της διαδικασίας γήρανσης - Επιδείνωση της υγείας

Συμπέρασμα

Τα υπάρχοντα επιστημονικά στοιχεία αμφισβητούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης μάσκας προσώπου ως προληπτικής παρέμβασης για την COVID-19. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τόσο οι ιατρικές όσο και οι μη ιατρικές μάσκες προσώπου είναι αναποτελεσματικές για την παρεμπόδιση της μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο ιογενών και λοιμωδών ασθενειών όπως ο SARS-CoV-2 και ο COVID-19, γεγονός που συνηγορεί κατά της χρήσης μάσκας προσώπου. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση αντιασφυξιογόνων μάσκας έχει σημαντικές δυσμενείς φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Αυτές περιλαμβάνουν υποξία, υπερκαπνία, δύσπνοια, αυξημένη οξύτητα και τοξικότητα, ενεργοποίηση της αντίδρασης φόβου και στρες, αύξηση των ορμονών του στρες, ανοσοκαταστολή, κόπωση, πονοκεφάλους, μείωση της γνωστικής απόδοσης, προδιάθεση για ιογενείς και μολυσματικές ασθένειες, χρόνια στρες, άγχος και κατάθλιψη. Οι μακροχρόνιες συνέπειες της χρήσης μάσκας προσώπου μπορεί να προκαλέσουν αποτροπή της υγείας, ανάπτυξη και εξέλιξη χρόνιων ασθενειών και πρόωρο θάνατο. Οι κυβερνήσεις, οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής και οι οργανισμοί υγείας θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ευημερία και την επιστημονική τεκμηριωμένη προσέγγιση όσον αφορά τη χρήση αντιασφυξιογόνων μάσκας, όταν η τελευταία θεωρείται προληπτική παρέμβαση για τη δημόσια υγεία.

Δήλωση συμβολής συγγραφέων Credit.

Baruch Vainshelboim: Σύλληψη ιδέας, επιμέλεια δεδομένων, συγγραφή - αρχικό σχέδιο.

Δήλωση ανταγωνιστικών συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν γνωστά ανταγωνιστικά οικονομικά συμφέροντα ή προσωπικές σχέσεις που θα μπορούσαν να φανούν ότι επηρεάζουν την εργασία που αναφέρεται στην παρούσα εργασία.

Παραπομπές

[1] Fisher EM, Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, Shaffer RE. Επικύρωση και εφαρμογή μοντέλων για την πρόβλεψη της μόλυνσης από τη γρίπη με μάσκα προσώπου σε περιβάλλοντα υγειονομικής περιθαλψής. Risk Anal 2014;34:1423-34.

[2] Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Συμβουλές σχετικά με τη χρήση μασκών στο πλαίσιο του COVID-19. Γενεύη, Ελβετία; 2020.

[3] Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health

Organization declares global emergency: (COVID-19). Int J Surg 2020;76:71-6.

[4] Worldometer. ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΤΟΥ ΚΟΡΟΝΑΪΟΥ COVID-19. 2020.

[5] Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Πλοήγηση στο αχαρτογράφητο. N Engl J Med 2020;382:1268-9.

- [6] Shrestha SS, Swerdlow DL, Borse RH, Prabhu VS, Finelli L, Atkins CY, et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009-April 2010). *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 1):S75-82.
- [7] Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses* 2009;3:37-49.
- [8] Centers for Disease, C., Prevention. Εκτιμήσεις θανάτων που σχετίζονται με την εποχική γρίπη - Ηνωμένες Πολιτείες, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59: 1057-62.
- [9] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
- [10] Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Κίνδυνος θνησιμότητας από COVID-19 σε επίπεδο πληθυσμού για μη ηλικιωμένα άτομα συνολικά και για μη ηλικιωμένα άτομα χωρίς υποκείμενα νοσήματα στα επίκεντρα της πανδημίας. *Environ Res* 2020;188.
- [11] Αμερικανικό Κολέγιο Αθλητιατρικής. Εγχειρίδιο πόρων του ACSM για τις κατευθυντήριες γραμμές για τη δοκιμασία άσκησης και τη συνταγογράφηση. Έκτη έκδοση. Βαλτιμόρη: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- [12] Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo VJ. ACSM's Advanced Exercise Physiology. δεύτερη έκδοση. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [13] Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Φυσιολογία του αθλητισμού και της άσκησης. 5η έκδοση. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012.
- [14] Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Συμβουλές σχετικά με τη χρήση μασκών στην κοινότητα, κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον φροντίδας και σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης στο πλαίσιο της επιδημίας του νέου κοροναϊού (2019-nCoV). Γενεύη, Ελβετία; 2020.
- [15] Sperlich B, Zinner C, Hauser A, Holmberg HC, Wegrzyk J. The Impact of Hyperoxia on Human Performance and Recovery. *Sports Med* 2017;47:429-38.
- [16] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Παθοφυσιολογία, μετάδοση, διάγνωση και θεραπεία της νόσου των κοροναϊών 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020.
- [17] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
- [18] Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA* 2020.
- [19] MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA, et al. A cluster randomized trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ open* 2015;5.
- [20] Patil KD, Halperin HR, Becker LB. Καρδιακή ανακοπή: αναζωογόνηση και επαναιμάτωση. *Circ Res* 2015;116:2041-9.
- [21] Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122:S250-75.
- [22] Kleinman ME, Goldberger ZD, Rea T, Swor RA, Bobrow BJ, Brennan EE, et al. American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2018;137:e7-13.
- [23] Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, Sweeney M. The Physiology of Cardiopulmonary Resuscitation. *Anesth Analg* 2016;122:767-83.
- [24] Chandrasekaran B, Fernandes S. "Άσκηση με μάσκα προσώπου- χειριζόμαστε ένα διαβολικό σπαθί;" - Μια φυσιολογική υπόθεση. *Med Hypotheses* 2020;144.
- [25] Konda A, Prakash A, Moss GA, Schmoltd M, Grant GD, Guha S. Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks. *ACS Nano* 2020; 14:6339-47.
- [26] Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020;26:676-80.
- [27] Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020;169.
- [28] Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Αποτελεσματικότητα των αναπνευστικών συσκευών N95 έναντι χειρουργικών μασκών στην προστασία των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης από οξεία αναπνευστική λοίμωξη: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *CMAJ* 2016;188:567-74.
- [29] Chou R, Dana T, Jungbauer R, Weeks C, McDonagh MS. Μάσκες για την πρόληψη των λοιμώξεων από αναπνευστικούς ιούς, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2, σε υγειονομικές και κοινοτικές ρυθμίσεις: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med* 2020.

- [30] Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973-87.
- [31] Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Εφαρμογή στρατηγικών μετριασμού για κοινότητες με τοπική μετάδοση του COVID-19. Ατλάντα, Τζόρτζια, 2020.
- [32] Isaacs D, Britton P, Howard-Jones A, Kesson A, Khatami A, Marais B, et al. Do facemasks protect against COVID-19? *J Paediatr Child Health* 2020;56:976-7.
- [33] Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019;53.
- [34] American Thoracic Society/European Respiratory, S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518-624.
- [35] Kao TW, Huang KC, Huang YL, Tsai TJ, Hsieh BS, Wu MS. Οι φυσιολογικές επιπτώσεις της χρήσης μάσκας N95 κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ως προφύλαξη κατά του SARS σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. *J Formos Med Assoc* 2004;103:624-8.
- [36] Υπουργείο Εργασίας των Ηνωμένων Πολιτειών. Occupational Safety and Health Administration. Πρότυπο αναπνευστικής προστασίας, 29 CFR 1910.134, 2007.
- [37] Δήλωση της ATS/ACCP σχετικά με τη δοκιμασία καρδιοπνευμονικής άσκησης. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
- [38] Αμερικανικό Κολέγιο Αθλητιατρικής. Κατευθυντήριες γραμμές του ACSM για τη δοκιμασία άσκησης και συνταγογράφηση. 9η έκδοση. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014.
- [39] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191-225.
- [40] Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης στη λειτουργική και προγνωστική αξιολόγηση ασθενών με πνευμονικές παθήσεις. *Respiration* 2009;77:3-17.
- [41] Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
- [42] Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/ AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126: 2261-74.
- [43] Naeije R, Dedobbeleer C. Πνευμονική υπέρταση και δεξιά κοιλία στην υποξία. *Exp Physiol* 2013;98:1247-56.
- [44] Zheng GQ, Wang Y, Wang XT. Η χρόνια υποξία-υπερκαπνία επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία: ένα πιθανό νέο μοντέλο γνωστικής δυσλειτουργίας στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. *Med Hypotheses* 2008;71:111-3.
- [45] Beder A, Buyukkocak U, Sabuncuoglu H, Keskil ZA, Keskil S. Preliminary report on surgical mask induced deoxygenation during major surgery. *Neurocirugia (Astur)* 2008;19:121-6.
- [46] Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZY, Sooi KWX, Tan YL, et al. Headaches Associated With Personal Protective Equipment - A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19. *Headache* 2020;60:864-77.
- [47] Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Στρες και υγεία: ψυχολογικοί, συμπεριφορικοί και βιολογικοί προσδιοριστικοί παράγοντες. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:607-28.
- [48] Thoits PA. Στρες και υγεία: σημαντικά ευρήματα και επιπτώσεις στην πολιτική. *J Health Soc Behav* 2010;51(Suppl):S41-53.
- [49] Haslam N. Αποανθρωποποίηση: μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση. *Pers Soc Psychol Rev* 2006;10: 252-64.
- [50] Cohen S. Κοινωνικές σχέσεις και υγεία. *Am Psychol* 2004;59:676-84.
- [51] Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 2017;152:157-71.
- [52] Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Κοινωνικές σχέσεις και κίνδυνος θνησιμότητας: μια μετα-αναλυτική ανασκόπηση. *PLoS Med* 2010;7.
- [53] Shor E, Roelfs DJ. Συχνότητα κοινωνικών επαφών και ολική θνησιμότητα: μετα-ανάλυση και μετα-παλινδρόμηση. *Soc Sci Med* 2015;128:76-86.
- [54] McEwen BS. Προστατευτικές και επιβλαβείς επιδράσεις των μεσολαβητών του στρες. *N Engl J Med* 1998;338:171-9.
- [55] McEwen BS. Φυσιολογία και νευροβιολογία του στρες και της προσαρμογής: κεντρικός ρόλος του εγκεφάλου. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.

- [56] Everly GS, Lating JM. A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response (Κλινικός οδηγός για τη θεραπεία της ανθρώπινης αντίδρασης στο στρες). 4η έκδοση. New York: NY Springer Nature; 2019.
- [57] Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Παγκόσμιες στατιστικές υγείας 2018: παρακολούθηση της υγείας για τους στόχους βιώσιμης ανάπτυξης, στόχοι βιώσιμης ανάπτυξης Γενεύη, Ελβετία; 2018.
- [58] Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Παγκόσμια έκθεση για τον καρκίνο 2014. Lyon; 2014.
- [59] Wiggins JM, Orok-Acheampong AB, Baumfalk DR, Siemann DW, Behnke BJ. Άσκηση και το μικροπεριβάλλον του όγκου: Potential Therapeutic Implications. *Exerc Sport Sci Rev* 2018;46:56-64.
- [60] Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Η άσκηση ως συμπληρωματική θεραπεία στον καρκίνο. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:16-24.
- [61] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018.
- [62] Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912-20.
- [63] Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: Η ανάγκη για πρόληψη και έγκαιρη παρέμβαση. *JAMA Intern Med* 2020;180:817-8.
- [64] Izaguirre-Torres D, Siche R. Η νόσος Covid-19 θα προκαλέσει παγκόσμια καταστροφή όσον αφορά την ψυχική υγεία: A hypothesis. *Med Hypotheses* 2020;143.
- [65] Kudielka BM, Wust S. Ανθρώπινα μοντέλα σε οξύ και χρόνιο στρες: αξιολόγηση των καθοριστικών παραγόντων της ατομικής δραστηριότητας και αντιδραστικότητας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. *Stress* 2010;13:1-14.
- [66] Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Curr Opin Psychol* 2015;5:13-7.
- [67] Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. Πώς επηρεάζουν τα γλυκοκορτικοειδή τις αντιδράσεις στο στρες; Ενσωμάτωση των επιτρεπτικών, κατασταλτικών, διεγερτικών και προπαρασκευαστικών δράσεων. *Endocr Rev* 2000;21:55-89.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΑΣΚΕΣ

Ο Dennis Rancourt, PhD, μελέτησε όλη την υπάρχουσα επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με τις μάσκες προσώπου και αποκαλύπτει πώς η επιστήμη δηλώνει ότι οι μάσκες δεν προσφέρουν καμία προστασία από τους ιούς. Όπως και πολλοί άλλοι επιστήμονες που μιλούν την αλήθεια για το κοβίδιο, ο Δρ Rancourt λογοκρίθηκε και το προφίλ του αφαιρέθηκε από το ResearchGate.

ΟΙ ΜΑΣΚΕΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΣΟΒΑΡΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Ο Dennis Rancourt, PhD, εξετάζει την επιστημονική βιβλιογραφία που δείχνει πώς οι μάσκες προκαλούν σωματική βλάβη.

Masks Don't Work

A review of science relevant to COVID-19 social policy

Denis G. Rancourt, PhD
Researcher, Ontario Civil Liberties Association (ocla.ca)

Working report, published at Research Gate
(https://www.researchgate.net/profile/D_Rancourt)

April 2020

Summary / Abstract

Masks and respirators do not work.

There have been extensive randomized controlled trial (RCT) studies, and meta-analysis reviews of RCT studies, which all show that masks and respirators do not work to prevent respiratory influenza-like illnesses, or respiratory illnesses believed to be transmitted by droplets and aerosol particles.

Furthermore, the relevant known physics and biology, which I review, are such that masks and respirators should not work. It would be a paradox if masks and respirators worked, given what we know about viral respiratory diseases: The main transmission path is long-residence-time aerosol particles (< 2.5 μm), which are too fine to be blocked, and the minimum-infective-dose is smaller than one aerosol particle.

The present paper about masks illustrates the degree to which governments, the mainstream media, and institutional propagandists can decide to operate in a science vacuum, or select only incomplete science that serves their interests. Such recklessness is also certainly the case with the current global lockdown of over 1 billion people, an unprecedented experiment in medical and political history.

Review of the Medical Literature

Here are key anchor points to the extensive scientific literature that establishes that wearing surgical masks and respirators (e.g., “N95”) does not reduce the risk of contracting a verified illness:

Jacobs, J. L. et al. (2009) “Use of surgical face masks to reduce the incidence of the common cold among health care workers in Japan: A randomized controlled trial”, *American Journal of Infection Control*, Volume 37, Issue 5, 417 - 419.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19216002>

N95-masked health-care workers (HCW) were significantly more likely to experience headaches. Face mask use in HCW was not demonstrated to provide benefit in terms of cold symptoms or getting colds.

Cowling, B. et al. (2010) “Face masks to prevent transmission of influenza virus: A systematic review”, *Epidemiology and Infection*, 138(4), 449-456.

doi:10.1017/S0950268809991658

<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/face-masks-to-prevent-transmission-of-influenza-virus-a-systematic-review/64D368496EBDE0AFCC6639CCC9D8BC05>

None of the studies reviewed showed a benefit from wearing a mask, in either HCW or community members in households (H). See summary Tables 1 and 2 therein.

bin-Reza et al. (2012) “The use of masks and respirators to prevent transmission of influenza: a systematic review of the scientific evidence”, *Influenza and Other Respiratory Viruses* 6(4), 257–267.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/i.1750-2659.2011.00307.x>

“There were 17 eligible studies. ... None of the studies established a conclusive relationship between mask / respirator use and protection against influenza infection.”

Smith, J.D. et al. (2016) “Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis”, *CMAJ* Mar 2016, cmaj.150835; DOI: 10.1503/cmaj.150835

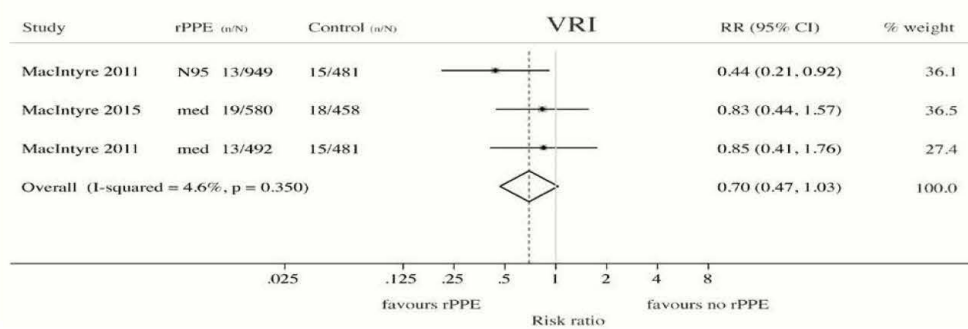
<https://www.cmaj.ca/content/188/8/567>

“We identified 6 clinical studies ... In the meta-analysis of the clinical studies, we found no significant difference between N95 respirators and surgical masks in associated risk of (a) laboratory-confirmed respiratory infection, (b) influenza-like illness, or (c) reported work-place absenteeism.”

Offeddu, V. et al. (2017) “Effectiveness of Masks and Respirators Against Respiratory Infections in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 11, 1 December 2017, Pages 1934–1942, <https://doi.org/10.1093/cid/cix681>

<https://academic.oup.com/cid/article/65/11/1934/4068747>

“Self-reported assessment of clinical outcomes was prone to bias. Evidence of a protective effect of masks or respirators against verified respiratory infection (VRI) was not statistically significant”; as per Fig. 2c therein:



Radonovich, L.J. et al. (2019) “N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial”, *JAMA*. 2019; 322(9): 824–833. doi:10.1001/jama.2019.11645

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2749214>

“Among 2862 randomized participants, 2371 completed the study and accounted for 5180 HCW-seasons. ... Among outpatient health care personnel, N95 respirators vs medical masks as worn by participants in this trial resulted in no significant difference in the incidence of laboratory-confirmed influenza.”

Long, Y. et al. (2020) “Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis”, *J Evid Based Med*. 2020; 1- 9.

<https://doi.org/10.1111/jebm.12381>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jebm.12381>

“A total of six RCTs involving 9 171 participants were included. There were no statistically significant differences in preventing laboratory-confirmed influenza, laboratory-confirmed respiratory viral infections, laboratory-confirmed respiratory infection and influenza-like illness using N95 respirators and surgical masks. Meta-analysis indicated a protective effect of N95 respirators against laboratory-confirmed bacterial colonization (RR = 0.58, 95% CI 0.43-0.78). The

use of N95 respirators compared with surgical masks is not associated with a lower risk of laboratory-confirmed influenza.”

Conclusion Regarding that Masks Do Not Work

No RCT study with verified outcome shows a benefit for HCW or community members in households to wearing a mask or respirator. There is no such study. There are no exceptions.

Likewise, no study exists that shows a benefit from a broad policy to wear masks in public (more on this below).

Furthermore, if there were any benefit to wearing a mask, because of the blocking power against droplets and aerosol particles, then there should be more benefit from wearing a respirator (N95) compared to a surgical mask, yet several large meta-analyses, and all the RCT, prove that there is no such relative benefit.

Masks and respirators do not work.

Precautionary Principle Turned on Its Head with Masks

In light of the medical research, therefore, it is difficult to understand why public-health authorities are not consistently adamant about this established scientific result, since the distributed psychological, economic and environmental harm from a broad recommendation to wear masks is significant, not to mention the unknown potential harm from concentration and distribution of pathogens on and from used masks. In this case, public authorities would be turning the precautionary principle on its head (see below).

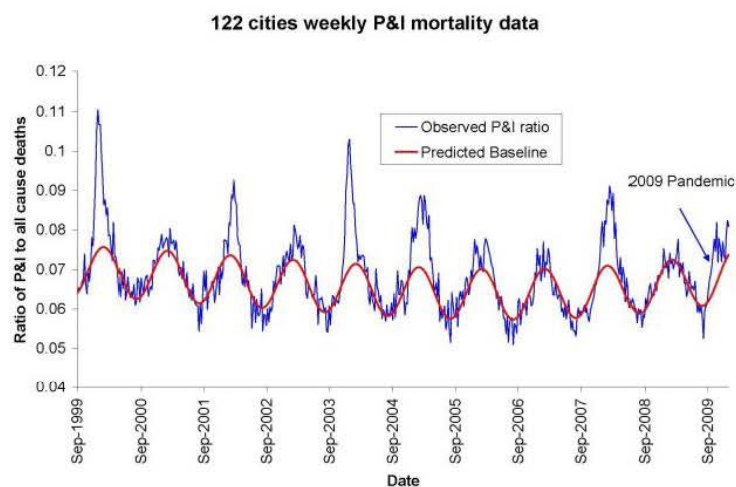
Physics and Biology of Viral Respiratory Disease and of Why Masks Do Not Work

In order to understand why masks cannot possibly work, we must review established knowledge about viral respiratory diseases, the mechanism of seasonal variation of excess deaths from pneumonia and influenza, the aerosol mechanism of infectious disease transmission, the physics and chemistry of aerosols, and the mechanism of the so-called minimum-infective-dose.

In addition to pandemics that can occur anytime, in the temperate latitudes there is an extra burden of respiratory-disease mortality that is seasonal, and that is caused by viruses. For

example, see the review of influenza by Paules and Subbarao (2017). This has been known for a long time, and the seasonal pattern is exceedingly regular.

For example, see Figure 1 of Viboud (2010), which has “Weekly time series of the ratio of deaths from pneumonia and influenza to all deaths, based on the 122 cities surveillance in the US (blue line). The red line represents the expected baseline ratio in the absence of influenza activity,” here:



The seasonality of the phenomenon was largely not understood until a decade ago. Until recently, it was debated whether the pattern arose primarily because of seasonal change in virulence of the pathogens, or because of seasonal change in susceptibility of the host (such as from dry air causing tissue irritation, or diminished daylight causing vitamin deficiency or hormonal stress). For example, see Dowell (2001).

In a landmark study, Shaman et al. (2010) showed that the seasonal pattern of extra respiratory-disease mortality can be explained quantitatively on the sole basis of absolute humidity, and its direct controlling impact on transmission of airborne pathogens.

Lowen et al. (2007) demonstrated the phenomenon of humidity-dependent airborne-virus virulence in actual disease transmission between guinea pigs, and discussed potential underlying mechanisms for the measured controlling effect of humidity.

The underlying mechanism is that the pathogen-laden aerosol particles or droplets are neutralized within a half-life that monotonically and significantly decreases with increasing ambient humidity. This is based on the seminal work of Harper (1961). Harper experimentally showed that viral-pathogen-carrying droplets were inactivated within shorter and shorter times, as ambient humidity was increased.

Harper argued that the viruses themselves were made inoperative by the humidity (“viable decay”), however, he admitted that the effect could be from humidity-enhanced physical removal or sedimentation of the droplets (“physical loss”): “Aerosol viabilities reported in this paper are based on the ratio of virus titre to radioactive count in suspension and cloud samples, and can be criticized on the ground that test and tracer materials were not physically identical.”

The latter (“physical loss”) seems more plausible to me, since humidity would have a universal physical effect of causing particle / droplet growth and sedimentation, and all tested viral pathogens have essentially the same humidity-driven “decay”. Furthermore, it is difficult to understand how a virion (of all virus types) in a droplet would be molecularly or structurally attacked or damaged by an increase in ambient humidity. A “virion” is the complete, infective form of a virus outside a host cell, with a core of RNA or DNA and a capsid. The actual mechanism of such humidity-driven intra-droplet “viable decay” of a virion has not been explained or studied.

In any case, the explanation and model of Shaman et al. (2010) is not dependant on the particular mechanism of the humidity-driven decay of virions in aerosol / droplets. Shaman’s quantitatively demonstrated model of seasonal regional viral epidemiology is valid for either mechanism (or combination of mechanisms), whether “viable decay” or “physical loss”.

The breakthrough achieved by Shaman et al. is not merely some academic point. Rather, it has profound health-policy implications, which have been entirely ignored or overlooked in the current coronavirus pandemic.

In particular, Shaman’s work necessarily implies that, rather than being a fixed number (dependent solely on the spatial-temporal structure of social interactions in a completely susceptible population, and on the viral strain), the epidemic’s **basic reproduction number** (R_0) is highly or predominantly dependent on ambient absolute humidity.

For a definition of R_0 , see HealthKnowledge-UK (2020): R_0 is “the average number of secondary infections produced by a typical case of an infection in a population where everyone is susceptible.” The average R_0 for influenza is said to be 1.28 (1.19–1.37); see the comprehensive review by Biggerstaff et al. (2014).

In fact, Shaman et al. showed that R_0 must be understood to seasonally vary between humid-summer values of just larger than “1” and dry-winter values typically as large as “4” (for example, see their Table 2). In other words, the seasonal infectious viral respiratory diseases that plague temperate latitudes every year go from being intrinsically mildly contagious to

virulently contagious, due simply to the bio-physical mode of transmission controlled by atmospheric humidity, irrespective of any other consideration.

Therefore, all the epidemiological mathematical modelling of the benefits of mediating policies (such as social distancing), which assumes humidity-independent R0 values, has a large likelihood of being of little value, on this basis alone. For studies about modelling and regarding mediation effects on the effective reproduction number, see Coburn (2009) and Tracht (2010).

To put it simply, the “second wave” of an epidemic is not a consequence of human sin regarding mask wearing and hand shaking. Rather, the “second wave” is an inescapable consequence of an air-dryness-driven many-fold increase in disease contagiousness, in a population that has not yet attained immunity.

If my view of the mechanism is correct (i.e., “physical loss”), then Shaman’s work further necessarily implies that the dryness-driven high transmissibility (large R0) arises from small aerosol particles fluidly suspended in the air; as opposed to large droplets that are quickly gravitationally removed from the air.

Such small aerosol particles fluidly suspended in air, of biological origin, are of every variety and are everywhere, including down to virion-sizes (Despres, 2012). It is not entirely unlikely that viruses can thereby be physically transported over inter-continental distances (e.g., Hammond, 1989).

More to the point, indoor airborne virus concentrations have been shown to exist (in day-care facilities, health centres, and onboard airplanes) primarily as aerosol particles of diameters smaller than 2.5 μm , such as in the work of Yang et al. (2011):

“Half of the 16 samples were positive, and their total virus concentrations ranged from 5800 to 37 000 genome copies m^{-3} . On average, 64 per cent of the viral genome copies were associated with fine particles smaller than 2.5 μm , which can remain suspended for hours. Modelling of virus concentrations indoors suggested a source strength of $1.6 \pm 1.2 \times 10^5$ genome copies m^{-3} air h^{-1} and a deposition flux onto surfaces of 13 ± 7 genome copies m^{-2} h^{-1} by Brownian motion. Over 1 hour, the inhalation dose was estimated to be 30 ± 18 median tissue culture infectious dose (TCID₅₀), adequate to induce infection. These results provide quantitative support for the idea that the aerosol route could be an important mode of influenza transmission.”

Such small particles (< 2.5 μm) are part of air fluidity, are not subject to gravitational sedimentation, and would not be stopped by long-range inertial impact. This means that the slightest (even momentary) facial misfit of a mask or respirator renders the design filtration norm of the mask or respirator entirely irrelevant. In any case, the filtration material itself of

N95 (average pore size $\sim 0.3\text{--}0.5\ \mu\text{m}$) does not block virion penetration, not to mention surgical masks. For example, see Balazy et al. (2006).

Mask stoppage efficiency and host inhalation are only half of the equation, however, because the minimal infective dose (MID) must also be considered. For example, if a large number of pathogen-laden particles must be delivered to the lung within a certain time for the illness to take hold, then partial blocking by any mask or cloth can be enough to make a significant difference.

On the other hand, if the MID is amply surpassed by the virions carried in a single aerosol particle able to evade mask-capture, then the mask is of no practical utility, which is the case.

Yezli and Otter (2011), in their review of the MID, point out relevant features:

- most respiratory viruses are as infective in humans as in tissue culture having optimal laboratory susceptibility
- it is believed that a single virion can be enough to induce illness in the host
- the 50%-probability MID (“TCID₅₀”) has variably been found to be in the range 100–1000 virions
- there are typically $10^3\text{--}10^7$ virions per aerolized influenza droplet with diameter $1\ \mu\text{m} - 10\ \mu\text{m}$
- the 50%-probability MID easily fits into a single (one) aerolized droplet

For further background:

- A classic description of dose-response assessment is provided by Haas (1993).
- Zwart et al. (2009) provided the first laboratory proof, in a virus-insect system, that the action of a single virion can be sufficient to cause disease.
- Baccam et al. (2006) calculated from empirical data that, with influenza A in humans, “we estimate that after a delay of ~ 6 h, infected cells begin producing influenza virus and continue to do so for ~ 5 h. The average lifetime of infected cells is ~ 11 h, and the half-life of free infectious virus is ~ 3 h. We calculated the [in-body] basic reproductive number, R_0 , which indicated that a single infected cell could produce ~ 22 new productive infections.”
- Brooke et al. (2013) showed that, contrary to prior modeling assumptions, although not all influenza-A-infected cells in the human body produce infectious progeny (virions), nonetheless, 90% of infected cell are significantly impacted, rather than simply surviving unharmed.

All of this to say that: if anything gets through (and it always does, irrespective of the mask), then you are going to be infected. Masks cannot possibly work. It is not surprising, therefore, that no bias-free study has ever found a benefit from wearing a mask or respirator in this application.

Therefore, the studies that show partial stopping power of masks, or that show that masks can capture many large droplets produced by a sneezing or coughing mask-wearer, in light of the above-described features of the problem, are irrelevant. For example, such studies as these: Leung (2020), Davies (2013), Lai (2012), and Sande (2008).

Why There Can Never Be an Empirical Test of a Nation-Wide Mask-Wearing Policy

As mentioned above, no study exists that shows a benefit from a broad policy to wear masks in public. There is good reason for this. It would be impossible to obtain unambiguous and bias-free results:

- Any benefit from mask-wearing would have to be a small effect, since undetected in controlled experiments, which would be swamped by the larger effects, notably the large effect from changing atmospheric humidity.
- Mask compliance and mask adjustment habits would be unknown.
- Mask-wearing is associated (correlated) with several other health behaviours; see Wada (2012).
- The results would not be transferable, because of differing cultural habits.
- Compliance is achieved by fear, and individuals can habituate to fear-based propaganda, and can have disparate basic responses.
- Monitoring and compliance measurement are near-impossible, and subject to large errors.
- Self-reporting (such as in surveys) is notoriously biased, because individuals have the self-interested belief that their efforts are useful.
- Progression of the epidemic is not verified with reliable tests on large population samples, and generally relies on non-representative hospital visits or admissions.
- Several different pathogens (viruses and strains of viruses) causing respiratory illness generally act together, in the same population and/or in individuals, and are not resolved, while having different epidemiological characteristics.

Unknown Aspects of Mask Wearing

Many potential harms may arise from broad public policies to wear masks, and the following unanswered questions arise:

- Do used and loaded masks become sources of enhanced transmission, for the wearer and others?

- Do masks become collectors and retainers of pathogens that the mask wearer would otherwise avoid when breathing without a mask?
- Are large droplets captured by a mask atomized or aerolized into breathable components? Can virions escape an evaporating droplet stuck to a mask fiber?
- What are the dangers of bacterial growth on a used and loaded mask?
- How do pathogen-laden droplets interact with environmental dust and aerosols captured on the mask?
- What are long-term health effects on HCW, such as headaches, arising from impeded breathing?
- Are there negative social consequences to a masked society?
- Are there negative psychological consequences to wearing a mask, as a fear-based behavioural modification?
- What are the environmental consequences of mask manufacturing and disposal?
- Do the masks shed fibres or substances that are harmful when inhaled?

Conclusion

By making mask-wearing recommendations and policies for the general public, or by expressly condoning the practice, governments have both ignored the scientific evidence and done the opposite of following the precautionary principle.

In an absence of knowledge, governments should not make policies that have a hypothetical potential to cause harm. The government has an onus barrier before it instigates a broad social-engineering intervention, or allows corporations to exploit fear-based sentiments.

Furthermore, individuals should know that there is no known benefit arising from wearing a mask in a viral respiratory illness epidemic, and that scientific studies have shown that any benefit must be residually small, compared to other and determinative factors.

Otherwise, what is the point of publicly funded science?

The present paper about masks illustrates the degree to which governments, the mainstream media, and institutional propagandists can decide to operate in a science vacuum, or select only incomplete science that serves their interests. Such recklessness is also certainly the case with the current global lockdown of over 1 billion people, an unprecedented experiment in medical and political history.

Endnotes:

Baccam, P. et al. (2006) “Kinetics of Influenza A Virus Infection in Humans”, *Journal of Virology* Jul 2006, 80 (15) 7590-7599; DOI: 10.1128/JVI.01623-05

<https://jvi.asm.org/content/80/15/7590>

Balazy et al. (2006) “Do N95 respirators provide 95% protection level against airborne viruses, and how adequate are surgical masks?”, *American Journal of Infection Control*, Volume 34, Issue 2, March 2006, Pages 51-57. doi:10.1016/j.ajic.2005.08.018

<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.488.4644&rep=rep1&type=pdf>

Biggerstaff, M. et al. (2014) “Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature”, *BMC Infect Dis* 14, 480 (2014).

<https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>

Brooke, C. B. et al. (2013) “Most Influenza A Virions Fail To Express at Least One Essential Viral Protein”, *Journal of Virology* Feb 2013, 87 (6) 3155-3162; DOI: 10.1128/JVI.02284-12

<https://jvi.asm.org/content/87/6/3155>

Coburn, B. J. et al. (2009) “Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1)”, *BMC Med* 7, 30. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-30>

Davies, A. et al. (2013) “Testing the Efficacy of Homemade Masks: Would They Protect in an Influenza Pandemic?”, *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, Available on CJO 2013 doi:10.1017/dmp.2013.43

http://journals.cambridge.org/abstract_S1935789313000438

Despres, V. R. et al. (2012) “Primary biological aerosol particles in the atmosphere: a review”, *Tellus B: Chemical and Physical Meteorology*, 64:1, 15598, DOI: 10.3402/tellusb.v64i0.15598

<https://doi.org/10.3402/tellusb.v64i0.15598>

Dowell, S. F. (2001) “Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases”, *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):369–374. doi:10.3201/eid0703.010301

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631809/>

Hammond, G. W. et al. (1989) “Impact of Atmospheric Dispersion and Transport of Viral Aerosols on the Epidemiology of Influenza”, *Reviews of Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 3, May 1989, Pages 494–497, <https://doi.org/10.1093/clinids/11.3.494>

Haas, C.N. et al. (1993) “Risk Assessment of Virus in Drinking Water”, *Risk Analysis*, 13: 545-552. doi:10.1111/j.1539-6924.1993.tb00013.x

<https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1993.tb00013.x>

HealthKnowledge-UK (2020) “Charter 1a - Epidemiology: Epidemic theory (effective & basic reproduction numbers, epidemic thresholds) & techniques for analysis of infectious disease data (construction & use of epidemic curves, generation numbers, exceptional reporting & identification of significant clusters)”, *HealthKnowledge.org.uk*, accessed on 2020-04-10. <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/epidemic-theory>

Lai, A. C. K. et al. (2012) “Effectiveness of facemasks to reduce exposure hazards for airborne infections among general populations”, *J. R. Soc. Interface*. 9938–948
<http://doi.org/10.1098/rsif.2011.0537>

Leung, N.H.L. et al. (2020) “Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks”, *Nature Medicine* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

Lowen, A. C. et al. (2007) “Influenza Virus Transmission Is Dependent on Relative Humidity and Temperature”, *PLoS Pathog* 3(10): e151. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030151>

Paules, C. and Subbarao, S. (2017) “Influenza”, *Lancet*, Seminar | Volume 390, ISSUE 10095, P697-708, August 12, 2017.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0)

Sande, van der, M. et al. (2008) “Professional and Home-Made Face Masks Reduce Exposure to Respiratory Infections among the General Population”, *PLoS ONE* 3(7): e2618.
doi:10.1371/journal.pone.0002618
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002618>

Shaman, J. et al. (2010) “Absolute Humidity and the Seasonal Onset of Influenza in the Continental United States”, *PLoS Biol* 8(2): e1000316.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000316>

Tracht, S. M. et al. (2010) “Mathematical Modeling of the Effectiveness of Facemasks in Reducing the Spread of Novel Influenza A (H1N1)”, *PLoS ONE* 5(2): e9018.
doi:10.1371/journal.pone.0009018
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009018>

Viboud C. et al. (2010) “Preliminary Estimates of Mortality and Years of Life Lost Associated with the 2009 A/H1N1 Pandemic in the US and Comparison with Past Influenza Seasons”, *PLoS Curr*. 2010; 2:RRN1153. Published 2010 Mar 20. doi:10.1371/currents.rn1153
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2843747/>

Wada, K. et al. (2012) “Wearing face masks in public during the influenza season may reflect other positive hygiene practices in Japan”, *BMC Public Health* 12, 1065 (2012).
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1065>

Yang, W. et al. (2011) “Concentrations and size distributions of airborne influenza A viruses measured indoors at a health centre, a day-care centre and on aeroplanes”, *Journal of the Royal Society, Interface*. 2011 Aug;8(61):1176-1184. DOI: 10.1098/rsif.2010.0686.

<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2010.0686>

Yezli, S., Otter, J.A. (2011) “Minimum Infective Dose of the Major Human Respiratory and Enteric Viruses Transmitted Through Food and the Environment”, *Food Environ Virol* 3, 1–30.

<https://doi.org/10.1007/s12560-011-9056-7>

Zwart, M. P. et al. (2009) “An experimental test of the independent action hypothesis in virus–insect pathosystems”, *Proc. R. Soc. B*. 2762233–2242

<http://doi.org/10.1098/rspb.2009.0064>

Οι μάσκες δεν λειτουργούν

Ανασκόπηση της επιστήμης που αφορά την κοινωνική πολιτική του COVID-19

Denis G. Rancourt, PhD

Ερευνητής, Ένωση Πολιτικών Ελευθεριών του Οντάριο (ocla.ca)

Έκθεση εργασίας, δημοσιευμένη στο Research Gate

(https://www.researchgate.net/profile/D_Rancourt)

Απρίλιος 2020

Περίληψη

Οι μάσκες και οι αναπνευστήρες δεν λειτουργούν.

Έχουν διεξαχθεί εκτεταμένες μελέτες τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) και ανασκοπήσεις μετα-ανάλυσης των μελετών RCT, οι οποίες όλες δείχνουν ότι οι μάσκες και οι αναπνευστήρες δεν λειτουργούν για την πρόληψη αναπνευστικών ασθενειών που μοιάζουν με γρίπη ή αναπνευστικών ασθενειών που πιστεύεται ότι μεταδίδονται από σταγονίδια και σωματίδια αερολύματος.

Επιπλέον, η σχετική γνωστή φυσική και βιολογία, την οποία εξετάζω, είναι τέτοια που οι μάσκες και οι αναπνευστήρες δεν θα έπρεπε να λειτουργούν. Θα ήταν παράδοξο αν οι μάσκες και οι αναπνευστήρες λειτουργούσαν, δεδομένων των όσων γνωρίζουμε για τις ιογενείς αναπνευστικές ασθένειες: Η κύρια οδός μετάδοσης είναι τα σωματίδια αερολύματος με μεγάλο χρόνο παραμονής (< 2,5 μm), τα οποία είναι πολύ λεπτά για να μπλοκαριστούν, και η ελάχιστη μολυσματική δόση είναι μικρότερη από ένα σωματίδιο αερολύματος.

Το παρόν έγγραφο σχετικά με τις μάσκες δείχνει το βαθμό στον οποίο οι κυβερνήσεις, τα κυρίαρχα μέσα ενημέρωσης και οι θεσμικοί προπαγανδιστές μπορούν να αποφασίσουν να λειτουργήσουν σε επιστημονικό κενό ή να επιλέξουν μόνο ελλιπή επιστήμη που εξυπηρετεί τα συμφέροντά τους. Τέτοια απερισκεψία ισχύει σίγουρα και στην περίπτωση του σημερινού παγκόσμιου αποκλεισμού πάνω από 1 δισεκατομμύριο ανθρώπων, ενός πρωτοφανούς πειράματος στην ιατρική και πολιτική ιστορία.

Ανασκόπηση της ιατρικής βιβλιογραφίας

Ακολουθούν βασικά σημεία αγκύρωσης στην εκτεταμένη επιστημονική βιβλιογραφία που αποδεικνύει ότι η χρήση χειρουργικών μασκών και αναπνευστικών συσκευών (π.χ. "N95") δεν μειώνει τον κίνδυνο προσβολής από μια επαληθευμένη ασθένεια:

Jacobs, J. L. et al. (2009) "Use of surgical face masks to reduce the incidence of the common cold among health care workers in Japan: A randomized controlled trial", *American Journal of Infection Control*, Volume 37, Issue 5, 417 - 419.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19216002>

Οι εργαζόμενοι με μάσκες N95 στο χώρο της υγειονομικής περίθαλψης (HCW) είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν πονοκεφάλους. Η χρήση μάσκας προσώπου σε HCW δεν αποδείχθηκε ότι παρέχει όφελος όσον αφορά τα συμπτώματα κρυολογήματος ή την εμφάνιση κρυολογήματος.

Cowling, B. et al. (2010) "Μάσκες προσώπου για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού της γρίπης: A systematic review", *Epidemiology and Infection*, 138(4), 449-456. doi:10.1017/S0950268809991658

<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/face-masks-to-prevent-transmission-of-influenza-virus-a-systematic-review/64D368496EBDE0AFCC6639CCC9D8BC05>

Καμία από τις μελέτες που επανεξετάστηκαν δεν έδειξε όφελος από τη χρήση μάσκας, είτε σε HCW είτε σε μέλη της κοινότητας σε νοικοκυριά (H). Βλέπε συνοπτικούς πίνακες 1 και 2.

bin-Reza et al. (2012) "The use of masks and respirators to prevent transmission of influenza: a systematic review of the scientific evidence", *Influenza and Other Respiratory Viruses* 6(4), 257-267.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1750-2659.2011.00307.x>

"Υπήρχαν 17 επιλέξιμες μελέτες. ... Καμία από τις μελέτες δεν διαπίστωσε πειστική σχέση μεταξύ της χρήσης μάσκας/αναπνευστήρα και της προστασίας από τη μόλυνση από τη γρίπη".

Smith, J.D. et al. (2016) "Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis", *CMAJ* Mar 2016, cmaj.150835; DOI: 10.1503/cmaj.150835

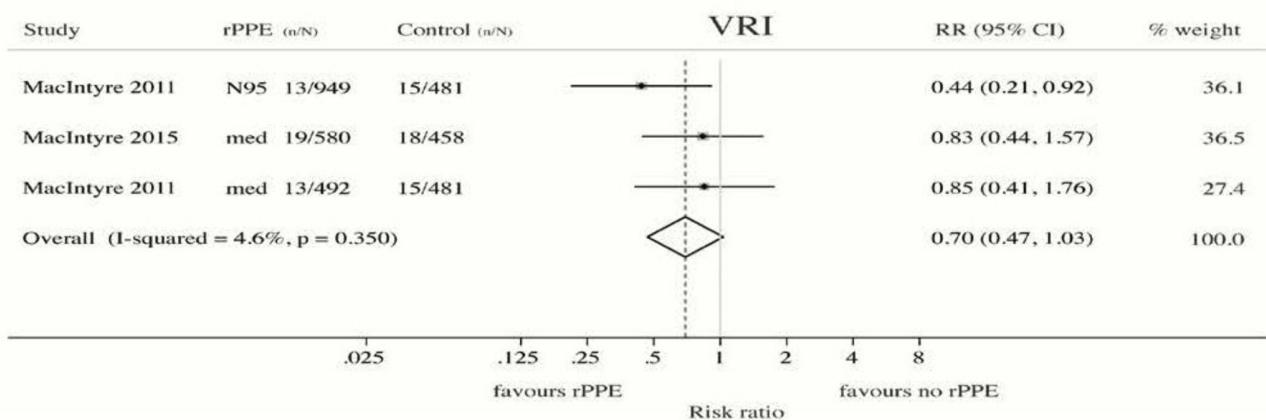
<https://www.cmaj.ca/content/188/8/567>

"Εντοπίσαμε 6 κλινικές μελέτες ... Στη μετα-ανάλυση των κλινικών μελετών, δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά μεταξύ των αναπνευστικών συσκευών N95 και των χειρουργικών μασκών στον σχετιζόμενο κίνδυνο (α) εργαστηριακά επιβεβαιωμένης αναπνευστικής λοίμωξης, (β) ασθένειας που μοιάζει με γρίπη ή (γ) αναφερόμενης απουσίας από την εργασία".

Offeddu, V. et al. (2017) "Effectiveness of Masks and Respirators Against Respiratory Infections in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 11, 1 December 2017, Pages 1934-1942, <https://doi.org/10.1093/cid/cix681>.

<https://academic.oup.com/cid/article/65/11/1934/4068747>

"Η αυτοαναφερόμενη αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων ήταν επιρρεπής σε μεροληψία. Η απόδειξη της προστατευτικής επίδρασης των μασκών ή των αναπνευστικών συσκευών έναντι της επαληθευμένης αναπνευστικής λοίμωξης (VRI) δεν ήταν στατιστικά σημαντική."- σύμφωνα με το Σχήμα 2γ σε αυτό:



Radonovich, L.J. et al. (2019) "N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial", *JAMA*. 2019; 322(9): 824-833. doi:10.1001/jama.2019.11645

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2749214>

"Μεταξύ 2862 τυχαίοποιημένων συμμετεχόντων, 2371 ολοκλήρωσαν τη μελέτη και αντιστοιχούσαν σε 5180 HCW-περιόδους. ... Μεταξύ του προσωπικού υγειονομικής περίθαλψης στα εξωτερικά ιατρεία, οι αναπνευστήρες N95 έναντι των ιατρικών μασκών, όπως φορέθηκαν από τους συμμετέχοντες σε αυτή τη δοκιμή, δεν είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης".

Long, Y. et al. (2020) "Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis", *J Evid Based Med*. 2020; 1- 9. <https://doi.org/10.1111/jebm.12381>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jebm.12381>

"Συμπεριλήφθηκαν συνολικά έξι RCTs που αφορούσαν 9 171 συμμετέχοντες. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πρόληψη της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος, των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος και των νόσων που μοιάζουν με γρίπη με τη χρήση αναπνευστήρων N95 και χειρουργικών масκών. Η μετα-ανάλυση έδειξε μια προστατευτική επίδραση των αναπνευστήρων N95 έναντι του εργαστηριακά επιβεβαιωμένου βακτηριακού αποικισμού (RR = 0,58, 95% CI 0,43-0,78). Η χρήση αναπνευστήρων N95 σε σύγκριση με χειρουργικές μάσκες δεν σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης".

Συμπέρασμα σχετικά με το ότι οι μάσκες δεν λειτουργούν

Καμία μελέτη RCT με επαληθευμένο αποτέλεσμα δεν δείχνει όφελος για το προσωπικό υγείας ή τα μέλη της κοινότητας στα νοικοκυριά από τη χρήση μάσκας ή αναπνευστήρα. Δεν υπάρχει καμία τέτοια μελέτη. Δεν υπάρχουν εξαιρέσεις.

Ομοίως, δεν υπάρχει καμία μελέτη που να δείχνει όφελος από μια ευρεία πολιτική για τη χρήση μάσκας στο κοινό (περισσότερα σχετικά με αυτό παρακάτω).

Επιπλέον, αν υπήρχε κάποιος όφελος από τη χρήση μάσκας, λόγω της δύναμης αποκλεισμού από τα σταγονίδια και τα σωματίδια αερολύματος, τότε θα έπρεπε να υπάρχει μεγαλύτερο όφελος από τη χρήση αναπνευστήρα (N95) σε σύγκριση με τη χειρουργική μάσκα, ωστόσο αρκετές μεγάλες μετα-αναλύσεις και όλες οι RCT αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει τέτοιο σχετικό όφελος.

Οι μάσκες και οι αναπνευστήρες δεν λειτουργούν.

Η αρχή της προφύλαξης αναποδογυρισμένη με τις μάσκες

Υπό το πρίσμα της ιατρικής έρευνας, επομένως, είναι δύσκολο να καταλάβει κανείς γιατί οι αρχές δημόσιας υγείας δεν είναι σταθερά ανυποχώρητες σε αυτό το αποδεδειγμένο επιστημονικό αποτέλεσμα, δεδομένου ότι η κατανομημένη ψυχολογική, οικονομική και περιβαλλοντική βλάβη από μια ευρεία σύσταση για τη χρήση μάσκας είναι σημαντική, για να μην αναφέρουμε την άγνωστη πιθανή βλάβη από τη συγκέντρωση και την κατανομή των παθογόνων μικροοργανισμών πάνω και από τις χρησιμοποιημένες μάσκες. Στην περίπτωση αυτή, οι δημόσιες αρχές θα ανατρέψουν την αρχή της προφύλαξης (βλ. παρακάτω).

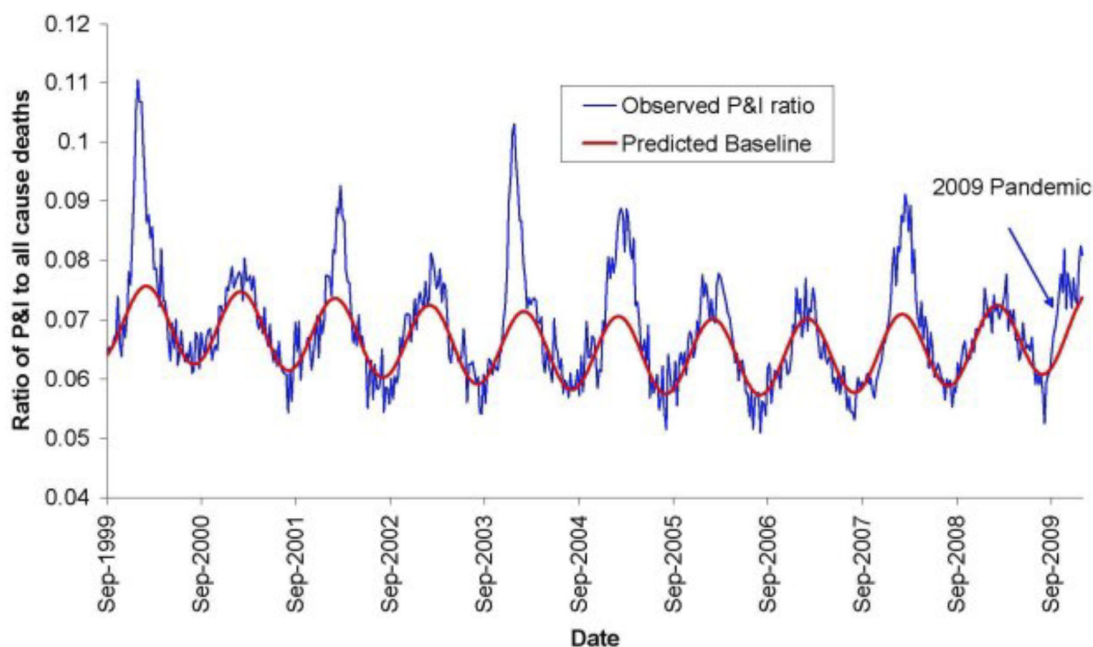
Φυσική και βιολογία της ιογενούς αναπνευστικής νόσου και του γιατί οι μάσκες δεν λειτουργούν

Προκειμένου να κατανοήσουμε γιατί οι μάσκες δεν είναι δυνατόν να λειτουργούν, πρέπει να επανεξετάσουμε τις καθιερωμένες γνώσεις σχετικά με τις ιογενείς αναπνευστικές νόσους, τον μηχανισμό της εποχιακής διακύμανσης των υπερβολικών θανάτων από πνευμονία και γρίπη, τον μηχανισμό μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών μέσω αερολυμάτων, τη φυσική και τη χημεία των αερολυμάτων και τον μηχανισμό της λεγόμενης ελάχιστης μολυσματικής δόσης.

Εκτός από τις πανδημίες που μπορούν να εκδηλωθούν ανά πάσα στιγμή, στα εύκρατα γεωγραφικά πλάτη υπάρχει ένα επιπλέον φορτίο θνησιμότητας από αναπνευστικές ασθένειες που είναι εποχιακό και προκαλείται από ιούς. Για το παράδειγμα, βλ. την ανασκόπηση της γρίπης από τους Paules και Subbarao (2017). Αυτό είναι γνωστό εδώ και πολύ καιρό και το εποχικό πρότυπο είναι εξαιρετικά τακτικό.

Για παράδειγμα, δείτε το Σχήμα 1 του Viboud (2010), το οποίο έχει "Εβδομαδιαία χρονοσειρά του λόγου των θανάτων από πνευμονία και γρίπη προς όλους τους θανάτους, με βάση την επιτήρηση 122 πόλεων στις ΗΠΑ (μπλε γραμμή). Η κόκκινη γραμμή αντιπροσωπεύει την αναμενόμενη βασική αναλογία σε περίπτωση απουσίας δραστηριότητας γρίπης", εδώ:

122 cities weekly P&I mortality data



Η εποχικότητα του φαινομένου δεν ήταν σε μεγάλο βαθμό κατανοητή μέχρι πριν από μια δεκαετία. Μέχρι πρόσφατα, συζητιόταν αν το μοτίβο προέκυπτε κυρίως λόγω εποχιακής μεταβολής της μολυσματικότητας των παθογόνων μικροοργανισμών ή λόγω εποχιακής μεταβολής της ευαισθησίας του ξενιστή (όπως από τον ξηρό αέρα που προκαλεί ερεθισμό των ιστών ή από το μειωμένο φως της ημέρας που προκαλεί έλλειψη βιταμινών ή ορμονικό στρες). Για παράδειγμα, βλέπε Dowell (2001).

Σε μια μελέτη-ορόσημο, οι Shaman κ.ά. (2010) έδειξαν ότι το εποχιακό πρότυπο της θνησιμότητας από επιπλέον αναπνευστικές ασθένειες μπορεί να εξηγηθεί ποσοτικά με βάση μόνο την απόλυτη υγρασία, και την άμεση ελεγκτική της επίδραση στη μετάδοση των αερομεταφερόμενων παθογόνων μικροοργανισμών.

Οι Lowen κ.ά. (2007) κατέδειξαν το φαινόμενο της εξαρτώμενης από την υγρασία ιογένεσης των αερομεταφερόμενων ιών στην πραγματική μετάδοση της νόσου μεταξύ ινδικών χοιριδίων και συζήτησαν τους πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς για τη μετρούμενη ελεγκτική επίδραση της υγρασίας.

Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι ότι τα φορτωμένα με παθογόνο σωματίδια ή σταγονίδια αερολύματος εξουδετερώνονται εντός ενός χρόνου ημιζωής που μειώνεται μονοτονικά και σημαντικά με την αύξηση της υγρασίας του περιβάλλοντος. Αυτό βασίζεται στο θεμελιώδες έργο του Harper (1961). Ο Harper έδειξε πειραματικά ότι τα σταγονίδια που μεταφέρουν ιούς-παθογόνα αδρανοποιούνταν μέσα σε όλο και μικρότερο χρόνο, καθώς αυξανόταν η υγρασία του περιβάλλοντος.

Ο Harper υποστήριξε ότι οι ίδιοι οι ιοί καθίστανται ανενεργοί από την υγρασία ("βιώσιμη αποσύνθεση"), ωστόσο παραδέχθηκε ότι το αποτέλεσμα θα μπορούσε να προέρχεται από την ενισχυμένη από την υγρασία φυσική απομάκρυνση ή καθίζηση των σταγονιδίων ("φυσική απώλεια"): "Η βιωσιμότητα των αερολυμάτων που αναφέρεται στην παρούσα εργασία βασίζεται στον λόγο του τίτλου του ιού προς τον αριθμό των ραδιενεργών

ουσιών σε δείγματα αιωρήματος και νέφους και μπορεί να επικριθεί με το σκεπτικό ότι τα υλικά δοκιμής και τα υλικά ιχνηθέτησης δεν ήταν φυσικά πανομοιότυπα".

Το τελευταίο ("φυσική απώλεια") μου φαίνεται πιο αληθοφανές, δεδομένου ότι η υγρασία θα είχε μια καθολική φυσική επίδραση που θα προκαλούσε την ανάπτυξη και καθίζηση σωματιδίων/σταγονιδίων, και όλα τα εξεταζόμενα ιικά παθογόνα έχουν ουσιαστικά την ίδια "αποσύνθεση" λόγω υγρασίας. Επιπλέον, είναι δύσκολο να κατανοήσουμε πώς ένα ιό (όλων των τύπων ιών) σε ένα σταγονίδιο θα προσβληθεί μοριακά ή δομικά ή θα καταστραφεί από την αύξηση της υγρασίας του περιβάλλοντος. Ένα "ιό" είναι η πλήρης, μολυσματική μορφή ενός ιού έξω από ένα κύτταρο ξενιστή, με έναν πυρήνα RNA ή DNA και ένα καψίδιο. Ο πραγματικός μηχανισμός της εν λόγω "βιώσιμης αποσύνθεσης" ενός ιού λόγω υγρασίας εντός του σταγονιδίου δεν έχει εξηγηθεί ή μελετηθεί.

Σε κάθε περίπτωση, η εξήγηση και το μοντέλο των Shaman et al. (2010) δεν εξαρτάται από τον συγκεκριμένο μηχανισμό της καθοδηγούμενης από την υγρασία αποσύνθεσης των ιόντων σε αερολύματα/σταγονίδια. Το ποσοτικά αποδεδειγμένο μοντέλο της εποχικής περιφερειακής επιδημιολογίας των ιών του Shaman ισχύει για οποιονδήποτε μηχανισμό (ή συνδυασμό μηχανισμών), είτε πρόκειται για "βιώσιμη αποσύνθεση" είτε για "φυσική απώλεια".

Η σημαντική ανακάλυψη που πέτυχαν οι Shaman et al. δεν είναι απλώς κάποιο ακαδημαϊκό σημείο. Αντίθετα, έχει βαθιές επιπτώσεις στην πολιτική υγείας, οι οποίες έχουν αγνοηθεί ή παραβλεφθεί πλήρως στην τρέχουσα πανδημία κοροναϊών.

Ειδικότερα, η εργασία του Shaman υποδηλώνει αναγκαστικά ότι, αντί να είναι ένας σταθερός αριθμός (που εξαρτάται αποκλειστικά από τη χωροχρονική δομή των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων σε έναν πλήρως ευαίσθητο πληθυσμό και από το ιικό στέλεχος), ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής της επιδημίας (R_0) εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό ή κατά κύριο λόγο από την απόλυτη υγρασία του περιβάλλοντος.

Για έναν ορισμό του R_0 , βλέπε HealthKnowledge-UK (2020): Ο R_0 είναι "ο μέσος αριθμός δευτερογενών λοιμώξεων που παράγονται από ένα τυπικό κρούσμα μιας λοίμωξης σε έναν πληθυσμό όπου όλοι είναι ευπαθείς". Ο μέσος όρος R_0 για τη γρίπη λέγεται ότι είναι 1,28 (1,19-1,37)- βλ. τη συνολική ανασκόπηση των Biggerstaff et al. (2014).

Στην πραγματικότητα, οι Shaman κ.ά. έδειξαν ότι το R_0 πρέπει να γίνει κατανοητό ότι κυμαίνεται εποχιακά μεταξύ υγρών-καλοκαιρινών τιμών λίγο μεγαλύτερων από "1" και ξηρών-χειμερινών τιμών που συνήθως είναι τόσο μεγάλες όσο "4" (για παράδειγμα, βλ. τον Πίνακα 2 τους). Με άλλα λόγια, οι εποχιακές λοιμώξεις ιογενείς αναπνευστικές νόσοι που μαστίζουν κάθε χρόνο τα εύκρατα γεωγραφικά πλάτη μεταπίπτουν από το να είναι εγγενώς ήπια μεταδοτικές σε ιογενώς μεταδοτικές, λόγω απλώς του βιοφυσικού τρόπου μετάδοσης που ελέγχεται από την ατμοσφαιρική υγρασία, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε άλλη θεώρηση.

Επομένως, όλα τα επιδημιολογικά μαθηματικά μοντέλα των οφελών των πολιτικών διαμεσολάβησης (όπως η κοινωνική απομάκρυνση), τα οποία υποθέτουν τιμές R_0 ανεξάρτητες από την υγρασία, έχουν μεγάλη πιθανότητα να έχουν μικρή αξία, μόνο και μόνο σε αυτή τη βάση. Για μελέτες σχετικά με τη μοντελοποίηση και όσον αφορά τις επιδράσεις της διαμεσολάβησης στον αποτελεσματικό αριθμό αναπαραγωγής, βλέπε Coburn (2009) και Tracht (2010).

Με απλά λόγια, το "δεύτερο κύμα" μιας επιδημίας δεν είναι συνέπεια της ανθρώπινης αμαρτίας όσον αφορά τη χρήση μάσκας και την χειραψία. Αντίθετα, το "δεύτερο κύμα" είναι αναπόφευκτη συνέπεια της πολλαπλάσιας αύξησης της μεταδοτικότητας των ασθενειών λόγω της ξηρότητας του αέρα, σε έναν πληθυσμό που δεν έχει ακόμη αποκτήσει ανοσία.

Εάν η άποψή μου για τον μηχανισμό είναι σωστή (δηλαδή, "φυσική απώλεια"), τότε η εργασία του Shaman υποδηλώνει επιπλέον αναγκαστικά ότι η υψηλή μεταδοτικότητα λόγω ξηρότητας (μεγάλο R_0) προκύπτει από μικρά σωματίδια αερολύματος που αιωρούνται ρευστά στον αέρα, σε αντίθεση με τα μεγάλα σταγονίδια που απομακρύνονται γρήγορα από τον αέρα με τη βαρύτητα.

Τέτοια μικρά σωματίδια αερολύματος που αιωρούνται ρευστά στον αέρα, βιολογικής προέλευσης, είναι κάθε είδους και βρίσκονται παντού, ακόμη και σε μέγεθος ιού (Despres, 2012). Δεν είναι εντελώς απίθανο ότι οι ιοί μπορούν έτσι να μεταφέρονται με φυσικό τρόπο σε διηπειρωτικές αποστάσεις (π.χ. Hammond, 1989).

Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι συγκεντρώσεις ιών σε εσωτερικούς χώρους με τον αέρα υπάρχουν (σε εγκαταστάσεις ημερήσιας φροντίδας, κέντρα υγείας και σε αεροπλάνα) κυρίως ως σωματίδια αερολύματος με διάμετρο μικρότερη από 2,5 μm, όπως στην εργασία των Yang et al. (2011):

"Τα μισά από τα 16 δείγματα ήταν θετικά και οι συνολικές συγκεντρώσεις του ιού τους κυμαίνονταν από 5800 έως 37000 αντίγραφα γονιδιώματος m-3. Κατά μέσο όρο, το 64% των αντιγράφων του ιικού γονιδιώματος σχετίζονταν με λεπτά σωματίδια μικρότερα από 2,5 μm, τα οποία μπορούν να παραμείνουν σε αιώρηση για ώρες. Η μοντελοποίηση των συγκεντρώσεων του ιού σε εσωτερικούς χώρους υποδεικνύει μια δύναμη πηγής $1,6 \pm 1,2 \times 10^5$ αντίγραφα γονιδιώματος m-3 αέρα h-1 και μια ροή εναπόθεσης στις επιφάνειες 13 ± 7 αντίγραφα γονιδιώματος m-2 h-1 μέσω της κίνησης Brown. Σε διάστημα 1 ώρας, η δόση εισπνοής εκτιμήθηκε σε 30 ± 18 διάμεση μολυσματική δόση καλλιέργειας ιστού (TCID50), επαρκής για την πρόκληση μόλυνσης. Τα αποτελέσματα αυτά παρέχουν ποσοτική υποστήριξη της ιδέας ότι η οδός του αερολύματος θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός τρόπος μετάδοσης της γρίπης".

Τέτοια μικρά σωματίδια (< 2,5 μm) αποτελούν μέρος της ρευστότητας του αέρα, δεν υπόκεινται σε βαρυτική καθίζηση και δεν θα μπορούσαν να σταματήσουν από την αδρανειακή πρόσκρουση μεγάλης εμβέλειας. Αυτό σημαίνει ότι η παραμικρή (έστω και στιγμιαία) ακαταλληλότητα του προσώπου μιας μάσκας ή ενός αναπνευστήρα καθιστά τον κανόνα διήθησης σχεδιασμού της μάσκας ή του αναπνευστήρα εντελώς άσχετο. Σε κάθε περίπτωση, το ίδιο το υλικό διήθησης της N95 (μέσο μέγεθος πόρων ~0,3-0,5 μm) δεν εμποδίζει τη διείσδυση ιώσεων, για να μην αναφερθούμε στις χειρουργικές μάσκες. Για παράδειγμα, βλέπε Balazy et al. (2006).

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της μάσκας για την απόφραξη και η εισπνοή από τον ξενιστή είναι μόνο η μισή εξίσωση, διότι πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η ελάχιστη μολυσματική δόση (MID). Για παράδειγμα, εάν ένας μεγάλος αριθμός σωματιδίων φορτωμένων με παθογόνα πρέπει να φτάσει στον πνεύμονα μέσα σε ορισμένο χρονικό διάστημα για να εκδηλωθεί η ασθένεια, τότε η μερική απόφραξη από οποιαδήποτε μάσκα ή ύφασμα μπορεί να είναι αρκετή για να κάνει σημαντική διαφορά.

Από την άλλη πλευρά, εάν το MID ξεπερνιέται κατά πολύ από τους ιούς που μεταφέρονται σε ένα μόνο σωματίδιο αερολύματος ικανό να αποφύγει τη σύλληψη από τη μάσκα, τότε η μάσκα δεν έχει καμία πρακτική χρησιμότητα, πράγμα που συμβαίνει.

Οι Yezli και Otter (2011), στην ανασκόπηση του MID, επισημαίνουν σχετικά χαρακτηριστικά:

- οι περισσότεροι αναπνευστικοί ιοί είναι εξίσου μολυσματικοί στον άνθρωπο όσο και σε καλλιέργειες ιστών που έχουν βέλτιστη εργαστηριακή ευαισθησία
- πιστεύεται ότι ένα μόνο ιό μπορεί να είναι αρκετό για να προκαλέσει ασθένεια στον ξενιστή
- το MID πιθανότητας 50% ("TCID50") έχει βρεθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 100-1000 ιόντων.
- υπάρχουν συνήθως 103-107 ιούς ανά σταγονίδιο γρίπης με διάμετρο 1 μm - 10 μm.
- το MID πιθανότητας 50% χωράει εύκολα σε ένα (ένα) αερολυόμενο σταγονίδιο

Για περισσότερες πληροφορίες:

- Μια κλασική περιγραφή της αξιολόγησης της δόσης-απόκρισης παρέχεται από τον Haas (1993).
- Οι Zwart κ.ά. (2009) παρείχαν την πρώτη εργαστηριακή απόδειξη, σε ένα σύστημα ιού-εντόμου, ότι η δράση ενός και μόνο ιού μπορεί να είναι επαρκής για την πρόκληση ασθένειας.
- Οι Baccam κ.ά. (2006) υπολόγισαν από εμπειρικά δεδομένα ότι, με τη γρίπη Α στον άνθρωπο, "εκτιμούμε ότι μετά από καθυστέρηση ~6 ωρών, τα μολυσμένα κύτταρα αρχίζουν να παράγουν τον ιό της γρίπης και συνεχίζουν να το κάνουν για ~5 ώρες. Η μέση διάρκεια ζωής των μολυσμένων κυττάρων είναι ~11 ώρες και ο χρόνος ημιζωής του ελεύθερου μολυσματικού ιού είναι ~3 ώρες. Υπολογίσαμε τον [εντός του σώματος] βασικό αριθμό αναπαραγωγής, R_0 , ο οποίος έδειξε ότι ένα μόνο μολυσμένο κύτταρο θα μπορούσε να παράγει ~22 νέες παραγωγικές μολύνσεις".

- Οι Brooke κ.ά. (2013) έδειξαν ότι, σε αντίθεση με τις προηγούμενες υποθέσεις μοντελοποίησης, παρόλο που δεν παράγουν όλα τα μολυσμένα από τη γρίπη Α κύτταρα στο ανθρώπινο σώμα μολυσματικούς απογόνους (ιούς), εντούτοις, το 90% των μολυσμένων κυττάρων επηρεάζονται σημαντικά, αντί να επιβιώνουν απλώς αλώβητα.

Όλα αυτά για να πούμε ότι: αν κάτι περνάει (και πάντα περνάει, ανεξάρτητα από τη μάσκα), τότε πρόκειται να μολυνθείτε. Οι μάσκες δεν είναι δυνατόν να λειτουργήσουν. Επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι καμία μελέτη χωρίς προκαταλήψεις δεν έχει διαπιστώσει ποτέ όφελος από τη χρήση μάσκας ή αναπνευστήρα σε αυτή την εφαρμογή.

Επομένως, οι μελέτες που δείχνουν μερική ανασταλτική δύναμη των масκών ή που δείχνουν ότι οι μάσκες μπορούν να συλλάβουν πολλά μεγάλα σταγονίδια που παράγονται από έναν φτερνιστή ή βήχα που φοράει μάσκα, υπό το πρίσμα των παραπάνω περιγραφόμενων χαρακτηριστικών του προβλήματος, είναι άσχετες. Για παράδειγμα, μελέτες όπως αυτές: Leung (2020), Davies (2013), Lai (2012) και Sande (2008).

Γιατί δεν μπορεί ποτέ να υπάρξει εμπειρική δοκιμή μιας εθνικής πολιτικής για τη χρήση μάσκας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, δεν υπάρχει καμία μελέτη που να δείχνει όφελος από μια ευρεία πολιτική για τη χρήση μάσκας στο κοινό. Υπάρχει σοβαρός λόγος για αυτό. Θα ήταν αδύνατο να προκύψουν αδιαμφισβήτητα και απαλλαγμένα από προκαταλήψεις αποτελέσματα:

- Οποιοδήποτε όφελος από τη χρήση μάσκας θα έπρεπε να είναι μια μικρή επίδραση, αφού δεν θα ανιχνευόταν σε ελεγχόμενα πειράματα, η οποία θα κατακλυζόταν από τις μεγαλύτερες επιδράσεις, ιδίως τη μεγάλη επίδραση από τη μεταβολή της ατμοσφαιρικής υγρασίας.
- Η συμμόρφωση με τη μάσκα και οι συνήθειες προσαρμογής της μάσκας θα ήταν άγνωστες.
- Η χρήση μάσκας συνδέεται (συσχετίζεται) με διάφορες άλλες συμπεριφορές υγείας, βλέπε Wada (2012).
- Τα αποτελέσματα δεν θα ήταν μεταβίβασιμα, λόγω των διαφορετικών πολιτιστικών συνηθειών.
- Η συμμόρφωση επιτυγχάνεται μέσω του φόβου και τα άτομα μπορούν να συνηθίσουν στην προπαγάνδα που βασίζεται στον φόβο και μπορεί να έχουν διαφορετικές βασικές αντιδράσεις.
- Η παρακολούθηση και η μέτρηση της συμμόρφωσης είναι σχεδόν αδύνατη και υπόκειται σε μεγάλα σφάλματα.
- Η αυτοαναφορά (όπως σε έρευνες) είναι γνωστό ότι είναι μεροληπτική, επειδή τα άτομα έχουν την ιδιοτελή πεποίθηση ότι οι προσπάθειές τους είναι χρήσιμες.
- Η εξέλιξη της επιδημίας δεν επαληθεύεται με αξιόπιστες δοκιμές σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού και γενικά βασίζεται σε μη αντιπροσωπευτικές νοσοκομειακές επισκέψεις ή εισαγωγές.
- Πολλά διαφορετικά παθογόνα (ιοί και στελέχη ιών) που προκαλούν αναπνευστική νόσο δρουν γενικά μαζί, στον ίδιο πληθυσμό ή/και σε άτομα, και δεν διαχωρίζονται, ενώ έχουν διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.

Άγνωστες πτυχές της χρήσης μάσκας

Πολλές πιθανές βλάβες μπορεί να προκύψουν από την ευρεία δημόσια πολιτική για τη χρήση μάσκας και προκύπτουν τα ακόλουθα αναπάντητα ερωτήματα:

- Γίνονται οι χρησιμοποιημένες και φορτωμένες μάσκες πηγές ενισχυμένης μετάδοσης, για τον χρήστη και τους άλλους;
- Γίνονται οι μάσκες συλλέκτες και συγκρατητές παθογόνων μικροοργανισμών που ο χρήστης της μάσκας θα απέφευγε διαφορετικά όταν αναπνέει χωρίς μάσκα;
- Τα μεγάλα σταγονίδια που συλλαμβάνονται από μια μάσκα ψεκάζονται ή αεριοποιούνται σε αναπνεύσιμα συστατικά; Μπορούν ιώσεις να διαφύγουν από ένα εξαμιζόμενο σταγονίδιο κολλημένο σε μια ίνα μάσκας;

ΟΙ ΜΑΣΚΕΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΣΟΒΑΡΗ ΒΛΑΒΗ

Ο Dennis Rancourt, PhD, εξετάζει την επιστημονική βιβλιογραφία που δείχνει πώς οι μάσκες προκαλούν σωματική βλάβη.

Review of scientific reports of harms caused by face masks, up to February 2021

Denis G. Rancourt, PhD

Researcher, Ontario Civil Liberties Association (ocla.ca)

Member scientist, PANDA (pandata.org)

[See section about the author's expertise, at the end]

Working report (not submitted for journal publication), published at Research Gate

https://www.researchgate.net/profile/D_Rancourt

22 February 2021

The article is organized into the following sections:

- ❖ Summary
- ❖ Introduction: Government's onus to evaluate safety
- ❖ Context: Risk-benefit-harm analysis
- ❖ Healthcare workers (HCWs)
- ❖ Physiological impacts of face masks in healthy adults
- ❖ Psychological harm in the general population
- ❖ Infants and school children
- ❖ Microbial pathogen infections from masks
- ❖ Endnotes / References

Summary

It is a testimony to the power of propaganda, institutional capture, and the desire to socially conform that masking of the general population has successfully been imposed during the COVID-19 era. The harms from this imposition are palpable, and potentially long-term and gargantuan, not the least of which is the psychological training of the public to comply with an absurd measure that has direct personal negative impact. I review the mounting evidence of the obvious: Universal masking harms people and society, without any detectable benefit.

Introduction: Government's onus to evaluate safety

Following the precautionary principle, government has the onus to demonstrate absence of significant anticipated harm, prior to imposing a measure, especially with a personal medical measure applied to the general healthy population.

The precautionary principle was not followed for masks in the COVID-19 pandemic. The general masking implementations in Canadian provinces were even more aggressive than the qualified recommendations of the WHO [1].

This reckless government overreach has not been missed in recent scientific commentary. A few examples are as follows.

- As early as 20 April 2020, Lazzarino et al. directly opposed a logical perversion of the precautionary principle which has been applied by some scientists and many lawmakers (i.e., that governments should act “without definitive evidence, just in case”):

“[W]hile no single formulation of that principle has been universally adopted,(ref) the precautionary principle aims at preventing researchers and policy makers from neglecting potentially-harmful side effects of interventions. [...]

Most scientific articles and guidelines in the context of the covid-19 pandemic highlight two potential side effects of wearing surgical face

masks in the public [false sense of security, inappropriate use of face mask], but we believe that there are other ones that are worth considering before any global public health policy is implemented involving billions of people. [...]

[...] It is necessary to quantify the complex interactions that may well be operating between positive and negative effects of wearing surgical masks at population level. It is not time to act without evidence.”

[2] 2020--Lazzarino : "Rapid Response: Covid-19: important potential side effects of wearing face masks that we should bear in mind". Antonio Lazzarino, A Steptoe, M Hamer, S Michie. 20 April 2020. *BMJ*. -- <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1435/rr-40>

- On 13 August 2020, the surgeons Frountzas et al. warned that COVID-19 enthusiasm for imposing personal protective equipment (PPE) on surgeons could put surgery patients at risk (the equivalent can be said of train, tram, and bus drivers, and a large sector of workers servicing the public):

“Either in the case of a second lockdown or not, the safety of PPE use against COVID-19 for surgeons should be investigated. All parts of PPE increase surgeon's body temperature and sweating, leading to an impairment of surgeon's comfort, especially during prolonged and complicated surgical procedures. As mentioned above, PPE seems to be associated with important side effects, like dermatoses and headaches for healthcare workers. The PPE-associated discomfort and side effects during surgery may increase surgeons' anxiety and fatigue while performing difficult operations.”

[3] 2020--Frountzas : M. Frountzas, C. Nikolaou, D. Schizas et al., “Personal protective equipment against COVID-19: Vital for surgeons, harmful for patients?”, *The American Journal of Surgery*. 13 August 2020. <https://doi.org/10.1016/j.amisurg.2020.09.014>

- By 22 November 2020, Dr. Vainshelboim was unambiguous:

“*Abstract:* ... Although, scientific evidence supporting facemasks' efficacy is lacking, adverse physiological, psychological and health effects are established. It has been hypothesized that facemasks have compromised safety and efficacy profile and should be avoided from use. The current article comprehensively summarizes scientific evidences with respect to wearing facemasks in the COVID-19 era. ...

Long-Term health consequences of wearing facemasks: Long-term practice of wearing facemasks has strong potential for devastating health consequences. Prolonged hypoxic-hypercapnic state compromises normal physiological and psychological balance, deteriorating health and promotes the developing and progression of existing chronic diseases (10 refs).

Conclusion: ... Wearing facemasks has been demonstrated to have substantial adverse physiological and psychological effects. These include hypoxia, hypercapnia, shortness of breath, increased acidity and toxicity, activation of fear and stress response, rise in stress hormones, immunosuppression, fatigue, headaches, decline in cognitive performance, predisposition for viral and infectious illnesses, chronic stress, anxiety and depression. Long-term consequences of wearing facemask can cause health deterioration, developing and progression of chronic diseases and premature death."

[4] 2021--Vainshelboim : Vainshelboim B. "Facemasks in the COVID-19 era: A health hypothesis". *Medical Hypotheses*. 2021;146:110411. doi:10.1016/j.mehy.2020.110411 ----
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680614/>

Indeed, harms from prolonged masking are increasingly being documented in many scientific studies, especially in the areas of healthcare workers, school children, newborn infants, and bacterial infections in the general population, as described below.

Context: Risk-benefit-harm analysis

In a broad policy perspective, three questions are relevant:

- What is the risk from COVID-19?
- Is there any evidence that face masks can reduce the risk from COVID-19?
- Do face masks cause harm?

Regarding the first question (What is the risk from COVID-19?), at this stage, almost a full calendar year since the pandemic was declared by the WHO on 11 March 2020, one

has an upper limit on the risk of dying from COVID-19 (“per year”), based on global statistics:

Risk = number of deaths in a full yearly spread of the pandemic / population

Risk < 2.43 M / 7.8 B = **0.03 %** (current WHO statistics, February 2021)

The thus calculated worldwide risk per year (0.03 %) is an overestimated upper bound because the deaths reported to the WHO by nation states are deaths “with” COVID-19, not deaths determined to be “caused by” COVID-19, and because the recommended RT-PCR test is not reliable, and because attribution of COVID-19 can be based on reported symptoms alone, without laboratory viral identification, in a global context of high likelihood of reporting bias.

More importantly, the thus calculated overestimated upper-bound risk (0.03 %) is further overestimated because it does not take into account the large and known age-dependent susceptibility for death from COVID-19. An age-susceptibility-corrected upper-bound risk can be estimated as follows. (The correction is needed because a COVID-19 death does not cause as many lost years lived as an average death from a cause that does not discriminate by age.)

- Global average age = 29.6 years
- Global life expectancy at birth = 71.5 years
- Global population = 7.8 B
- Global life-year pool = (7.8 B) x (71.5 - 29.6 years) = 327 B life-years
- Average loss of life years per COVID-19 death = 0.5 to 5 years, say 2.75 years
- Global loss of life-years from COVID-19 per year = (2.43 M per year) x (2.75 years) = 6.68 M life-years per year (of COVID-19 pandemic)
- Adjusted Risk < 6.68 M / 327 B = **0.002 %**

The unadjusted overestimated upper-bound global risk per year of dying from COVID-19 (0.03 %) is five times less than the risk per year of dying from cancer in Canada. The age-susceptibility-corrected (lost-life-years-adjusted) overestimated upper-bound risk per year from COVID-19 (0.002 %) is five times less than the risk per year of dying from a car accident in the USA.

Regarding the second question (Is there any evidence that face masks can reduce the risk from COVID-19?), as per [5] [6] [7]:

- The only way to scientifically measure the efficacy of masks is using a randomized controlled trial (RCT) with “verified outcome” (laboratory confirmed infection) because: (a) the efficacy is small compared to other known and unknown factors, (b) the person to person variations of infectiousness and susceptibility are known to be large compared to the averages, and (c) there is a high potential for bias in data collection/selection and in interpretation, in any substandard study.
- There have been no less than 15 policy-grade RCTs with verified outcome, in health care, community, and general-population settings. All but the most recent one have been analyzed in published formal systematic reviews. All 15 studies find that no reduction in risk of being infected can be detected with statistical significance. This means that any benefit is too small to be detected by science.
- The government claims that masks work are in effect disingenuous propaganda, improperly relying on substandard and irrelevant studies (Exhibit-54).
- Therefore, the presumption that masks work is incorrect. It is disproved by science: Any risk reduction is too small to be detected using usual and established statistical criteria.

There is no reliable or policy-grade evidence that face masks can reduce the risk from COVID-19.

Regarding the third question (Do face masks cause harm?), as indicated above, there is presently a surge of scientific reports about harm caused by face masks, which I describe below.

There is no doubt that prolonged mask wearing causes significant harm and disability to healthy individuals. Recent studies have focussed on:

- healthcare workers
- school children
- newborn infants
- healthy adults

The early review (19 June 2020) of Bakhit et al. was for harms from face masks in any setting (home, workplace, etc.). They screened 5471 potential articles and identified 37 studies that reliably reported harms from masks. These 37 studies were published as early as 2004, and included two studies published in 2020. In these 37 studies (their Table 1): 20 reported “discomfort and irritation”; 4 reported “dyspnoea & other”; 6 reported “psychological impacts”; 9 reported “communication impacts”; and “mask contamination” was reported in one study. Bakhit et al.’s Conclusion (in Abstract) was:

“There are insufficient data to quantify all of the adverse effects that might reduce the acceptability, adherence, and effectiveness of face masks. New research on facemasks should assess and report the harms and downsides. Urgent research is also needed on methods and designs to mitigate the downsides of facemask wearing, particularly the assessment of alternatives such as face shields.”

[8] 2020--Bakhit : **“Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis”**. Mina Bakhit, Natalia Krzyzaniak, Anna Mae Scott, Justin Clark, Paul Glasziou, Chris Del Mar. *medRxiv* 2020.06.16.20133207; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20133207>. Now accepted for publication in *BMJ* Open. ----
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20133207v1>

Healthcare workers (HCWs)

Not eight months later, following the Bakhit et al. review, Galanis et al. (5 February 2021, preprint) published a systematic review and meta-analysis to “assess the impact of PPE use on HCWs’ physical health during the COVID19 pandemic”. Their “review included 14 studies with 11746 HCWs from 16 counties”:

[9] 2021--Galanis : Galanis P, Vraka I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. **“Impact of personal protective equipment use on health care workers’ physical health during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis”**. *medRxiv*; 2021. DOI: 10.1101/2021.02.03.21251056. ----
<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/02/05/2021.02.03.21251056.full.pdf>

Nine prominent recent studies focussed on healthcare workers (HCWs) are as follows:

→ **“Results (Abstract):** A total of 343 healthcare professionals on the COVID-19 front lines participated in this study [New York City]. 314 respondents reported adverse effects from prolonged mask use with headaches being the most common complaint (n = 245). Skin breakdown was experienced by 175 respondents, and acne was reported in 182 respondents.

Impaired cognition was reported in 81 respondents. ... Some respondents experienced resolved side effects once masks were removed, while others required physical or medical intervention.

Conclusion (Abstract): Prolonged use of N95 and surgical masks by healthcare professionals during COVID-19 has caused adverse effects such as headaches, rash, acne, skin breakdown, and impaired cognition in the majority of those surveyed. ...”

[10] 2020--Rosner : Elisheva Rosner E (2020) “**Adverse Effects of Prolonged Mask Use among Healthcare Professionals during COVID-19**”. *Journal of Infectious Disease and Epidemiology* 6:130. doi.org/10.23937/2474-3658/1510130 ----
<https://clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-130.php>

→ “*Abstract:* ... All participants wore either surgical masks or N95 respirators for a minimum of 4 h per day [India]. ... A total of 250 healthcare workers participated in the study ... The acquired results were excessive sweating around the mouth accounting to 67.6%, difficulty in breathing on exertion 58.2%, acne 56.0% and itchy nose 52.0%. This study suggests that prolonged use of facemasks induces difficulty in breathing on exertion and excessive sweating around the mouth to the healthcare workers which results in poorer adherence and increased risk of susceptibility to infection.”

[11] 2021--Purushothaman : Purushothaman, P.K., Priyanga, E. & Vaidhyswaran, R. “**Effects of Prolonged Use of Facemask on Healthcare Workers in Tertiary Care Hospital During COVID-19 Pandemic**”. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 73, 59–65 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s12070-020-02124-0>

→ “*Results (Abstract):* A total of 158 healthcare workers participated in the study [Singapore]. ... Out of 158 respondents, 128 (81.0%) respondents developed de novo PPE-associated headaches. A pre-existing primary headache diagnosis (OR = 4.20, 95% CI 1.48-15.40; P = .030) and combined PPE usage for >4 hours per day (OR 3.91, 95% CI 1.35-11.31; P = .012) were independently associated with de novo PPE-associated headaches. Since COVID-19 outbreak, 42/46 (91.3%) of respondents with pre-existing headache diagnosis either “agreed” or “strongly agreed” that the increased PPE usage had affected the control of their background headaches, which affected their level of work performance.

Conclusion (Abstract): Most healthcare workers develop de novo PPE-associated headaches or exacerbation of their pre-existing headache disorders.”

[12] 2020--Ong : Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZY, Sooi KW, Tan YL, Tan BYQ, Teoh HL, Ong ST, Allen DM, Sharma VK. “**Headaches Associated With Personal Protective**

Equipment - A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 May;60(5):864-877. doi: 10.1111/head.13811. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32232837. ----
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232837/>

[13] 2020--Magnavita (critique of Ong, 2020): Magnavita, N. and Chirico, F. (2020), "Headaches, Personal Protective Equipment, and Psychosocial Factors Associated With COVID-19 Pandemic". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60: 1444-1445. <https://doi.org/10.1111/head.13882>

[14] 2020--Goh (response to critique of Ong, 2020): Goh Y, Ong JJY, Bharatendu C, Tan BYQ, Sharma VK. "Headaches Due to Personal Protective Equipment During COVID-19 Pandemic: A Comment". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1446-1447. doi:10.1111/head.13879 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323331/>

→ "Results (Abstract): A total of 400 healthcare providers completed the questionnaire, 383 of them met the inclusion criteria [Italy]. The majority were doctors, with a mean age of 33.4 ± 9.2 years old. Among 166/383 subjects, who were headache free at baseline, 44 (26.5%) developed de novo headache. Furthermore, 217/383 reported a previous diagnosis of primary headache disorder: 137 were affected by migraine and 80 had tension-type headache. A proportion (31.3%) of these primary headache sufferers experienced worsening of their pre-existing headache disorder, mainly for migraine frequency and attack mean duration.

Conclusions (Abstract): Our data showed the appearance of de novo associated facemask headache in previous headache-free subjects and an exacerbation of pre-existing primary headache disorders, mostly experienced by people with migraine disease."

[15] 2021--Rapisarda : Rapisarda, L., Trimboli, M., Fortunato, F. et al. "Facemask headache: a new nosographic entity among healthcare providers in COVID-19 era". *Neurological Sciences* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05075-8>

→ "Conclusion (Abstract): (A total of 155 healthcare workers responded to the questionnaire [Morocco].) The increased use of PPE, especially high filtrating masks during the COVID-19 outbreak is responsible for generating headaches in healthcare workers on frontline (62%) either De novo (33%) or as an aggravation of pre-existing one (29%). Working conditions have the greater impact on generating these types of headaches more than any pre-existing comorbidity. ..."

[16] 2020--Hajjij : Hajjij A, Aasfara J, Khalis M, et al. "Personal Protective Equipment and Headaches: Cross-Sectional Study Among Moroccan Healthcare Workers During COVID-

19 Pandemic". *Cureus*. 2020 Dec;12(12):e12047. DOI: 10.7759/cureus.12047. ----
<https://europepmc.org/article/med/33447477>

→ *Results (Abstract)*: (315 participants, Turkey) ... New-onset symptom rate was 66% (n=208). The most common new-onset symptom was headache (n=115, 36.5%) followed by breathing difficulty-palpitation (n=79, 25.1%) and dermatitis (n=64, 20.3%). Extended use of PPE, smoking, and overweight were independently associated with developing new-onset symptoms. A clear majority of symptomatic participants pointed out impact on working performance (193/208, 92.7%).

[17] 2020-- Çağlar : Çağlar, A., Kaçer, İ., Hacimustafaoğlu, M., Öztürk, B., & Öztürk, K. (2020). "Symptoms associated with personal protective equipment among frontline healthcare professionals during the COVID-19 pandemic". *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 1-15. doi:10.1017/dmp.2020.455 ----
<https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/symptoms-associated-with-personal-protective-equipment-among-frontline-healthcare-professionals-during-the-covid-19-pandemic/FD3DF0B1437D8E4C9C577D09A2295C68>

→ *Results (Abstract)*: The subjects are n=306, 244 women (79.7%), with an average age of 43 years (range 23–65) [Spain]. Of the total, 129 (42.2%) were physicians, 112 (36.6%) nurses and 65 (21.2%) other health workers. 208 (79.7%) used surgical masks and 53 (20.3%) used filter masks. Of all those surveyed, 158 (51.6%) presented 'de novo' headache. The occurrence of a headache was independently associated with the use of a filter mask, OR 2.14 (95% CI 1.07 to 4.32); being a nurse, OR 2.09 (95% CI 1.18 to 3.72) or another health worker, OR 6.94 (95% CI 3.01 to 16.04); or having a history of asthma, OR 0.29 (95% CI 0.09 to 0.89). According to the type of mask used, there were differences in headache intensity, and the impact of a headache in the subjects who used a filter mask was worse in all the aspects evaluated.

Conclusion (Abstract): The appearance of 'de novo' headache is associated with the use of filter masks and is more frequent in certain healthcare workers, causing a greater occupational, family, personal and social impact."

[18] 2020--Ramirez-Moreno : Ramirez-Moreno JM, Ceberino D, Gonzalez Plata A, et al. "Mask-associated 'de novo' headache in healthcare workers during the COVID-19 pandemic". *Occupational and Environmental Medicine*. Published Online First: 30 December 2020. doi: 10.1136/oemed-2020-106956 ---- <https://oem.bmj.com/content/early/2020/12/29/oemed-2020-106956>

→ “*Results*: ... Out of 241 [Pakistan], 68 participants (28.2%) reported de novo headaches since the start of the pandemic, with majority describing the headache as bilateral in location (n = 47, 69%), with pressure/heaviness in quality (n = 31, 45.5%) and moderate in intensity (n = 45, 66%). ... Out of the 68 participants with new-onset headaches, 16 (23.5%) stated that the headache started more than 2 hours after donning PPE, while 19 (27.9%) participants stated that the headache ended between 1-2 hours after doffing of PPE. Fifty-three respondents (77.9%) experienced the headaches for 4 or less days per month. ...”

[19] 2020--Zaheer : Rumeesha Zaheer, Maheen Khan, Ahmed Tanveer, Amal Farooq, Zohaib Khurshid. “**Association of Personal Protective Equipment with De Novo Headaches In Frontline Healthcare Workers during COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study**”. *European Journal of Dentistry*. 2020 Dec;14(S 01):S79-S85. doi: 10.1055/s-0040-1721904. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33368069; PMCID: PMC7775222. ----
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775222/>

→ “...Several dermatoses [skin defects or lesions on the skin] have been reported due to PPE, such as pressure injury, contact dermatitis, pressure urticaria [hives] and exacerbation of pre-existing skin diseases, including seborrheic dermatitis [scales] and acne.(2 refs) We report a preliminary data of HCW who experienced facial dermatoses due to the use of PPE. From 24 March 2020 to 16 April 2020, we came across with 43 patients comprising physicians, nurses and paramedical staff who involved (directly/indirectly) in managing patients of COVID-19 [India]. ... The most commonly noted dermatoses were irritant contact dermatitis (ICD; 39.5%) followed by friction dermatitis (25.5%). Goggles were the most common culprit agent among all PPE causing any one of the dermatoses (51.92%), followed by N95 masks (30.77%) and face shields (17.31%). Nasal bridge (63%) was the commonest anatomical site affected due to dermatoses followed by cheeks and chin (26%). However, there was a considerable overlap of different dermatoses with affliction of multiple sites. The most common symptom experienced by patients was pruritus [itchiness] (67.44%), while erythema [redness] (53.49%) was the most common sign observed. Interestingly, we observed two distinct dermatoses, i.e. whole face erythema (suffusion; 21%) attributed to doffing after a long shift and lip lick dermatitis due to constant licking of lips, because of feeling of intense thirst due to restricted fluid intake after donning PPE. The duration of wearing the goggles and mask, excessive sweating and ill-fitting masks, all were associated with increased sensation of irritation. Most of these dermatoses responded well to topical moisturizer, calamine lotion and oral antihistamines. Overall, 21% patients suffered from work absenteeism due to one of the dermatoses. Personal protective equipment-induced dermatoses occur mainly due to the occlusion and hyper-hydration effect of PPE and friction leading breach in the epidermal integrity.(ref) Recently, in China, authors noted a very high prevalence, i.e. 97% of skin damages in first-line HCW fighting COVID-19.(ref)”

[20] 2020--Singh : Singh, M., Pawar, M., Bothra, A., Maheshwari, A., Dubey, V., Tiwari, A. and Kelati, A. (2020), "Personal protective equipment induced facial dermatoses in healthcare workers managing Coronavirus disease 2019". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34: e378-e380. <https://doi.org/10.1111/jdv.16628>

Physiological impacts of face masks in healthy adults

In addition to the large focus on healthcare workers, a significant body of recent studies is accumulating about the harms to infants and school children (described below). Also, studies about measured physiological impacts of face masks in healthy adults are beginning. In 2005, Li et al. reported on the temperature and humidity microclimates of face masks; and apparently the first physiological measurements on masked healthy adults were reported in 2020 by Fikenzler et al.:

→ "*Discussion (Abstract):* We discuss how N95 and surgical facemasks induce significantly different temperature and humidity in the microclimates of the facemasks, which have profound influences on heart rate and thermal stress and subjective perception of discomfort."

[21] 2005--Li : Li Y, Tokura H, Guo YP, et al. "Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations". *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-509. doi:10.1007/s00420-004-0584-4 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087880/>

→ "*Discussion:* This first randomized cross-over study assessing the effects of surgical masks and FFP2/N95 masks on cardiopulmonary exercise capacity yields clear results. Both masks have a marked negative impact on exercise parameters such as maximum power output (Pmax) and the maximum oxygen uptake (VO₂max/kg). FFP2/N95 masks show consistently more pronounced negative effects compared to surgical masks. Both masks significantly reduce pulmonary parameters at rest (FVC, FEV₁, PEF) and at maximum load (VE, BF, TV). ...

Pulmonary function: ... The data of this study are obtained in healthy young volunteers, the impairment is likely to be significantly greater, e.g., in patients with obstructive pulmonary diseases (ref). From our data, we conclude that wearing a medical face mask has a significant impact on pulmonary parameters both at rest and during maximal exercise in healthy adults.

Cardiac function: ... These data suggest a myocardial [relating to the muscular tissue of the heart] compensation for the pulmonary limitation in the healthy volunteers. In patients with impaired myocardial function, this compensation may not be possible.”

[22] 2020--Fikenzer : Fikenzer S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, Hepp P, Laufs U. “Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity”. *Clin Res Cardiol.* 2020 Dec;109(12):1522-1530. doi: 10.1007/s00392-020-01704-y. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632523; PMCID: PMC7338098. -

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01704-y>

Psychological harm in the general population

One research focus area that appears to be entirely lacking, in examining the harms of masks, is the broad psychological (and therefore social) impact of mandatory masking policies applied to the general population.

The current knowledge of the individual’s fundamental psychological needs that determine well-being is expressed in the modern theory known as “self-determination theory” (SDT), which is also the scientific basis for personal motivation:

“Self-Determination Theory (SDT) proposes that certain evolved psychological needs must be satisfied if individuals are to develop to their fullest potential, in the same way that plants require key nutrients to thrive (refs). SDT posits three universal needs: autonomy, competence, and relatedness. Autonomy involves the need to experience one’s behavior as freely chosen and volitional, rather than imposed by external forces. Competence involves the need to feel capable and effective in one’s actions. Relatedness involves the need for belonging, intimacy, and connectedness to others. SDT theorists view these needs as broad motivational tendencies that operate across life domains and contend that satisfaction of all three needs, not just one or two, is essential for well-being. Although the expression or means of satisfying these needs may vary across cultures, their satisfaction is viewed as essential for well-being in all cultures.” [highlights added]

[23] 2013--Church : Church AT, Katigbak MS, Locke KD, et al. “**Need Satisfaction and Well-Being: Testing Self-Determination Theory in Eight Cultures**”. *Journal of Cross-Cultural Psychology.* 2013;44(4):507-534. doi:10.1177/0022022112466590 ----

<https://www.webpages.uidaho.edu/klocke/publications/2013%20Church%20etal%20JCCP.pdf>

There can be little doubt that forced masking of the general population has a significant potential to deteriorate the three fundamental psychological needs of the individual: autonomy, competence, and relatedness. This harm to individuals and the societal implications have not been studied. The impact may be gargantuan.

Only infants and school children have so far been considered using the perspective of psychological and developmental impact (as described below).

The 11 August 2020 Commentary of Scheid et al. is not helpful, because it incorrectly disregards physiological impacts and examines psychology solely from the perspective of mask compliance [24]. (Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. "Commentary: Physiological and Psychological Impact of Face Mask Usage during the COVID-19 Pandemic". *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 12;17(18):6655. doi: 10.3390/ijerph17186655. PMID: 32932652; PMCID: PMC7558090. ---- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932652/>)

Infants and school children

When considering whether a world of masked adults and children, at a crucial period in a baby's or child's life, can have long-term detrimental psychological and development impact, I propose that the following hierarchical sequence of thought experiments is useful:

- Would babies and children entirely raised by mechanical robots be adversely affected?
- Would babies and children entirely raised by masked adults, and themselves forced to be masked beyond two years of age, be adversely affected?
- What periods, durations and circumstances of masking, distancing and shielding could have long-term psychological or developmental negative consequences?

Given the known large impact that government measures have had on school children worldwide (see below), it should be of concern to us all that apparently the first scientific

analysis to consider risk-benefit analysis for school children was published as late as August 2020. On 6 August 2020, Spitzer submitted several central propositions:

→ “*Abstract:* ... covering the lower half of the face reduces the ability to communicate, interpret, and mimic the expressions of those with whom we interact. Positive emotions become less recognizable, and negative emotions are amplified. Emotional mimicry, contagion, and emotionality in general are reduced and (thereby) bonding between teachers and learners, group cohesion, and learning – of which emotions are a major driver.”

1. Introduction: ... along with other measures of physical distancing and economic lockdowns, school closures were implemented during March 2020 affecting more than 1.5 billion students (children and adolescents) around the globe (ref). These closures of schools lasted for a few weeks only (as in Denmark) up to several months (in Italy and many other countries; (ref)) and led to marked decreases in educational gains (ref), hunger (because school meals were no longer served), increases in child abuse (because children were no longer observed by school staff), and, in general, the risk of “scarring the life chances of a generation of young people”(ref) (because of the long-term psychological, physiological, educational and even economic burden (ref), that societies put on their most vulnerable members; (ref))...

- ... wearing masks may have physical side effects.
- Face masks impair face recognition and face identification.
- Face masks impair verbal and non-verbal communication.
- Face masks block emotional signaling between teacher and learner.

Given these pros and cons, it is not clear whether face masks should play a major role in educational settings in times of the current viral pandemic. ... This matter should be discussed urgently, since it globally affects more than 1.5 billion students, teachers, and school staff directly, and, in addition, their families indirectly.

6. Face masks block emotional signaling between teachers and students: ... In sum, recognition of, and response to, the outward emotional displays of one's peers' faces is a critical and necessary component of social interaction in schools. It helps pupils and teachers to modify their behavior in order to align with social communication and behavioral norms. When these emotional displays are inhibited by face masks, our ability to communicate effectively with one another is reduced and we are primarily left with mimicking negative (frown) emotions. All of this happens primarily outside of conscious awareness, and hence, is hard to be consciously controlled or even corrected. Since emotions are a major driver of group cohesion, the decreased emotionality, and decreased positive emotionality in particular, may interfere with smooth classroom action. Given the fact that the very process of learning is facilitated by emotions (this is their main *raison d'être*), face masks are likely to cause some interference with pedagogy.” [highlights are added]

[25] 2020--Spitzer : Spitzer M. “Masked education? The benefits and burdens of wearing face masks in schools during the current Corona pandemic”. *Trends in Neuroscience and*

Education. 2020;20:100138. doi:10.1016/j.tine.2020.100138 ----
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417296/>

Still later, two studies pointed out the likelihood that babies are significantly harmed by general masking practices. Especially, the 22 September 2020 study of Green et al. alerted us to “potential negative effects of masks on long-term development related to human connection and attachment”:

→ “*Abstract*: ... COVID-19 has changed the way that newborn babies are cared for within the neonatal setting due to the introduction of social distancing and wearing of face masks to limit the spread of the infection. Potential implications exist related to the normal development of bonding and connections with others. This paper discusses the importance of face to face interactions for early attachment between babies and parents within the context of relevant underpinning developmental theory. ...”

[26] 2021--Green : Green, Janet et al. “**The implications of face masks for babies and families during the COVID-19 pandemic: A discussion paper**”. *Journal of neonatal nursing* : JNN vol. 27,1 (2021): 21-25. doi:10.1016/j.jnn.2020.10.005 -
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598570/>

Likewise, on 11 February 2021, Lewkowicz pointed out the following about language acquisition by babies:

→ “...the COVID pandemic has laid bare our fundamental need to see whole faces. Could it be that babies and young children, who must learn the meaning of the myriad communicative signals normally available in their social partners’ faces, are especially vulnerable to their degradation in partially visible faces? ... in my lab ... We discovered that babies begin lip-reading at around 8 months of age. ... Crucially, once lip-reading emerges in infancy, it becomes the default mode of speech processing whenever comprehension is difficult. ...

Overall, the research to date demonstrates that the visible articulations that babies normally see when others are talking play a key role in their acquisition of communication skills. Research also shows that babies who lip-read more have better language skills when they’re older. If so, this suggests that masks probably hinder babies’ acquisition of speech and language.”

[27] 2021--Lewkowicz : “**Masks Can Be Detrimental to Babies' Speech and Language Development**”. David J. Lewkowicz. *Scientific American*. Cognition, Opinion. 11 February 2021. -

--- <https://www.scientificamerican.com/article/masks-can-be-detrimental-to-babies-speech-and-language-development/>

On 20 August 2020, Karvounides et al. submitted that mask wearing is a potential trigger for youth with chronic migraine:

→ “Many common triggers such as dehydration, fasting, sleep problems, and stressors were discussed above. Here we highlight [computer] screen use and mask wearing as potential additional school-related triggers. ... Pressure created by the mask or its straps against various contact points on the face or scalp could trigger headache”

[28] 2021--Karvounides : Karvounides, D., Marzouk, M., Ross, A.C., VanderPluym, J.H., Pettet, C., Ladak, A., Ziplow, J., Patterson Gentile, C., Turner, S., Anto, M., Barmherzig, R., Chadehumbe, M., Kalkbrenner, J., Malavolta, C.P., Clementi, M.A., Gerson, T. and Szerperka, C.L. (2021), “**The intersection of COVID-19, school, and headaches: Problems and solutions**”. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61: 190-201. <https://doi.org/10.1111/head.14038>

The idea of a mask is to breathe through the material and not have large gaps. This implies fastening bands and a tight fit, which implies pressure on the head, ears, nose, and face. The pressure points, in turn cause discomfort, at the very least, which is aggravated by lengthy duration and micro-environmental, psychological and physiological effects. Removing the pressure or the mouth and nose coverage defeats the purpose of the mask, in the belief that masks work to prevent transmission of the virus. And there are always unforeseen negative effects, such as causing permanent ear protrusion:

→ “Abstract: ... Among those on the market, surgical masks with elastic loops are the ones most chosen by parents for their children. These elastics cause constant compression on the skin and, consequently, on the cartilage of the auricle, leading to erythematous and painful lesions of the retroauricular skin when the masks are used for many hours a day. Pre-adolescent children have undeveloped auricular cartilage with less resistance to deformation; prolonged pressure from the elastic loops of the mask at the hollow or, even worse, at the anthelix level can influence the correct growth and angulation of the outer ear. In fact, unlike when using conservative methods for the treatment of protruding ears, this prolonged pressure can increase the cephaloauricular angle of the outer auricle. It is important for the authorities

supplying the masks to be aware of this potential risk and for alternative solutions to be found ...”

[29] 2020--Zanotti : Zanotti, B., Parodi, P.C., Riccio, M. et al. “Can the Elastic of Surgical Face Masks Stimulate Ear Protrusion in Children?”. *Aesth Plast Surg* 44, 1947–1950 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01833-9> - <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01833-9>

Most importantly, however, whereas most professional public health agents and health researchers have been loath to embark on objective risk-benefit analysis, parents in Germany have answered a recent research-group’s call to provide observations regarding masks on children. On 18 December 2020, Schwarz et al. reported striking results. Here is the full (v2) abstract of their preprint:

→ “*ABSTRACT*

Background: Narratives about complaints in children and adolescents caused by wearing a mask are accumulating. There is, to date, no registry for side effects of masks.

Methods: At the University of Witten/Herdecke an online registry has been set up where parents, doctors, pedagogues and others can enter their observations. On 20.10.2020, 363 doctors were asked to make entries and to make parents and teachers aware of the registry.

Results: By 26.10.2020 the registry had been used by 20,353 people. In this publication we report the results from the parents, who entered data on a total of 25,930 children. The average wearing time of the mask was 270 minutes per day. Impairments caused by wearing the mask were reported by 68% of the parents. These included irritability (60%), headache (53%), difficulty concentrating (50%), less happiness (49%), reluctance to go to school/kindergarten (44%), malaise (42%) impaired learning (38%) and drowsiness or fatigue (37%).

Discussion: This world’s first registry for recording the effects of wearing masks in children is dedicated to a new research question. Bias with respect to preferential documentation of children who are particularly severely affected or who are fundamentally critical of protective measures cannot be dismissed. The frequency of the registry’s use and the spectrum of symptoms registried indicate the importance of the topic and call for representative surveys, randomized controlled trials with various masks and a renewed risk-benefit assessment for the vulnerable group of children: adults need to collectively reflect the circumstances under which they would be willing to take a residual risk upon themselves in favor of enabling children to have a higher quality of life without having to wear a mask.”

[30] 2021--Schwarz : Silke Schwarz, Ekkehart Jenetzky, Hanno Krafft, Tobias Maurer, David Martin. "Corona children studies "Co-Ki": First results of a Germany-wide registry on mouth and nose covering (mask) in children". 18 December 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-124394/v1 - <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v1> ---- v2 (5 January 2021): <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v2>

Microbial pathogen infections from masks

Finally, regarding potential mask harms, a notoriously understudied aspect is the potential population and individual health impacts of the development of bacterial and other pathogens on warm and humid cloth masks [1] [5] [7]. Matuschek et al. briefly reported it this way, without reference or demonstration:

→ "If masks are not exchanged regularly (or washed properly when made of cloth), pathogens can accumulate in the mask. When improperly used, the risk of spreading the pathogen—including SARS-CoV-2—might be critically increased." (p. 5)

[31] 2020--Matuschek : Matuschek, C., Moll, F., Fangerau, H. et al. "Face masks: benefits and risks during the COVID-19 crisis". *European Journal of Medical Research* 25, 32 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00430-5>

In November 2020, Borovoy et al. [32] published an extensive review of biological and medical knowledge that allowed them to infer a large potential for significant harms from masking, via microbial challenges from the masks. They rightly stress the known yet underplayed role of bacteria in viral pandemics, and also review respiratory diseases arising from oral bacteria, which can be induced by mask wearing to penetrate and infect the respiratory tract and lungs.

[32] 2020--Borovoy : Boris Borovoy, Colleen Huber, Maria Crisler. "Masks, false safety and real dangers, Part 2: Microbial challenges from masks". *Primary Doctor Medical Journal*. November 2020. - <https://pdmj.org/>

Endnotes / References

- [1] 2020--Hickey and Rancourt : **"21 June 2020 letter to the Executive Director of the WHO. RE: WHO advising the use of masks in the general population to prevent COVID-19 transmission"**. Hickey, J and Rancourt DG. *Ontario Civil Liberties Association* (21 June 2020). <http://ocla.ca/ocla-letter-who/>
- [2] 2020--Lazzarino : **"Rapid Response: Covid-19: important potential side effects of wearing face masks that we should bear in mind"**. Antonio Lazzarino, A Steptoe, M Hamer, S Michie. 20 April 2020. *BMJ*. ---- <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1435/rr-40>
- [3] 2020--Frountzas : M. Frountzas, C. Nikolaou, D. Schizas et al., **"Personal protective equipment against COVID-19: Vital for surgeons, harmful for patients?"**, *The American Journal of Surgery*. 13 August 2020. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.014>
- [4] 2021--Vainshelboim : Vainshelboim B. **"Facemasks in the COVID-19 era: A health hypothesis"**. *Medical Hypotheses*. 2021;146:110411. doi:10.1016/j.mehy.2020.110411 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680614/>
- [5] 2020--Rancourt : **"Masks Don't Work: a Review of Science Relevant to Covid-19 Social Policy"**. Rancourt, DG (11 April 2020) *ResearchGate*, obtained 400 K reads, then was deplatformed, as per this report: <https://archive.org/details/covid-censorship-at-research-gate-2/> . Now at: <https://vixra.org/abs/2006.0044> , and at: <https://www.rcreader.com/commentary/masks-dont-work-covid-a-review-of-science-relevant-to-covide-19-social-policy> . And see the *Digi-Debates* about criticism of the article: **"Digi-Debates. The Face Mask Debate"**, Digi Debates YouTube Channel, 25 July 2020, <https://youtu.be/AQyLFdoeUNk> , and at: <https://www.digi-debates.com/> .
- [6] 2020--Rancourt : **"Face masks, lies, damn lies, and public health officials: "A growing body of evidence"**". *ResearchGate* (3 August 2020). DOI: 10.13140/RG.2.2.25042.58569 - https://www.researchgate.net/publication/343399832_Face_masks_lies_damn_lies_and_public_health_officials_A_growing_body_of_evidence
- [7] 2020--Rancourt : **"Measures do not prevent deaths, transmission is not by contact, masks provide no benefit, vaccines are inherently dangerous: Review update of recent science relevant to COVID-19 policy"**. Rancourt, DG (28 December 2020). Republished, *PANDA* (3 January 2021). <https://www.pandata.org/science-review-denis-rancourt/>

- [8] 2020--Bakhit : "Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis". Mina Bakhit, Natalia Krzyzaniak, Anna Mae Scott, Justin Clark, Paul Glasziou, Chris Del Mar. *medRxiv* 2020.06.16.20133207; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20133207>. Now accepted for publication in *BMJ Open*. ---- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20133207v1>
- [9] 2021--Galani : Galani P, Vrika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. "Impact of personal protective equipment use on health care workers' physical health during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis". *medRxiv*; 2021. DOI: 10.1101/2021.02.03.21251056. ---- <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/02/05/2021.02.03.21251056.full.pdf>
- [10] 2020--Rosner : Elisheva Rosner E (2020) "Adverse Effects of Prolonged Mask Use among Healthcare Professionals during COVID-19". *Journal of Infectious Disease and Epidemiology* 6:130. doi.org/10.23937/2474-3658/1510130 ---- <https://clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-130.php>
- [11] 2021--Purushothaman : Purushothaman, P.K., Priyanga, E. & Vaidhyswaran, R. "Effects of Prolonged Use of Facemask on Healthcare Workers in Tertiary Care Hospital During COVID-19 Pandemic". *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 73, 59–65 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02124-0>
- [12] 2020--Ong : Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZY, Sooi KWX, Tan YL, Tan BYQ, Teoh HL, Ong ST, Allen DM, Sharma VK. "Headaches Associated With Personal Protective Equipment - A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 May;60(5):864-877. doi: 10.1111/head.13811. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32232837. ---- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232837/>
- [13] 2020--Magnavita (critique of Ong, 2020): Magnavita, N. and Chirico, F. (2020), "Headaches, Personal Protective Equipment, and Psychosocial Factors Associated With COVID-19 Pandemic". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60: 1444-1445. <https://doi.org/10.1111/head.13882>
- [14] 2020--Goh (response to critique of Ong, 2020): Goh Y, Ong JJY, Bharatendu C, Tan BYQ, Sharma VK. "Headaches Due to Personal Protective Equipment During COVID-19 Pandemic: A Comment". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1446-1447. doi:10.1111/head.13879 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323331/>
- [15] 2021--Rapisarda : Rapisarda, L., Trimboli, M., Fortunato, F. et al. "Facemask headache: a new nosographic entity among healthcare providers in COVID-19 era". *Neurological Sciences* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05075-8>

- [16] 2020--Hajjij : Hajjij A, Aasfara J, Khalis M, et al. "Personal Protective Equipment and Headaches: Cross-Sectional Study Among Moroccan Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic". *Cureus*. 2020 Dec;12(12):e12047. DOI: 10.7759/cureus.12047. ----
<https://europepmc.org/article/med/33447477>
- [17] 2020-- Çağlar : Çağlar, A., Kaçer, İ, Hacimustafaoğlu, M., Öztürk, B., & Öztürk, K. (2020). "Symptoms associated with personal protective equipment among frontline healthcare professionals during the COVID-19 pandemic". *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 1-15. doi:10.1017/dmp.2020.455 ----
<https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/symptoms-associated-with-personal-protective-equipment-among-frontline-healthcare-professionals-during-the-covid19-pandemic/FD3DF0B1437D8E4C9C577D09A2295C68>
- [18] 2020--Ramirez-Moreno : Ramirez-Moreno JM, Ceberino D, Gonzalez Plata A, et al. "Mask-associated 'de novo' headache in healthcare workers during the COVID-19 pandemic". *Occupational and Environmental Medicine*. Published Online First: 30 December 2020. doi: 10.1136/oemed-2020-106956 ---- <https://oem.bmj.com/content/early/2020/12/29/oemed-2020-106956>
- [19] 2020--Zaheer : Rumeesha Zaheer, Maheen Khan, Ahmed Tanveer, Amal Farooq, Zohaib Khurshid. "Association of Personal Protective Equipment with De Novo Headaches In Frontline Healthcare Workers during COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study". *European Journal of Dentistry*. 2020 Dec;14(S 01):S79-S85. doi: 10.1055/s-0040-1721904. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33368069; PMCID: PMC7775222. ----
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775222/>
- [20] 2020--Singh : Singh, M., Pawar, M., Bothra, A., Maheshwari, A., Dubey, V., Tiwari, A. and Kelati, A. (2020), "Personal protective equipment induced facial dermatoses in healthcare workers managing Coronavirus disease 2019". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34: e378-e380. <https://doi.org/10.1111/jdv.16628>
- [21] 2005--Li : Li Y, Tokura H, Guo YP, et al. "Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations". *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-509. doi:10.1007/s00420-004-0584-4 ----
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087880/>
- [22] 2020--Fikenzer : Fikenzer S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, Hepp P, Laufs U. "Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity". *Clin Res Cardiol*. 2020 Dec;109(12):1522-1530. doi: 10.1007/s00392-020-01704-y. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632523; PMCID: PMC7338098. -
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01704-y>

- [23] 2013--Church : Church AT, Katigbak MS, Locke KD, et al. "Need Satisfaction and Well-Being: Testing Self-Determination Theory in Eight Cultures". *Journal of Cross-Cultural Psychology*. 2013;44(4):507-534. doi:10.1177/0022022112466590 ----
<https://www.webpages.uidaho.edu/klocke/publications/2013%20Church%20etal%20JCCP.pdf>
- [24] 2020--Scheid : Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. "Commentary: Physiological and Psychological Impact of Face Mask Usage during the COVID-19 Pandemic". *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 12;17(18):6655. doi: 10.3390/ijerph17186655. PMID: 32932652; PMCID: PMC7558090. ---- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932652/>
- [25] 2020--Spitzer : Spitzer M. "Masked education? The benefits and burdens of wearing face masks in schools during the current Corona pandemic". *Trends in Neuroscience and Education*. 2020;20:100138. doi:10.1016/j.tine.2020.100138 ----
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417296/>
- [26] 2021--Green : Green, Janet et al. "The implications of face masks for babies and families during the COVID-19 pandemic: A discussion paper". *Journal of neonatal nursing* : JNN vol. 27,1 (2021): 21-25. doi:10.1016/j.jnn.2020.10.005 -
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598570/>
- [27] 2021--Lewkowicz : "Masks Can Be Detrimental to Babies' Speech and Language Development". David J. Lewkowic. *Scientific American*. Cognition, Opinion. 11 February 2021. -
 --- <https://www.scientificamerican.com/article/masks-can-be-detrimental-to-babies-speech-and-language-development/>
- [28] 2021--Karvounides : Karvounides, D., Marzouk, M., Ross, A.C., VanderPluym, J.H., Pettet, C., Ladak, A., Ziplow, J., Patterson Gentile, C., Turner, S., Anto, M., Barmherzig, R., Chadehumbe, M., Kalkbrenner, J., Malavolta, C.P., Clementi, M.A., Gerson, T. and Szperka, C.L. (2021), "The intersection of COVID-19, school, and headaches: Problems and solutions". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61: 190-201. <https://doi.org/10.1111/head.14038>
- [29] 2020--Zanotti : Zanotti, B., Parodi, P.C., Riccio, M. et al. "Can the Elastic of Surgical Face Masks Stimulate Ear Protrusion in Children?". *Aesth Plast Surg* 44, 1947–1950 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01833-9> -
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01833-9>
- [30] 2021--Schwarz : Silke Schwarz, Ekkehart Jenetzky, Hanno Krafft, Tobias Maurer, David Martin. "Corona children studies "Co-Ki": First results of a Germany-wide registry on mouth and nose covering (mask) in children". 18 December 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-124394/v1 - <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v1> ---- v2 (5 January 2021): <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v2>

[31] 2020--Matuschek : Matuschek, C., Moll, F., Fangerau, H. et al. "Face masks: benefits and risks during the COVID-19 crisis". *European Journal of Medical Research* 25, 32 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00430-5>

[32] 2020--Borovoy : Boris Borovoy, Colleen Huber, Maria Crisler. "Masks, false safety and real dangers, Part 2: Microbial challenges from masks". *Primary Doctor Medical Journal*. November 2020. - <https://pdmj.org/>

My competence to review science about COVID-19

I am retired and a former tenured Full Professor of Physics, University of Ottawa. Full Professor is the highest academic rank. During my 23-year career as a university professor, I developed new courses and taught over 2000 university students, at all levels, and in three different faculties (Science, Engineering, Arts). I supervised more than 80 junior research terms or degrees at all levels from post-doctoral fellow to graduate students to NSERC undergraduate researchers. I headed an internationally recognized interdisciplinary research laboratory, and attracted significant research funding for two decades.

I have been an invited plenary, keynote, or special session speaker at major scientific conferences some 40 times. I have published over 100 research papers in leading peer-reviewed scientific journals, in the areas of physics, chemistry, geology, bio-geochemistry, measurement science, soil science, and environmental science.

My scientific h-index impact factor is 40, and my articles have been cited more than 5,000 times in peer-reviewed scientific journals (profile at Google Scholar: <https://scholar.google.ca/citations?user=1ChsRsQAAAAJ>).

My personal knowledge and ability to evaluate the facts in this article are grounded in my education, research, training and experience, as follows:

- i. *Regarding environmental nanoparticles.* Viral respiratory diseases are transmitted by the smallest size-fraction of virion-laden aerosol particles, which are reactive environmental nanoparticles. Therefore, the chemical and physical stabilities and transport properties of these aerosol particles are the foundation of the dominant contagion mechanism through air. My extensive work on reactive environmental nanoparticles is internationally recognized, and includes: precipitation and growth, surface reactivity, agglomeration, surface charging, phase transformation, settling and sedimentation, and reactive dissolution. In addition, I have taught the relevant fluid dynamics (air is a compressible fluid), and gravitational settling

at the university level, and I have done industrial-application research on the technology of filtration (face masks are filters).

- ii. *Regarding molecular science, molecular dynamics, and surface complexation.* I am an expert in molecular structures, reactions, and dynamics, including molecular complexation to biotic and abiotic surfaces. These processes are the basis of viral attachment, antigen attachment, molecular replication, attachment to mask fibers, particle charging, loss and growth in aerosol particles, and all such phenomena involved in viral transmission and infection, and in protection measures. I taught quantum mechanics at the advanced university level for many years, which is the fundamental theory of atoms, molecules and substances; and in my published research I developed X-ray diffraction theory and methodology for characterizing small material particles.
- iii. *Regarding statistical analysis methods.* Statistical analysis of scientific studies, including robust error propagation analysis and robust estimates of bias, sets the limit of what reliably can be inferred from any observational study, including randomized controlled trials in medicine, and including field measurements during epidemics. I am an expert in error analysis and statistical analysis of complex data, at the research level in many areas of science. Statistical analysis methods are the basis of medical research.
- iv. *Regarding mathematical modelling.* Much of epidemiology is based on mathematical models of disease transmission and evolution in the population. I have research-level knowledge and experience with predictive and exploratory mathematical models and simulation methods. I have expert knowledge related to parameter uncertainties and parameter dependencies in such models. I have made extensive simulations of epidemiological dynamics, using standard compartmental models (SIR, MSIR) and new models.
- v. *Regarding measurement methods.* In science there are five main categories of measurement methods: (1) spectroscopy (including nuclear, electronic and vibrational spectroscopies), (2) imaging (including optical and electron microscopies, and resonance imaging), (3) diffraction (including X-ray and neutron diffractions, used to elaborate molecular, defect and magnetic structures), (4) transport measurements (including reaction rates, energy transfers, and conductivities), and (5) physical property measurements (including specific density, thermal capacities, stress response, material fatigue...). I have taught these measurement methods in an interdisciplinary graduate course that I developed and gave to graduate (M.Sc. and Ph.D.) students of physics, biology, chemistry, geology, and engineering for many years. I have made fundamental discoveries and advances in areas of spectroscopy, diffraction, magnetometry, and microscopy, which have been published in leading scientific journals and presented at international conferences. I know measurement science, the basis of all sciences, at the highest level.

Ανασκόπηση επιστημονικών αναφορών σχετικά με τις βλάβες που προκαλούν οι μάσκες προσώπου, έως τον Φεβρουάριο του 2021

Denis G. Rancourt, PhD

Ερευνητής, Ένωση Πολιτικών Ελευθεριών του Οντάριο (ocla.ca)

Μέλος επιστήμονας, PANDA (pandata.org)

[Βλέπε ενότητα σχετικά με την εμπειρογνωμοσύνη του συγγραφέα, στο τέλος]

Έκθεση εργασίας (δεν υποβλήθηκε για δημοσίευση σε περιοδικό), που δημοσιεύθηκε στο Research Gate (https://www.researchgate.net/profile/D_Rancourt)

22 Φεβρουαρίου 2021

Το άρθρο είναι οργανωμένο στις ακόλουθες ενότητες:

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ευθύνη της κυβέρνησης για την αξιολόγηση της ασφάλειας

Πλαίσιο: Ανάλυση κινδύνου-οφέλους-βλάβης

Εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης

Φυσιολογικές επιπτώσεις των προσωπίδων σε υγιείς ενήλικες

Ψυχολογική βλάβη στο γενικό πληθυσμό

Βρέφη και παιδιά σχολικής ηλικίας

Λοιμώξεις από μικροβιακά παθογόνα από μάσκες

Τελικές σημειώσεις/παραπομπές

Περίληψη

Αποτελεί απόδειξη της δύναμης της προπαγάνδας, της θεσμικής αιχμαλωσίας και της επιθυμίας για κοινωνική συμμόρφωση το γεγονός ότι η κάλυψη του γενικού πληθυσμού επιβλήθηκε με επιτυχία κατά την εποχή του COVID-19. Οι βλάβες από αυτή την επιβολή είναι αισθητές, και δυνητικά μακροπρόθεσμες και γιγαντιαίες, και όχι η μικρότερη από αυτές είναι η ψυχολογική εκπαίδευση του κοινού να συμμορφώνεται με ένα παράλογο μέτρο που έχει άμεσο προσωπικό αρνητικό αντίκτυπο. Επανεξετάζω τις αυξανόμενες αποδείξεις για το προφανές: η καθολική συγκάλυψη βλάπτει τους ανθρώπους και την κοινωνία, χωρίς κανένα ανιχνεύσιμο όφελος.

Εισαγωγή: Η ευθύνη της κυβέρνησης για την αξιολόγηση της ασφάλειας

Ακολουθώντας την αρχή της προφύλαξης, η κυβέρνηση έχει το καθήκον να αποδείξει την απουσία σημαντικής αναμενόμενης βλάβης, πριν από την επιβολή ενός μέτρου, ιδίως με ένα προσωπικό ιατρικό μέτρο που εφαρμόζεται στο γενικό υγιή πληθυσμό.

Η αρχή της προφύλαξης δεν ακολουθήθηκε για τις μάσκες στην πανδημία COVID-19. Οι γενικές εφαρμογές μάσκας στις καναδικές επαρχίες ήταν ακόμη πιο επιθετικές από τις εξειδικευμένες συστάσεις του ΠΟΥ [1].

Αυτή η απερίσκεπτη κυβερνητική υπερβολή δεν έλειψε από τα πρόσφατα επιστημονικά σχόλια. Μερικά παραδείγματα είναι τα εξής: Η κυβέρνηση έχει ήδη προβεί σε μια σειρά από αναφορές για το θέμα της υγείας των πολιτών.

- Ήδη από τις 20 Απριλίου 2020, οι Lazzarino κ.ά. αντιτάχθηκαν ευθέως σε μια λογική διαστροφή της αρχής της προφύλαξης, η οποία έχει εφαρμοστεί από ορισμένους επιστήμονες και πολλούς νομοθέτες (δηλαδή ότι οι κυβερνήσεις πρέπει να ενεργούν "χωρίς οριστικά στοιχεία, για παν ενδεχόμενο"):

"[Ε]νώ καμία ενιαία διατύπωση της αρχής αυτής δεν έχει υιοθετηθεί καθολικά,(ref) η αρχή της προφύλαξης αποσκοπεί στο να αποτρέψει τους ερευνητές και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής από το να παραμελούν τις δυνητικά επιβλαβείς παρενέργειες των παρεμβάσεων. [...]

Τα περισσότερα επιστημονικά άρθρα και οι κατευθυντήριες γραμμές στο πλαίσιο της πανδημίας του covid-19 υπογραμμίζουν δύο πιθανές παρενέργειες της χρήσης χειρουργικού προσώπου μάσκες στο κοινό [ψευδές αίσθημα ασφάλειας, ακατάλληλη χρήση μάσκας προσώπου], αλλά πιστεύουμε ότι υπάρχουν και άλλες που αξίζει να εξεταστούν πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε παγκόσμιας πολιτικής δημόσιας υγείας που αφορά δισεκατομμύρια ανθρώπους. [...]

[...] Είναι απαραίτητο να ποσοτικοποιηθούν οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που μπορεί κάλλιστα να λειτουργούν μεταξύ των θετικών και των αρνητικών επιδράσεων της χρήσης χειρουργικών масκών σε επίπεδο πληθυσμού. Δεν είναι καιρός να δράσουμε χωρίς στοιχεία".

[2] 2020--Lazzarino : "Rapid Response: Covid-19: Σημαντικές πιθανές παρενέργειες της χρήσης μάσκας προσώπου που πρέπει να έχουμε υπόψη μας". Antonio Lazzarino, A Steptoe, M Hamer, S Michie. 20 Απριλίου 2020. BMJ. ---- <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1435/rr-40>

- Στις 13 Αυγούστου 2020, οι χειρουργοί Frountzas et al. προειδοποίησαν ότι ο ενθουσιασμός του COVID-19 για την επιβολή μέσων ατομικής προστασίας (ΜΑΠ) στους χειρουργούς θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τους χειρουργικούς ασθενείς (το αντίστοιχο μπορεί να ειπωθεί για τους οδηγούς τρένων, τραμ και λεωφορείων, καθώς και για έναν μεγάλο τομέα εργαζομένων που εξυπηρετούν το κοινό):

"Είτε σε περίπτωση δεύτερου κλειδώματος είτε όχι, θα πρέπει να διερευνηθεί η ασφάλεια της χρήσης ΜΑΠ έναντι του COVID-19 για τους χειρουργούς. Όλα τα μέρη των ΜΑΠ αυξάνουν τη θερμοκρασία του σώματος του χειρουργού και την εφίδρωση, οδηγώντας σε μείωση της άνεσης του χειρουργού, ιδίως κατά τη διάρκεια παρατεταμένων και περίπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα ΜΑΠ φαίνεται να συνδέονται με σημαντικές παρενέργειες, όπως δερματοπάθειες και πονοκεφάλους για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης. Η δυσφορία και οι παρενέργειες που σχετίζονται με τα ΜΑΠ κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης μπορεί να αυξήσουν το άγχος και την κόπωση των χειρουργών κατά την εκτέλεση δύσκολων επεμβάσεων".

[3] 2020--Frountzas : M. Frountzas, C. Nikolaou, D. Schizas et al., "Εξοπλισμός ατομικής προστασίας κατά του COVID-19: Ζωτικής σημασίας για τους χειρουργούς, επιβλαβής για τους ασθενείς;", The American Journal of Surgery. 13 Αυγούστου 2020. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.014>

- Στις 22 Νοεμβρίου 2020, ο Dr. Vainshelboim ήταν ξεκάθαρος:

"Περίληψη: ... Παρόλο που, επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αντιασφυξιόγων μάσκας προσώπου δεν υπάρχουν, έχουν διαπιστωθεί δυσμενείς φυσιολογικές, ψυχολογικές και υγειονομικές επιπτώσεις. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι μάσκες προσώπου έχουν υπονομευμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας και θα πρέπει να αποφεύγονται από τη χρήση. Το παρόν άρθρο συνοψίζει διεξοδικά τις επιστημονικές αποδείξεις σε σχέση με τη χρήση αντιασφυξιόγων μάσκας προσώπου στην εποχή του COVID-19. ...

Μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης αντιασφυξιόγων μάσκας για την υγεία: Η μακροχρόνια πρακτική της χρήσης αντιασφυξιόγων μάσκας προσώπου έχει ισχυρό ενδεχόμενο καταστροφικών συνεπειών για την υγεία. Η παρατεταμένη υποξική-υπερκαπνική κατάσταση θέτει σε κίνδυνο τη φυσιολογική φυσιολογική και ψυχολογική ισορροπία, επιδεινώνει την υγεία και προάγει την ανάπτυξη και την εξέλιξη των υφιστάμενων χρόνιων ασθενειών (10 αναφορές).

Συμπέρασμα: ... Η χρήση αντιασφυξιόγων μάσκας προσώπου έχει αποδειχθεί ότι έχει σημαντικές δυσμενείς φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Αυτές περιλαμβάνουν υποξία, υπερκαπνία, δύσπνοια, αυξημένη οξύτητα και τοξικότητα, ενεργοποίηση της αντίδρασης φόβου και στρες, αύξηση των ορμονών του στρες,

ανοσοκαταστολή, κόπωση, πονοκεφάλους, μείωση της γνωστικής απόδοσης, προδιάθεση για ιογενείς και μολυσματικές ασθένειες, χρόνιο στρες, άγχος και κατάθλιψη. Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης μάσκας προσώπου μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση της υγείας, ανάπτυξη και εξέλιξη χρόνιων ασθενειών και πρόωπο θάνατο".

[4] 2021--Vainshelboim : Vainshelboim B. "Facemasks in the COVID-19 era: Μια υπόθεση για την υγεία". Ιατρικές υποθέσεις. 2021;146:110411. doi:10.1016/j.mehy.2020.110411 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680614/>

Πράγματι, οι βλάβες από την παρατεταμένη κάλυψη τεκμηριώνονται όλο και περισσότερο σε πολλές επιστημονικές μελέτες, ιδίως στους τομείς των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, των μαθητών, των νεογέννητων βρεφών και των βακτηριακών λοιμώξεων στον γενικό πληθυσμό, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Πλαίσιο: Ανάλυση κινδύνου-οφέλους-βλάβης

Σε μια ευρεία προοπτική πολιτικής, τρία ερωτήματα είναι σημαντικά:

- Ποιος είναι ο κίνδυνος από το COVID-19;
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μάσκες προσώπου μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο από το COVID-19;
- Προκαλούν βλάβη οι μάσκες προσώπου;

Όσον αφορά το πρώτο ερώτημα (Ποιος είναι ο κίνδυνος από το COVID-19;), στο παρόν στάδιο, σχεδόν ένα πλήρες ημερολογιακό έτος από την κήρυξη της πανδημίας από τον ΠΟΥ στις 11 Μαρτίου 2020, έχει ένα ανώτατο όριο για τον κίνδυνο θανάτου από το COVID-19 ("ανά έτος"), με βάση τα παγκόσμια στατιστικά στοιχεία:

Κίνδυνος = αριθμός θανάτων σε μια πλήρη ετήσια εξάπλωση της πανδημίας / πληθυσμός

Κίνδυνος < 2,43 M / 7,8 B = 0,03 % (τρέχουσες στατιστικές του ΠΟΥ, Φεβρουάριος 2021)

Ο υπολογιζόμενος με αυτόν τον τρόπο παγκόσμιος κίνδυνος ανά έτος (0,03 %) είναι ένα υπερεκτιμημένο ανώτατο όριο, επειδή οι θάνατοι που αναφέρονται στον ΠΟΥ από τα εθνικά κράτη είναι θάνατοι "με" COVID-19, όχι θάνατοι που προσδιορίζονται ως "προκληθέντες από" COVID-19, και επειδή η συνιστώμενη εξέταση RT-PCR δεν είναι αξιόπιστη, και επειδή η απόδοση του COVID-19 μπορεί να βασίζεται μόνο σε αναφερόμενα συμπτώματα, χωρίς εργαστηριακή ταυτοποίηση του ιού, σε ένα παγκόσμιο πλαίσιο υψηλής πιθανότητας μεροληψίας αναφοράς.

Το σημαντικότερο είναι ότι ο κατ' αυτόν τον τρόπο υπολογιζόμενος υπερεκτιμημένος ανώτερος κίνδυνος (0,03 %) υπερεκτιμάται περαιτέρω επειδή δεν λαμβάνει υπόψη τη μεγάλη και γνωστή εξαρτώμενη από την ηλικία ευαισθησία για θάνατο από COVID-19. Ένας διορθωμένος ως προς την ηλικιακή ευαισθησία ανώτερος κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί ως εξής. (Η διόρθωση είναι απαραίτητη επειδή ένας θάνατος από COVID-19 δεν προκαλεί τόσα χαμένα έτη ζωής όσο ένας μέσος θάνατος από αιτία που δεν κάνει διάκριση ανάλογα με την ηλικία).

- Παγκόσμιος μέσος όρος ηλικίας = 29,6 έτη
- Παγκόσμιο προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση = 71,5 έτη
- Παγκόσμιος πληθυσμός = 7,8 B
- Παγκόσμια δεξαμενή ετών ζωής = (7,8 B) x (71,5 - 29,6 έτη) = 327 B έτη ζωής
- Μέση απώλεια ετών ζωής ανά θάνατο COVID-19 = 0,5 έως 5 έτη, π.χ. 2,75 έτη
- Παγκόσμια απώλεια ετών ζωής από το COVID-19 ανά έτος = (2,43 εκατ. ανά έτος) x (2,75 έτη) = 6,68 εκατ. έτη ζωής ανά έτος (της πανδημίας COVID-19)
- Προσαρμοσμένος κίνδυνος < 6,68 M / 327 B = 0,002 %

Ο μη προσαρμοσμένος υπερεκτιμημένος ανώτερος παγκόσμιος κίνδυνος ανά έτος να πεθάνει κανείς από COVID-19 (0,03 %) είναι πέντε φορές μικρότερος από τον κίνδυνο ανά έτος να πεθάνει κανείς από καρκίνο στον Καναδά.

Ο διορθωμένος ως προς την ηλικία (προσαρμοσμένος ως προς τα έτη χαμένης ζωής) υπερεκτιμημένος ανώτερος κίνδυνος ανά έτος από το COVID-19 (0,002 %) είναι πέντε φορές μικρότερος από τον κίνδυνο ανά έτος να πεθάνει κανείς από αυτοκινητιστικό ατύχημα στις ΗΠΑ.

Όσον αφορά το δεύτερο ερώτημα (Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μάσκες προσώπου μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο από το COVID-19;), σύμφωνα με [5] [6] [7]:

- Ο μόνος τρόπος για να μετρηθεί επιστημονικά η αποτελεσματικότητα των масκών είναι η χρήση μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (RCT) με "επαληθευμένο αποτέλεσμα" (εργαστηριακά επιβεβαιωμένη μόλυνση), διότι: (α) η αποτελεσματικότητα είναι μικρή σε σύγκριση με άλλους γνωστούς και άγνωστους παράγοντες, (β) οι διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο της μολυσματικότητας και της ευαισθησίας είναι γνωστό ότι είναι μεγάλες σε σύγκριση με τους μέσους όρους, και (γ) υπάρχει μεγάλη πιθανότητα μεροληψίας στη συλλογή/επιλογή δεδομένων και στην ερμηνεία, σε οποιαδήποτε υποβαθμισμένη μελέτη.

- Υπήρξαν τουλάχιστον 15 RCT πολιτικής ποιότητας με επαληθευμένα αποτελέσματα, σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης, κοινότητας και γενικού πληθυσμού. Όλες, εκτός από την πιο πρόσφατη, έχουν αναλυθεί σε δημοσιευμένες επίσημες συστηματικές ανασκοπήσεις. Και οι 15 μελέτες διαπιστώνουν ότι δεν μπορεί να ανιχνευθεί μείωση του κινδύνου μόλυνσης με στατιστική σημαντικότητα. Αυτό σημαίνει ότι το όποιο όφελος είναι πολύ μικρό για να ανιχνευθεί από την επιστήμη.

- Οι κυβερνητικοί ισχυρισμοί ότι οι μάσκες λειτουργούν είναι στην πραγματικότητα ανειλικρινής προπαγάνδα, που στηρίζεται αθέμιτα σε υποβαθμισμένες και άσχετες μελέτες (Exhibit-54).

- Ως εκ τούτου, το τεκμήριο ότι οι μάσκες λειτουργούν είναι εσφαλμένο. Διαψεύδεται από την επιστήμη: Οποιαδήποτε μείωση του κινδύνου είναι πολύ μικρή για να ανιχνευθεί με τη χρήση συνήθων και καθιερωμένων στατιστικών κριτηρίων.

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα ή πολιτικά αποδεδειγμένα στοιχεία ότι οι μάσκες προσώπου μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο από το COVID-19.

Όσον αφορά το τρίτο ερώτημα (Προκαλούν βλάβη οι μάσκες προσώπου;), όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχει επί του παρόντος ένα κύμα επιστημονικών αναφορών σχετικά με τη βλάβη που προκαλούν οι μάσκες προσώπου, τις οποίες περιγράφω παρακάτω.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η παρατεταμένη χρήση μάσκας προκαλεί σημαντική βλάβη και αναπηρία σε υγιή άτομα. Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στα εξής:

- εργαζόμενους στον τομέα της υγείας
- παιδιά σχολείων
- νεογέννητα βρέφη
- υγιείς ενήλικες

Η πρώτη ανασκόπηση (19 Ιουνίου 2020) των Bakhit et al. αφορούσε βλάβες από μάσκες προσώπου σε οποιοδήποτε περιβάλλον (σπίτι, χώρος εργασίας κ.λπ.). Έλεγξαν 5471 πιθανά άρθρα και εντόπισαν 37 μελέτες που ανέφεραν αξιόπιστα βλάβες από μάσκες. Αυτές οι 37 μελέτες είχαν δημοσιευτεί ήδη από το 2004 και περιελάμβαναν δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2020. Σε αυτές τις 37 μελέτες (ο πίνακας 1 τους): 20 ανέφεραν "δυσφορία και ερεθισμό", 4 ανέφεραν "δύσπνοια & άλλα", 6 ανέφεραν "ψυχολογικές επιπτώσεις", 9 ανέφεραν "επικοινωνιακές επιπτώσεις" και σε μία μελέτη αναφέρθηκε "μόλυνση της μάσκας". Το συμπέρασμα των Bakhit et al:

"Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ποσοτικοποίηση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να μειώσουν την αποδοχή, τη συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα των масκών προσώπου. Οι νέες έρευνες σχετικά με τις μάσκες προσώπου θα πρέπει να αξιολογούν και να αναφέρουν τις βλάβες και τα μειονεκτήματα. Χρειάζεται επίσης επείγουσα έρευνα σχετικά με τις μεθόδους και τα σχέδια για τον μετριασμό των αρνητικών συνεπειών της χρήσης μάσκας προσώπου, ιδίως η αξιολόγηση εναλλακτικών λύσεων, όπως οι ασπίδες προσώπου."

[8] 2020--Bakhit : "Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis". Mina Bakhit, Natalia Krzyzaniak, Anna Mae Scott, Justin Clark, Paul Glasziou, Chris Del Mar. medRxiv 2020.06.16.20133207; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20133207>. Έγινε δεκτή για δημοσίευση στο BMJ Open. ---- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20133207v1>

Εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (HCWs)

Ούτε οκτώ μήνες αργότερα, μετά την ανασκόπηση των Bakhit κ.ά., οι Galanis κ.ά. (5 Φεβρουαρίου 2021, προδημοσίευση) δημοσίευσαν συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την "αξιολόγηση της επίδρασης της χρήσης των ΜΑΠ στη σωματική υγεία των εργαζομένων υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID19". Η "ανασκόπησή τους περιελάμβανε 14 μελέτες με 11746 HCWs από 16 νομούς":

[9] 2021--Galanis : Galanis P, Vraha I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. "Impact of personal protective equipment use on health care workers' physical health during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis". medRxiv; 2021. DOI: 10.1101/2021.02.03.21251056. ---- <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/02/05/2021.02.03.21251056.full.pdf>

Εννέα εξέχουσες πρόσφατες μελέτες που επικεντρώνονται στους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (HCWs) είναι οι ακόλουθες:

→ "Αποτελέσματα (περίληψη): Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν συνολικά 343 επαγγελματίες υγείας στην πρώτη γραμμή του COVID-19 [Νέα Υόρκη]. 314 ερωτηθέντες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες από την παρατεταμένη χρήση της μάσκας, με τον πονοκέφαλο να αποτελεί το πιο συχνό παράπονο (n = 245). Καταστροφή του δέρματος παρουσίασαν 175 ερωτηθέντες και ακμή ανέφεραν 182 ερωτηθέντες.

Διαταραχές στη νόσηση αναφέρθηκαν σε 81 ερωτηθέντες. ... Ορισμένοι ερωτηθέντες αντιμετώπισαν παρενέργειες που επιλύθηκαν μόλις αφαιρέθηκαν οι μάσκες, ενώ άλλοι χρειάστηκαν σωματική ή ιατρική παρέμβαση.

Συμπέρασμα (περίληψη): Η παρατεταμένη χρήση μάσκας N95 και χειρουργικής μάσκας από τους επαγγελματίες υγείας κατά τη διάρκεια του COVID-19 προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πονοκέφαλοι, εξάνθημα, ακμή, δερματική βλάβη και διαταραχή της αντίληψης στην πλειονότητα των ερωτηθέντων. ..."

[10] 2020--Rosner : Elisheva Rosner E (2020) "Adverse Effects of Prolonged Mask Use among Healthcare Professionals during COVID-19". Journal of Infectious Disease and Epidemiology 6:130. doi.org/10.23937/2474-3658/1510130 ---- <https://clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-130.php>

→ "Περίληψη: ... Όλοι οι συμμετέχοντες φορούσαν είτε χειρουργικές μάσκες είτε αναπνευστήρες N95 για τουλάχιστον 4 ώρες την ημέρα [Ινδία]. ... Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 250 εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης... Τα αποτελέσματα που αποκτήθηκαν ήταν η υπερβολική εφίδρωση γύρω από το στόμα που αντιστοιχούσε στο 67,6%, η δυσκολία στην αναπνοή κατά την προσπάθεια 58,2%, η ακμή 56,0% και η φαγούρα στη μύτη 52,0%. Η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι η παρατεταμένη χρήση των προσωπίδων προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή κατά την άσκηση και υπερβολική εφίδρωση γύρω από το στόμα στους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την κακή τήρηση των κανόνων και τον αυξημένο κίνδυνο ευαισθησίας σε λοιμώξεις".

[11] 2021--Purushothaman : Purushothaman, P.K., Priyanga, E. & Vaidhyswaran, R. "Effects of Prolonged Use of Facemask on Healthcare Workers in Tertiary Care Hospital During COVID-19 Pandemic". Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 73, 59-65 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02124-0>

→ "Αποτελέσματα (περίληψη): Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 158 εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης [Σιγκαπούρη]. ... Από τους 158 ερωτηθέντες, 128 (81,0%) ερωτηθέντες εμφάνισαν de novo πονοκεφάλους που σχετίζονται με τα ΜΑΠ. Μια προϋπάρχουσα διάγνωση πρωτογενούς πονοκεφάλου (OR = 4,20, 95% CI 1,48-15,40; P = 0,030) και η συνδυασμένη χρήση ΜΑΠ για >4 ώρες την ημέρα (OR 3,91, 95% CI 1,35-11,31; P = 0,012) συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με de novo πονοκεφάλους που σχετίζονται με τα ΜΑΠ. Από την εκδήλωση του COVID-19, 42/46 (91,3%) των ερωτηθέντων με προϋπάρχουσα διάγνωση πονοκεφάλου είτε "συμφώνησαν" είτε "συμφώνησαν απόλυτα" ότι η αυξημένη χρήση ΜΑΠ επηρέασε τον έλεγχο των πονοκεφάλων του υποβάθρου τους, γεγονός που επηρέασε το επίπεδο της εργασιακής τους απόδοσης.

Συμπέρασμα (περίληψη): Οι περισσότεροι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης αναπτύσσουν de novo πονοκεφάλους που σχετίζονται με τα ΜΑΠ ή επιδείνωση των προϋπαρχουσών διαταραχών πονοκεφάλου τους".

[12] 2020--Ong : Ong JY, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZY, Sooi KWX, Tan YL, Tan BYQ, Teoh HL, Ong ST, Allen DM, Sharma VK. "Πονοκέφαλοι που σχετίζονται με την ατομική προστασία.

Equipment - A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19". *Headache: The Journal of Head and Face Pain: The Journal of Head and Face Pain*. 2020 May;60(5):864-877. doi: 10.1111/head.13811. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32232837. ----

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232837/>

[13] 2020--Magnavita (κριτική του Ong, 2020): Magnavita, N. and Chirico, F. (2020), "Headaches, Personal Protective Equipment, and Psychosocial Factors Associated With COVID-19 Pandemic". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60: 1444-1445. <https://doi.org/10.1111/head.13882>.

[14] 2020--Goh (απάντηση στην κριτική του Ong, 2020): Goh Y, Ong JY, Bharatendu C, Tan BYQ, Sharma VK. "Πονοκέφαλοι που οφείλονται στον εξοπλισμό ατομικής προστασίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19: Ένα σχόλιο". *Headache: The Journal of Head and Face Pain: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1446-1447. doi:10.1111/head.13879 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323331/>

→ "Αποτελέσματα (περίληψη): Συνολικά 400 πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο, εκ των οποίων οι 383 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης [Ιταλία]. Η πλειονότητα ήταν γιατροί, με μέση ηλικία $33,4 \pm 9,2$ έτη. Μεταξύ 166/383 ατόμων, τα οποία δεν είχαν πονοκέφαλο κατά την έναρξη της μελέτης, 44 (26,5%) εμφάνισαν de novo πονοκέφαλο. Επιπλέον, 217/383 ανέφεραν προηγούμενη διάγνωση πρωτοπαθούς διαταραχής κεφαλαλγίας: Οι 137 έπασχαν από ημικρανία και οι 80 από κεφαλαλγία τύπου τάσης. Ένα ποσοστό (31,3%) από αυτούς τους πρωτοπαθείς πάσχοντες από κεφαλαλγία παρουσίασε επιδείνωση της προϋπάρχουσας διαταραχής κεφαλαλγίας, κυρίως όσον αφορά τη συχνότητα της ημικρανίας και τη μέση διάρκεια των κρίσεων.

Συμπεράσματα (περίληψη): Η έρευνα κατέληξε σε μια σημαντική αύξηση της συχνότητας της κεφαλαλγίας: Τα δεδομένα μας έδειξαν την εμφάνιση de novo σχετιζόμενης κεφαλαλγίας προσώπου σε προηγούμενα άτομα χωρίς κεφαλαλγία και επιδείνωση των προϋπαρχουσών διαταραχών πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, κυρίως από άτομα με ημικρανική νόσο".

[15] 2021--Rapisarda : Rapisarda, L., Trimboli, M., Fortunato, F. et al. "Facemask headache: a new nosographic entity among healthcare providers in COVID-19 era". *Νευρολογικές Επιστήμες* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05075-8>

→ "Συμπέρασμα (περίληψη): (Συνολικά 155 εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης απάντησαν στο ερωτηματολόγιο [Μαρόκο].) Η αυξημένη χρήση των ΜΑΠ, ιδίως των μασκών υψηλής διήθησης κατά τη διάρκεια της επιδημίας COVID-19 ευθύνεται για τη δημιουργία πονοκεφάλων στους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης στην πρώτη γραμμή (62%) είτε De novo (33%) είτε ως επιδείνωση προϋπάρχουσας (29%). Οι συνθήκες εργασίας έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στη δημιουργία αυτών των τύπων πονοκεφάλων περισσότερο από οποιαδήποτε προϋπάρχουσα συννοσηρότητα. ..."

[16] 2020--Hajjij : Hajjij A, Aasfara J, Khalis M, et al. "Personal Protective Equipment and Headaches: Cross-Sectional Study Among Moroccan Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic". *Cureus*. 2020 Dec;12(12):e12047. DOI: 10.7759/cureus.12047. ----

<https://europepmc.org/article/med/33447477>

→ Αποτελέσματα (περίληψη): (315 συμμετέχοντες, Τουρκία) ... Το ποσοστό εμφάνισης νέων συμπτωμάτων ήταν 66% (n=208). Το συχνότερο νεοεμφανιζόμενο σύμπτωμα ήταν ο πονοκέφαλος (n=115, 36,5%), ακολουθούμενο από δυσκολία στην αναπνοή-καρδιοχτύπι (n=79, 25,1%) και δερματίτιδα (n=64, 20,3%). Η εκτεταμένη χρήση ΜΑΠ, το κάπνισμα και το υπερβολικό βάρος συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων. Η σαφής πλειονότητα των συμμετεχόντων με συμπτώματα επεσήμανε τις επιπτώσεις στην εργασιακή απόδοση (193/208, 92,7%).

[17] 2020-- Çağlar : Çağlar, A., Kaçer, İ, Hacımustafaoğlu, M., Öztürk, B., & Öztürk, K. (2020). "Συμπτώματα που σχετίζονται με τον ατομικό προστατευτικό εξοπλισμό μεταξύ των επαγγελματιών υγείας πρώτης γραμμής κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19". *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 1-15. doi:10.1017/dmp.2020.455 ---- <https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/symptoms-associated-with-personal-protective-equipment-among-frontline-healthcare-professionals-during-the-covid19-pandemic/FD3DF0B1437D8E4C9C577D09A2295C68>

→ "Αποτελέσματα (περίληψη): Τα υποκείμενα είναι n=306, 244 γυναίκες (79,7%), με μέση ηλικία 43 ετών (εύρος 23-65) [Ισπανία]. Από το σύνολο, 129 (42,2%) ήταν ιατροί, 112 (36,6%) νοσηλευτές και 65 (21,2%) άλλοι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας. 208 (79,7%) χρησιμοποιούσαν χειρουργικές μάσκες και 53 (20,3%) μάσκες φίλτρου. Από το σύνολο των ερωτηθέντων, 158 (51,6%) παρουσίασαν "de novo" κεφαλαλγία. Η εμφάνιση πονοκεφάλου συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη χρήση μάσκας φίλτρου, OR 2,14 (95% CI 1,07 έως 4,32), το να είσαι νοσηλεύτης, OR 2,09 (95% CI 1,18 έως 3,72) ή άλλος εργαζόμενος στον τομέα της υγείας, OR 6,94 (95% CI 3,01 έως 16,04)- ή το να έχεις ιστορικό άσθματος, OR 0,29 (95% CI 0,09 έως 0,89). Ανάλογα με τον τύπο της μάσκας που χρησιμοποιήθηκε, υπήρχαν διαφορές στην ένταση του πονοκεφάλου και οι επιπτώσεις του πονοκεφάλου στα άτομα που χρησιμοποιούσαν μάσκα φίλτρου ήταν χειρότερες σε όλες τις πτυχές που αξιολογήθηκαν.

Συμπέρασμα (περίληψη): Η εμφάνιση "de novo" κεφαλαλγίας σχετίζεται με τη χρήση μάσκας φίλτρου και είναι συχνότερη σε ορισμένους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, προκαλώντας μεγαλύτερες επαγγελματικές, οικογενειακές, προσωπικές και κοινωνικές επιπτώσεις".

[18] 2020--Ramirez-Moreno : Ramirez-Moreno JM, Ceberino D, Gonzalez Plata A, et al. "Mask-associated 'de novo' headache in healthcare workers during the COVID-19 pandemic". *Occupational and Environmental Medicine*. Published Online First: 30 December 2020. doi: 10.1136/oemed-2020-106956 ---- <https://oem.bmj.com/content/early/2020/12/29/oemed-2020-106956>.

→ "Αποτελέσματα:... Από τους 241 [Πακιστάν], 68 συμμετέχοντες (28,2%) ανέφεραν de novo πονοκεφάλους από την έναρξη της πανδημίας, με την πλειονότητα να περιγράφει τον πονοκέφαλο ως αμφίπλευρο σε θέση (n = 47, 69%), με πίεση/βαρύτητα στην ποιότητα (n = 31, 45. 5%) και μέτριας έντασης (n = 45, 66%)..... Από τους 68 συμμετέχοντες με νεοεμφανιζόμενους πονοκεφάλους, 16 (23,5%) δήλωσαν ότι ο πονοκέφαλος ξεκίνησε περισσότερο από 2 ώρες μετά την τοποθέτηση των ΜΑΠ, ενώ 19 (27,9%) συμμετέχοντες δήλωσαν ότι ο πονοκέφαλος έληξε μεταξύ 1-2 ωρών μετά την απογύμνωση των ΜΑΠ. Πενήντα τρεις ερωτηθέντες (77,9%) αντιμετώπιζαν τους πονοκεφάλους για 4 ή λιγότερες ημέρες ανά μήνα. ..."

[19] 2020--Zaheer : Rumeesha Zaheer, Maheen Khan, Ahmed Tanveer, Amal Farooq, Zohaib Khurshid. "Συσχέτιση του εξοπλισμού ατομικής προστασίας με De Novo πονοκεφάλους σε εργαζόμενους πρώτης γραμμής στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19: Μια διασταυρούμενη μελέτη". *European Journal of Dentistry*. 2020 Dec;14(S 01):S79-S85. doi: 10.1055/s-0040-1721904. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33368069; PMCID: PMC7775222. ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775222/>

→ "...Έχουν αναφερθεί διάφορες δερματοπάθειες [δερματικά ελαττώματα ή αλλοιώσεις στο δέρμα] λόγω των ΜΑΠ, όπως τραυματισμός λόγω πίεσης, δερματίτιδα εξ επαφής, κνίδωση λόγω πίεσης [κνίδωση] και επιδείνωση προϋπαρχουσών δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της σημηγατοροϊκής δερματίτιδας [φολίδες] και της ακμής.(2 αναφορές) Αναφέρουμε προκαταρκτικά δεδομένα για τους YEX που παρουσίασαν δερματοπάθειες στο πρόσωπο λόγω της χρήσης των ΜΑΠ. Από τις 24 Μαρτίου 2020 έως τις 16 Απριλίου 2020, ήρθαμε αντιμέτωποι με 43 ασθενείς που αποτελούνται από γιατρούς, νοσηλευτές και παραϊατρικό προσωπικό που συμμετείχαν (άμεσα/έμμεσα) στη διαχείριση ασθενών του COVID-19 [Ινδία]..... Οι πιο συχνά παρατηρούμενες δερματοπάθειες ήταν η ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής (ICD- 39,5%), ακολουθούμενη από τη δερματίτιδα τριβής (25,5%). Τα γυαλιά ήταν ο πιο κοινός ένοχος παράγοντας μεταξύ όλων των ΜΑΠ που προκαλούσαν οποιαδήποτε από τις δερματοπάθειες (51,92%), ακολουθούμενα από τις μάσκες N95 (30,77%) και τις ασπίδες προσώπου (17,31%). Η ρινική γέφυρα (63%) ήταν η συνηθέστερη ανατομική περιοχή που προσβλήθηκε λόγω δερματοπάθειας, ακολουθούμενη από τα μάγουλα και το πηγούνι (26%). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική επικάλυψη διαφορετικών δερματοπαθειών με προσβολή πολλαπλών περιοχών. Το πιο κοινό σύμπτωμα που παρουσίασαν οι ασθενείς ήταν ο κνησμός [φαγούρα] (67,44%), ενώ το ερύθημα [ερυθρότητα] (53,49%) ήταν το πιο κοινό σημείο που παρατηρήθηκε. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι παρατηρήσαμε δύο διαφορετικές δερματοπάθειες, δηλαδή ερύθημα σε όλο το πρόσωπο (suffusion; 21%) που αποδίδεται στο ντύσιμο μετά από μακρά βάρδια και

δερματίτιδα από γλείψιμο των χειλιών λόγω συνεχούς γλείψιμου των χειλιών, λόγω του αισθήματος έντονης δίψας λόγω της περιορισμένης πρόσληψης υγρών μετά το ντύσιμο των ΜΑΠ. Η διάρκεια της χρήσης των γυαλιών και της μάσκας, η υπερβολική εφίδρωση και οι μάσκες που δεν εφαρμόζουν καλά, συνδέθηκαν με αυξημένη αίσθηση ερεθισμού. Οι περισσότερες από αυτές τις δερματοπάθειες ανταποκρίθηκαν καλά σε τοπική ενυδατική κρέμα, λοσιόν καλαμίνης και αντιισταμινικά από το στόμα. Συνολικά, το 21% των ασθενών υπέφερε από απουσία από την εργασία λόγω μιας από τις δερματοπάθειες. Οι δερματοπάθειες που προκαλούνται από τα μέσα ατομικής προστασίας εμφανίζονται κυρίως λόγω της επίδρασης απόφραξης και υπερενυδάτωσης των ΜΑΠ και της τριβής που οδηγεί σε ρήξη της επιδερμικής ακεραιότητας (ref) Πρόσφατα, στην Κίνα, οι συγγραφείς παρατήρησαν πολύ υψηλό επιπολασμό, δηλαδή 97% των δερματικών βλαβών σε εργαζόμενους σε πρώτη γραμμή HCW που καταπολεμούν το COVID-19. (ref)"

[20] 2020--Singh : Singh, M., Pawar, M., Bothra, A., Maheshwari, A., Dubey, V., Tiwari, A. and Kelati, A. (2020), "Personal protective equipment induced facial dermatoses in healthcare workers managing Coronavirus disease 2019". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34: e378-e380. <https://doi.org/10.1111/jdv.16628>.

Φυσιολογικές επιπτώσεις των προσωπίδων σε υγιείς ενήλικες

Εκτός από τη μεγάλη εστίαση στους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, συσσωρεύεται σημαντικός όγκος πρόσφατων μελετών σχετικά με τις βλάβες σε βρέφη και παιδιά σχολικής ηλικίας (περιγράφονται παρακάτω). Επίσης, αρχίζουν οι μελέτες σχετικά με τις μετρούμενες φυσιολογικές επιπτώσεις των προσωπίδων σε υγιείς ενήλικες. Το 2005, οι Li κ.ά. ανέφεραν σχετικά με το μικροκλίμα θερμοκρασίας και υγρασίας των μασκών προσώπου- και προφανώς οι πρώτες φυσιολογικές μετρήσεις σε μασκοφόρους υγιείς ενήλικες αναφέρθηκαν το 2020 από τους Fikenzler κ.ά.:

→ Συζήτηση (περίληψη): Συζητάμε πώς οι μάσκες προσώπου N95 και οι χειρουργικές μάσκες προσώπου προκαλούν σημαντικά διαφορετική θερμοκρασία και υγρασία στα μικροκλίματα των μασκών προσώπου, τα οποία έχουν βαθιές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και τη θερμική καταπόνηση και την υποκειμενική αντίληψη της δυσφορίας".

[21] 2005--Li : Li Y, Tokura H, Guo YP, et al. "Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations". *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-509. doi:10.1007/s00420-004-0584-4 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087880/>

→ "Συζήτηση: Αυτή η πρώτη τυχαίοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη που αξιολογεί τις επιδράσεις των χειρουργικών μασκών και των μασκών FFP2/N95 στην ικανότητα καρδιοαναπνευστικής άσκησης δίνει σαφή αποτελέσματα. Και οι δύο μάσκες έχουν αξιοσημείωτη αρνητική επίδραση σε παραμέτρους άσκησης, όπως η μέγιστη ισχύς εξόδου (Pmax) και η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO2max/kg). Οι μάσκες FFP2/N95 παρουσιάζουν σταθερά πιο έντονες αρνητικές επιδράσεις σε σύγκριση με τις χειρουργικές μάσκες. Και οι δύο μάσκες μειώνουν σημαντικά τις πνευμονικές παραμέτρους σε ηρεμία (FVC, FEV1, PEF) και σε μέγιστη φόρτιση (VE, BF, TV). ...

Πνευμονική λειτουργία: ... Τα δεδομένα αυτής της μελέτης ελήφθησαν σε υγιείς νέους εθελοντές, η βλάβη είναι πιθανό να είναι σημαντικά μεγαλύτερη, π.χ. σε ασθενείς με αποφρακτικές πνευμονοπάθειες (ref). Από τα δεδομένα μας, συμπεραίνουμε ότι η χρήση ιατρικής μάσκας προσώπου έχει σημαντικό αντίκτυπο στις πνευμονικές παραμέτρους τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια μέγιστης άσκησης σε υγιείς ενήλικες.

Καρδιακή λειτουργία: ... Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν μια μυοκαρδιακή [που αφορά τον μυϊκό ιστό της καρδιάς] αντιστάθμιση του πνευμονικού περιορισμού στους υγιείς εθελοντές. Σε ασθενείς με μειωμένη μυοκαρδιακή λειτουργία, η αντιστάθμιση αυτή μπορεί να μην είναι δυνατή".

[22] 2020--Fikenzler : Fikenzler S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, Hepp P, Laufs U. "Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity". *Clin Res Cardiol*. 2020 Dec;109(12):1522-1530. doi: 10.1007/s00392-020-01704-y. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632523; PMCID: PMC7338098. - <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01704-y>

Ψυχολογική βλάβη στο γενικό πληθυσμό

Ένας τομέας ερευνητικής εστίασης που φαίνεται να λείπει εντελώς, κατά την εξέταση των βλαβών των масκών, είναι οι ευρείες ψυχολογικές (και επομένως κοινωνικές) επιπτώσεις των πολιτικών υποχρεωτικής μάσκας που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό.

Η τρέχουσα γνώση των θεμελιωδών ψυχολογικών αναγκών του ατόμου που καθορίζουν την ευημερία εκφράζεται στη σύγχρονη θεωρία γνωστή ως "θεωρία του αυτοπροσδιορισμού" (SDT), η οποία αποτελεί επίσης την επιστημονική βάση για την προσωπική παρακίνηση:

"Η θεωρία του αυτοπροσδιορισμού (SDT) προτείνει ότι ορισμένες εξελιγμένες ψυχολογικές ανάγκες πρέπει να ικανοποιούνται αν τα άτομα πρόκειται να αναπτυχθούν στο μέγιστο δυνατό βαθμό, με τον ίδιο τρόπο που τα φυτά χρειάζονται βασικά θρεπτικά συστατικά για να ευδοκιμήσουν (βλ.) Η SDT θέτει τρεις καθολικές ανάγκες: την αυτονομία, την ικανότητα και τη συγγένεια. Η αυτονομία περιλαμβάνει την ανάγκη να βιώνει κανείς τη συμπεριφορά του ως ελεύθερα επιλεγμένη και εκούσια, παρά ως επιβαλλόμενη από εξωτερικές δυνάμεις. Η επάρκεια περιλαμβάνει την ανάγκη να αισθάνεται κανείς ικανός και αποτελεσματικός στις πράξεις του. Η συγγένεια περιλαμβάνει την ανάγκη για ένταξη, οικειότητα και σύνδεση με τους άλλους. Οι θεωρητικοί της SDT θεωρούν αυτές τις ανάγκες ως ευρείες κινητήριες τάσεις που λειτουργούν σε όλους τους τομείς της ζωής και υποστηρίζουν ότι η ικανοποίηση και των τριών αναγκών, όχι μόνο μιας ή δύο, είναι απαραίτητη για την ευημερία. Αν και η έκφραση ή τα μέσα ικανοποίησης αυτών των αναγκών μπορεί να διαφέρουν από πολιτισμό σε πολιτισμό, η ικανοποίησή τους θεωρείται απαραίτητη για την ευημερία σε όλους τους πολιτισμούς". [επιστημάνσεις προστέθηκαν]

[23] 2013--Church : Church AT, Katigbak MS, Locke KD, et al. "Need Satisfaction and Well-Being: Testing Self-Determination Theory in Eight Cultures". *Journal of Cross-Cultural Psychology*. 2013;44(4):507-534. doi:10.1177/0022022112466590 ----

<https://www.webpages.uidaho.edu/klocke/publications/2013%20Church%20etal%20JCCP.pdf>

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η εξαναγκαστική συγκάλυψη του γενικού πληθυσμού έχει σημαντική δυνατότητα να επιδεινώσει τις τρεις θεμελιώδεις ψυχολογικές ανάγκες του ατόμου: αυτονομία, επάρκεια και συγγένεια. Αυτή η βλάβη στα άτομα και οι κοινωνικές επιπτώσεις δεν έχουν μελετηθεί. Ο αντίκτυπος μπορεί να είναι γιγαντιαίος.

Μόνο τα βρέφη και τα παιδιά σχολικής ηλικίας έχουν εξεταστεί μέχρι στιγμής με την προοπτική των ψυχολογικών και αναπτυξιακών επιπτώσεων (όπως περιγράφεται παρακάτω).

Το Σχόλιο της 11ης Αυγούστου 2020 των Scheid et al. δεν είναι χρήσιμο, διότι λανθασμένα αγνοεί τις φυσιολογικές επιπτώσεις και εξετάζει την ψυχολογία αποκλειστικά από την οπτική γωνία της συμμόρφωσης με τη μάσκα [24]. (Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. "Σχόλιο: Physiological and Psychological Impact of Face Mask Usage during the COVID-19 Pandemic" (Φυσιολογικές και ψυχολογικές επιπτώσεις της χρήσης μάσκας προσώπου κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19). *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 12;17(18):6655. doi: 10.3390/ijerph17186655. PMID: 32932652; PMCID: PMC7558090. ---- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932652/>)

Βρέφη και μαθητές

Όταν εξετάζουμε κατά πόσον ένας κόσμος масκαρεμένων ενηλίκων και παιδιών, σε μια κρίσιμη περίοδο στη ζωή ενός μωρού ή παιδιού, μπορεί να έχει μακροπρόθεσμα επιζήμιες ψυχολογικές και αναπτυξιακές επιπτώσεις, προτείνω ότι η ακόλουθη ιεραρχική ακολουθία πειραμάτων σκέψης είναι χρήσιμη:

- Θα επηρεάζονταν αρνητικά τα μωρά και τα παιδιά που ανατρέφονται εξ ολοκλήρου από μηχανικά ρομπότ;
- Θα επηρεάζονταν αρνητικά τα μωρά και τα παιδιά που μεγαλώνουν εξ ολοκλήρου από масκοφόρους ενήλικες και τα οποία θα αναγκάζονταν να είναι масκοφόροι μετά την ηλικία των δύο ετών;
- Ποιες περίοδοι, διάρκειες και συνθήκες συγκάλυψης, απομάκρυνσης και θωράκισης θα μπορούσαν να έχουν μακροπρόθεσμες ψυχολογικές ή αναπτυξιακές αρνητικές συνέπειες;

Δεδομένων των γνωστών μεγάλων επιπτώσεων που είχαν τα κυβερνητικά μέτρα στα παιδιά των σχολείων παγκοσμίως (βλ. παρακάτω), θα πρέπει να μας ανησυχεί όλους ότι προφανώς η πρώτη επιστημονική ανάλυση

που εξετάζει την ανάλυση κινδύνου-οφέλους για τα παιδιά των σχολείων δημοσιεύθηκε μόλις τον Αύγουστο του 2020. Στις 6 Αυγούστου 2020, ο Spitzer υπέβαλε διάφορες κεντρικές προτάσεις:

→ "Περίληψη: ... η κάλυψη του κάτω μισού του προσώπου μειώνει την ικανότητα επικοινωνίας, ερμηνείας και μίμησης των εκφράσεων εκείνων με τους οποίους αλληλεπιδρούμε. Τα θετικά συναισθήματα γίνονται λιγότερο αναγνωρίσιμα και τα αρνητικά συναισθήματα ενισχύονται. Η συναισθηματική μίμηση, η μεταδοτικότητα και η συναισθηματικότητα εν γένει μειώνονται και (έτσι) μειώνεται ο δεσμός μεταξύ εκπαιδευτικών και μαθητών, η συνοχή της ομάδας και η μάθηση - της οποίας τα συναισθήματα αποτελούν σημαντικό παράγοντα.

1. Εισαγωγή: ... μαζί με άλλα μέτρα φυσικής απομάκρυνσης και οικονομικού αποκλεισμού, το κλείσιμο των σχολείων εφαρμόστηκε κατά τη διάρκεια του Μαρτίου 2020 και επηρέασε περισσότερους από 1,5 δισεκατομμύρια μαθητές (παιδιά και εφήβους) σε όλο τον κόσμο (ref). Αυτά τα κλεισίματα των σχολείων διήρκεσαν από λίγες μόνο εβδομάδες (όπως στη Δανία) έως και αρκετούς μήνες (στην Ιταλία και σε πολλές άλλες χώρες, (ref)) και οδήγησαν σε αξιοσημείωτη μείωση των εκπαιδευτικών κερδών (ref), σε πείνα (επειδή τα σχολικά γεύματα δεν σερβίρονταν πλέον), σε αύξηση της παιδικής κακοποίησης (επειδή τα παιδιά δεν παρακολουθούνταν πλέον από το προσωπικό των σχολείων) και, γενικά, στον κίνδυνο να "σημαδέψουν τις ευκαιρίες ζωής μιας γενιάς νέων ανθρώπων" (ref) (λόγω της μακροπρόθεσμης ψυχολογικής, φυσιολογικής, εκπαιδευτικής και ακόμη και οικονομικής επιβάρυνσης (ref), που οι κοινωνίες επιβάλλουν στα πιο ευάλωτα μέλη τους; (ref))...

- ... η χρήση μάσκας μπορεί να έχει σωματικές παρενέργειες.

- Οι μάσκες προσώπου μειώνουν την αναγνώριση και την ταυτοποίηση προσώπων.

- Οι μάσκες προσώπου επηρεάζουν τη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία.

- Οι μάσκες προσώπου εμποδίζουν τη συναισθηματική σηματοδότηση μεταξύ δασκάλου και μαθητή.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα υπέρ και τα κατά, δεν είναι σαφές εάν οι μάσκες προσώπου θα πρέπει να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα εκπαιδευτικά περιβάλλοντα σε περιόδους της τρέχουσας πανδημίας ιών. ... Το θέμα αυτό θα πρέπει να συζητηθεί επειγόντως, δεδομένου ότι επηρεάζει παγκοσμίως περισσότερους από 1,5 δισεκατομμύριο μαθητές, εκπαιδευτικούς και σχολικό προσωπικό άμεσα και, επιπλέον, έμμεσα τις οικογένειές τους.

6. Οι μάσκες προσώπου εμποδίζουν τη συναισθηματική σηματοδότηση μεταξύ εκπαιδευτικών και μαθητών: ... Συνοψίζοντας, η αναγνώριση και η ανταπόκριση στις εξωτερικές συναισθηματικές εκδηλώσεις των προσώπων των συνομηλίκων είναι ένα κρίσιμο και απαραίτητο συστατικό της κοινωνικής αλληλεπίδρασης στα σχολεία. Βοηθά τους μαθητές και τους εκπαιδευτικούς να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά τους, προκειμένου να ευθυγραμμιστούν με την κοινωνική επικοινωνία και τους κανόνες συμπεριφοράς. Όταν αυτές οι συναισθηματικές επιδείξεις αναστέλλονται από τις μάσκες προσώπου, η ικανότητά μας να επικοινωνούμε αποτελεσματικά μεταξύ μας μειώνεται και μας μένει κυρίως η μίμηση αρνητικών (συνοφρυωμένων) συναισθημάτων. Όλα αυτά συμβαίνουν κυρίως έξω από τη συνειδητή επίγνωση και, ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να ελεγχθούν συνειδητά ή ακόμη και να διορθωθούν. Δεδομένου ότι τα συναισθήματα αποτελούν σημαντικό παράγοντα της συνοχής της ομάδας, η μειωμένη συναισθηματικότητα, και ιδιαίτερα η μειωμένη θετική συναισθηματικότητα, μπορεί να παρεμποδίσει την ομαλή δράση στην τάξη. Δεδομένου ότι η ίδια η διαδικασία της μάθησης διευκολύνεται από τα συναισθήματα (αυτός είναι ο κύριος λόγος ύπαρξής τους), οι μάσκες προσώπου είναι πιθανό να προκαλέσουν κάποια παρέμβαση στην παιδαγωγική". [οι υπογραμμίσεις προστίθενται]

[25] 2020--Spitzer : Spitzer M. "Masked education? Τα οφέλη και οι επιβαρύνσεις από τη χρήση μάσκας προσώπου στα σχολεία κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας Corona". Τάσεις στις νευροεπιστήμες και Εκπαίδευση. 2020;20:100138. doi:10.1016/j.tine.2020.100138 ----

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417296/>

Ακόμα αργότερα, δύο μελέτες επεσήμαναν την πιθανότητα να βλάπτονται σημαντικά τα μωρά από τις γενικές πρακτικές συγκάλυψης. Ειδικότερα, η μελέτη της 22ας Σεπτεμβρίου 2020 των Green et al. μας προειδοποίησε για "πιθανές αρνητικές επιδράσεις των μασκών στη μακροπρόθεσμη ανάπτυξη που σχετίζεται με την ανθρώπινη σύνδεση και προσκόλληση":

→ "Περίληψη: ... Το COVID-19 έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο τα νεογέννητα μωρά φροντίζονται εντός του νεογνικού περιβάλλοντος λόγω της εισαγωγής της κοινωνικής αποστασιοποίησης και της χρήσης μάσκας προσώπου για τον περιορισμό της εξάπλωσης της λοίμωξης. Υπάρχουν πιθανές επιπτώσεις που σχετίζονται με τη φυσιολογική ανάπτυξη του δεσμού και των συνδέσεων με τους άλλους. Το παρόν έγγραφο συζητά τη σημασία των αλληλεπιδράσεων πρόσωπο με πρόσωπο για τον πρώιμο δεσμό μεταξύ βρεφών και γονέων στο πλαίσιο της σχετικής υποστηρικτικής αναπτυξιακής θεωρίας. ..."

[26] 2021--Green : Green, Janet et al. "The implications of face masks for babies and families during the COVID-19 pandemic: A discussion paper". *Journal of neonatal nursing* : JNN vol. 27,1 (2021): 21-25. doi:10.1016/j.jnn.2020.10.005 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598570/>.

Ομοίως, στις 11 Φεβρουαρίου 2021, ο Lewkowicz επεσήμανε τα εξής σχετικά με την κατάκτηση της γλώσσας από τα μωρά:

→ "...η πανδημία COVID έχει αποκαλύψει τη θεμελιώδη ανάγκη μας να βλέπουμε ολόκληρα πρόσωπα. Μήπως τα μωρά και τα μικρά παιδιά, τα οποία πρέπει να μάθουν τη σημασία των μυριάδων επικοινωνιακών σημάτων που είναι κανονικά διαθέσιμα στα πρόσωπα των κοινωνικών τους εταίρων, είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην υποβάθμισή τους σε μερικώς ορατά πρόσωπα; ... στο εργαστήριό μου ... Ανακαλύψαμε ότι τα μωρά αρχίζουν να διαβάζουν τα χείλη σε ηλικία περίπου 8 μηνών. ... Το κρίσιμο είναι ότι, όταν η χειλεανάγνωση αναδύεται στη βρεφική ηλικία, γίνεται ο προεπιλεγμένος τρόπος επεξεργασίας της ομιλίας όποτε η κατανόηση είναι δύσκολη. ..."

Συνολικά, η μέχρι σήμερα έρευνα αποδεικνύει ότι οι ορατές αρθρώσεις που τα μωρά βλέπουν συνήθως όταν οι άλλοι μιλούν παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απόκτηση επικοινωνιακών δεξιοτήτων. Η έρευνα δείχνει επίσης ότι τα μωρά που διαβάζουν περισσότερο τα χείλη έχουν καλύτερες γλωσσικές δεξιότητες όταν μεγαλώσουν. Αν είναι έτσι, αυτό υποδηλώνει ότι οι μάσκες πιθανώς εμποδίζουν την απόκτηση της ομιλίας και της γλώσσας από τα μωρά".

[27] 2021--Lewkowicz : "Masks Can Be Detrimental to Babies' Speech and Language Development". David J. Lewkowicz. *Scientific American*. Cognition, Opinion. 11 Φεβρουαρίου 2021. ----

<https://www.scientificamerican.com/article/masks-can-be-detrimental-to-babies-speech-and-language-development/>

Στις 20 Αυγούστου 2020, οι Karvounides et al. υπέβαλαν ότι η χρήση μάσκας αποτελεί πιθανό εκλυτικό παράγοντα για τους νέους με χρόνια ημικρανία:

→ "Πολλοί κοινοί εκλυτικοί παράγοντες όπως η αφυδάτωση, η νηστεία, τα προβλήματα ύπνου και οι στρεσογόνοι παράγοντες συζητήθηκαν παραπάνω. Εδώ επισημαίνουμε τη χρήση οθόνης [υπολογιστή] και τη χρήση μάσκας ως πιθανές πρόσθετες εκλυτικές αιτίες που σχετίζονται με το σχολείο. ... Η πίεση που δημιουργείται από τη μάσκα ή τους ιμάντες της σε διάφορα σημεία επαφής στο πρόσωπο ή το τριχωτό της κεφαλής θα μπορούσε να προκαλέσει πονοκέφαλο"

[28] 2021--Karvounides : Karvounides, D., Marzouk, M., Ross, A.C., VanderPluym, J.H., Pettet, C., Ladak, A., Ziplow, J., Patterson Gentile, C., Turner, S., Anto, M., Barmherzig, R., Chadehumbe, M., Kalkbrenner, J., Malavolta, C.P., Clementi, M.A., Gerson, T. and Szperka, C.L. (2021), "The intersection of COVID-19, school, and headaches: Προβλήματα και λύσεις". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61: 190-201. <https://doi.org/10.1111/head.14038>.

Η ιδέα μιας μάσκας είναι να αναπνέουμε μέσα από το υλικό και να μην έχουμε μεγάλα κενά. Αυτό συνεπάγεται ζώνες στερέωσης και σφιχτή εφαρμογή, η οποία συνεπάγεται πίεση στο κεφάλι, τα αυτιά, τη μύτη και το πρόσωπο. Τα σημεία πίεσης, με τη σειρά τους προκαλούν δυσφορία, τουλάχιστον, η οποία επιδεινώνεται από τη μεγάλη διάρκεια και τις μικροπεριβαλλοντικές, ψυχολογικές και φυσιολογικές επιπτώσεις. Η αφαίρεση της πίεσης ή της κάλυψης του στόματος και της μύτης αναιρεί τον σκοπό της μάσκας, με την πεποίθηση ότι οι μάσκες λειτουργούν για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού. Και υπάρχουν πάντα απρόβλεπτες αρνητικές επιπτώσεις, όπως η πρόκληση μόνιμης προεξοχής των αυτιών:

→ "Περίληψη: ... Μεταξύ αυτών που κυκλοφορούν στην αγορά, οι χειρουργικές μάσκες με ελαστικούς βρόχους είναι αυτές που επιλέγονται περισσότερο από τους γονείς για τα παιδιά τους. Τα λάστιχα αυτά προκαλούν συνεχή

συμπίεση στο δέρμα και, κατά συνέπεια, στο χόνδρο του αυτιού, οδηγώντας σε ερυθματώδεις και επώδυνες αλλοιώσεις του οπισθοωτιαίου δέρματος, όταν οι μάσκες χρησιμοποιούνται για πολλές ώρες την ημέρα. Τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας έχουν μη ανεπτυγμένο χόνδρο του πτερυγίου με μικρότερη αντοχή στην παραμόρφωση- η παρατεταμένη πίεση από τους ελαστικούς βρόχους της μάσκας στο επίπεδο του κοίλου ή, ακόμη χειρότερα, στο επίπεδο του ανθέκτη μπορεί να επηρεάσει τη σωστή ανάπτυξη και γωνίωση του εξωτερικού αυτιού. Στην πραγματικότητα, σε αντίθεση με τη χρήση συντηρητικών μεθόδων για τη θεραπεία των προεξέχοντων αυτιών, αυτή η παρατεταμένη πίεση μπορεί να αυξήσει την κεφαλωτιαία γωνία του έξω ωτός. Είναι σημαντικό για τις αρχές που προμηθεύουν τις μάσκες να γνωρίζουν αυτόν τον πιθανό κίνδυνο και να βρεθούν εναλλακτικές λύσεις ...".

[29] 2020--Zanotti : Zanotti, B., Parodi, P.C., Riccio, M. et al. "Can the Elastic of Surgical Face Masks Stimulate Ear Protrusion in Children?". *Aesth Plast Surg* 44, 1947-1950 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01833-9> - <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01833-9>

Το πιο σημαντικό, όμως, είναι ότι ενώ οι περισσότεροι επαγγελματίες παράγοντες της δημόσιας υγείας και ερευνητές της υγείας διστάζουν να προβούν σε αντικειμενική ανάλυση κινδύνου-οφέλους, οι γονείς στη Γερμανία ανταποκρίθηκαν σε πρόσφατο κάλεσμα ερευνητικής ομάδας να παράσχουν παρατηρήσεις σχετικά με τις μάσκες στα παιδιά. Στις 18 Δεκεμβρίου 2020, οι Schwarz et al. ανέφεραν εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ακολουθεί η πλήρης (v2) περίληψη του προτυπωμένου τους κειμένου:

→ "ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιστορικό: Οι αφηγήσεις για παράπονα σε παιδιά και εφήβους που προκαλούνται από τη χρήση μάσκας συσσωρεύονται. Δεν υπάρχει, μέχρι σήμερα, κανένα μητρώο για τις παρενέργειες των μασκών.

Μέθοδοι: Στο Πανεπιστήμιο Witten/Herdecke έχει δημιουργηθεί ένα διαδικτυακό μητρώο όπου γονείς, γιατροί, παιδαγωγοί και άλλοι μπορούν να καταχωρούν τις παρατηρήσεις τους. Στις 20.10.2020 ζητήθηκε από 363 γιατρούς να κάνουν καταχωρήσεις και να ενημερώσουν τους γονείς και τους εκπαιδευτικούς για το μητρώο.

Αποτελέσματα: Μέχρι τις 26.10.2020 το μητρώο είχε χρησιμοποιηθεί από 20.353 άτομα. Στην παρούσα δημοσίευση αναφέρουμε τα αποτελέσματα από τους γονείς, οι οποίοι καταχώρησαν στοιχεία για συνολικά 25.930 παιδιά. Ο μέσος χρόνος χρήσης της μάσκας ήταν 270 λεπτά την ημέρα. Οι διαταραχές που προκλήθηκαν από τη χρήση της μάσκας αναφέρθηκαν από το 68% των γονέων. Αυτές περιλάμβαναν ευερεθιστότητα (60%), πονοκέφαλο (53%), δυσκολία συγκέντρωσης (50%), λιγότερη ευτυχία (49%), απροθυμία να πάνε στο σχολείο/στο νηπιαγωγείο (44%), κακουχία (42%) μειωμένη μάθηση (38%) και υπνηλία ή κόπωση (37%).

Συζήτηση: Αυτό το πρώτο παγκοσμίως μητρώο για την καταγραφή των επιπτώσεων της χρήσης μάσκας στα παιδιά είναι αφιερωμένο σε ένα νέο ερευνητικό ερώτημα. Δεν μπορεί να απορριφθεί η μεροληψία όσον αφορά την κατά προτίμηση καταγραφή των παιδιών που πλήττονται ιδιαίτερα σοβαρά ή που είναι θεμελιωδώς επικριτικά απέναντι στα μέτρα προστασίας. Η συχνότητα της χρήσης του μητρώου και το φάσμα των συμπτωμάτων που καταγράφονται δείχνουν τη σημασία του θέματος και απαιτούν αντιπροσωπευτικές έρευνες, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με διάφορες μάσκες και μια ανανεωμένη αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους για την ευάλωτη ομάδα των παιδιών: οι ενήλικες πρέπει να αντανακλούν συλλογικά τις συνθήκες υπό τις οποίες θα ήταν διατεθειμένοι να αναλάβουν έναν υπολειπόμενο κίνδυνο για τον εαυτό τους υπέρ της δυνατότητας των παιδιών να έχουν υψηλότερη ποιότητα ζωής χωρίς να χρειάζεται να φορούν μάσκα."

[30] 2021--Schwarz : Silke Schwarz, Ekkehart Jenetzky, Hanno Krafft, Tobias Maurer, David Martin. "Παιδικές μελέτες της Corona "Co-Ki": Πρώτα αποτελέσματα ενός μητρώου σε όλη τη Γερμανία σχετικά με την κάλυψη του στόματος και της μύτης (μάσκα) στα παιδιά". 18 Δεκεμβρίου 2020. DOI:

10.21203/rs.3.rs-124394/v1 - <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v1> ---- v2 (5 Ιανουαρίου 2021): <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v2>.

Λοιμώξεις από μικροβιακά παθογόνα από μάσκες

Τέλος, όσον αφορά τις δυνητικές βλάβες από μάσκες, μια διαβόητα ανεπαρκώς μελετημένη πτυχή είναι οι πιθανές επιπτώσεις στην υγεία του πληθυσμού και του ατόμου από την ανάπτυξη βακτηριακών και άλλων παθογόνων

μικροοργανισμών σε θερμές και υγρές υφασμάτινες μάσκες [1] [5] [7]. Οι Matuschek et al. το ανέφεραν εν συντομία με αυτόν τον τρόπο, χωρίς αναφορά ή απόδειξη:

→ "Εάν οι μάσκες δεν ανταλλάσσονται τακτικά (ή δεν πλένονται σωστά όταν είναι κατασκευασμένες από ύφασμα), οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να συσσωρευτούν στη μάσκα. Όταν χρησιμοποιούνται ακατάλληλα, ο κίνδυνος εξάπλωσης του παθογόνου παράγοντα -συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2- μπορεί να αυξηθεί σημαντικά". (p. 5)

[31] 2020--Matuschek : Matuschek, C., Moll, F., Fangerau, H. et al. "Μάσκες προσώπου: οφέλη και κίνδυνοι κατά τη διάρκεια της κρίσης COVID-19". *European Journal of Medical Research* 25, 32 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00430-5>

Τον Νοέμβριο του 2020, οι Βορονογ κ.ά. [32] δημοσίευσαν μια εκτεταμένη ανασκόπηση των βιολογικών και ιατρικών γνώσεων που τους επέτρεψε να συμπεράνουν ένα μεγάλο ενδεχόμενο σημαντικών βλαβών από τη μάσκα, μέσω μικροβιακών προκλήσεων από τις μάσκες. Δικαίως τονίζουν τον γνωστό αλλά υποτιμημένο ρόλο των βακτηρίων στις πανδημίες ιών, και εξετάζουν επίσης τις αναπνευστικές ασθένειες που προκύπτουν από τα βακτήρια του στόματος, τα οποία μπορούν να προκληθούν από τη χρήση μάσκας για να διεισδύσουν και να μολύνουν την αναπνευστική οδό και τους πνεύμονες.

[32] 2020--Boronovoy : Boris Boronovoy, Colleen Huber, Maria Crisler. "Μάσκες, ψεύτικη ασφάλεια και πραγματικοί κίνδυνοι, Μέρος 2: Μικροβιακές προκλήσεις από τις μάσκες". *Primary Doctor Medical Journal*. Νοέμβριος 2020. - <https://pdmj.org/>

Τελικές σημειώσεις / παραπομπές

[1] 2020--Hickey και Rancourt : "21 Ιουνίου 2020 επιστολή προς τον Εκτελεστικό Διευθυντή του ΠΟΥ. RE: WHO advising the use of masks in the general population to prevent COVID-19 transmission". Hickey, J και Rancourt DG. Ένωση Πολιτικών Ελευθεριών του Οντάριο (21 Ιουνίου 2020). <http://ocla.ca/ocla-letter-who/>.

[2] 2020--Lazzarino : "Rapid Response: Covid-19: σημαντικές πιθανές παρενέργειες της χρήσης μάσκας προσώπου που πρέπει να έχουμε υπόψη μας". Antonio Lazzarino, A Steptoe, M Hamer, S Michie. 20 Απριλίου 2020. *BMJ*. ---- <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1435/rr-40>

[3] 2020--Frountzas : M. Frountzas, C. Nikolaou, D. Schizas et al., "Personal protective equipment against COVID-19: ζωτικής σημασίας για τους χειρουργούς, επιβλαβής για τους ασθενείς;", *The American Journal of Surgery*. 13 Αυγούστου 2020. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.014>

4] 2021--Vainshelboim : Vainshelboim B. "Facemasks in the COVID-19 era: A health hypothesis". *Medical Hypotheses*. 2021;146:110411. doi:10.1016/j.mehy.2020.110411 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680614/>

[5] 2020--Rancourt : "Οι μάσκες δεν λειτουργούν: μια ανασκόπηση της επιστήμης που σχετίζεται με την κοινωνική πολιτική του Covid-19". Rancourt, DG (11 Απριλίου 2020) ResearchGate, έλαβε 400 K reads, στη συνέχεια αποπλανήθηκε, σύμφωνα με την παρούσα έκθεση: <https://archive.org/details/covid-censorship-at-research-gate-2/> . Τώρα στη διεύθυνση: <https://vixra.org/abs/2006.0044> , και στη διεύθυνση: <https://www.rcreader.com/commentary/masks-dont-work-covid-a-review-of-science-relevant-to-covide-19-social-policy> . Και δείτε τις Digi-Debates σχετικά με την κριτική του άρθρου: "Digi-Debates. The Face Mask Debate", Digi Debates YouTube Channel, 25 Ιουλίου 2020, <https://youtu.be/AQyLFdoeUNk> , και στη διεύθυνση: <https://www.digi-debates.com/> .

[6] 2020--Rancourt : "Μάσκες προσώπου, ψέματα, καταραμένα ψέματα και δημόσιοι λειτουργοί υγείας: "A growing body of evidence"". ResearchGate (3 Αυγούστου 2020). DOI: 10.13140/RG.2.2.25042.58569 - https://www.researchgate.net/publication/343399832_Face_masks_lies_damn_lies_and_public_health_officials_A_growing_body_of_evidence.

7] 2020--Rancourt : "Τα μέτρα δεν αποτρέπουν τους θανάτους, η μετάδοση δεν γίνεται με επαφή, οι μάσκες δεν προσφέρουν κανένα όφελος, τα εμβόλια είναι εγγενώς επικίνδυνα: Ανασκόπηση επικαιροποίησης της πρόσφατης επιστήμης που αφορά την πολιτική του COVID-19". Rancourt, DG (28 Δεκεμβρίου 2020). Αναδημοσίευση, PANDA (3 Ιανουαρίου 2021). <https://www.pandata.org/science-review-denis-rancourt/>

- [8] 2020--Bakhit : "Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis". Mina Bakhit, Natalia Krzyzaniak, Anna Mae Scott, Justin Clark, Paul Glasziou, Chris Del Mar. medRxiv 2020.06.16.20133207; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20133207>. Έγινε δεκτή για δημοσίευση στο BMJ Open. ---- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20133207v1>
- [9] 2021--Galanis : Galanis P, Vraika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. "Impact of personal protective equipment use on health care workers' physical health during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis". medRxiv; 2021. DOI: 10.1101/2021.02.03.21251056. ---- <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/02/05/2021.02.03.21251056.full.pdf>
- [10] 2020--Rosner : Elisheva Rosner E (2020) "Adverse Effects of Prolonged Mask Use among Healthcare Professionals during COVID-19". Journal of Infectious Disease and Epidemiology 6:130. doi.org/10.23937/2474-3658/1510130 ---- <https://clinmedjournals.org/articles/jide/journal-of-infectious-diseases-and-epidemiology-jide-6-130.php>
- [11] 2021--Purushothaman : Purushothaman, P.K., Priyanga, E. & Vaidhyswaran, R. "Effects of Prolonged Use of Facemask on Healthcare Workers in Tertiary Care Hospital During COVID-19 Pandemic". Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 73, 59-65 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02124-0>
- [12] 2020--Ong : Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZY, Sooi KWX, Tan YL, Tan BYQ, Teoh HL, Ong ST, Allen DM, Sharma VK. "Πονοκέφαλοι που σχετίζονται με τον εξοπλισμό ατομικής προστασίας - Μια διασταυρούμενη μελέτη μεταξύ των εργαζομένων πρώτης γραμμής στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια του COVID-19". Headache: The Journal of Head and Face Pain: The Journal of Head and Face Pain. 2020 May;60(5):864-877. doi: 10.1111/head.13811. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32232837. ---- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232837/>
- [13] 2020--Magnavita (κριτική του Ong, 2020): Magnavita, N. and Chirico, F. (2020), "Headaches, Personal Protective Equipment, and Psychosocial Factors Associated With COVID-19 Pandemic". Headache: The Journal of Head and Face Pain, 60: 1444-1445. <https://doi.org/10.1111/head.13882>.
- [14] 2020--Goh (απάντηση στην κριτική του Ong, 2020): Goh Y, Ong JJY, Bharatendu C, Tan BYQ, Sharma VK. "Πονοκέφαλοι που οφείλονται στον εξοπλισμό ατομικής προστασίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19: Ένα σχόλιο". Headache: The Journal of Head and Face Pain: The Journal of Head and Face Pain. 2020;60(7):1446-1447. doi:10.1111/head.13879 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323331/>
- [15] 2021--Rapisarda : Rapisarda, L., Trimboli, M., Fortunato, F. et al. "Facemask headache: a new nosographic entity among healthcare providers in COVID-19 era". Νευρολογικές Επιστήμες (2021). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05075-8>
- [16] 2020--Hajjij : Hajjij A, Aasfara J, Khalis M, et al. "Personal Protective Equipment and Headaches: Cross-Sectional Study Among Moroccan Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic". Cureus. 2020 Dec;12(12):e12047. DOI: 10.7759/cureus.12047. ---- <https://europepmc.org/article/med/33447477>
- [17] 2020--Çağlar : Çağlar, A., Kaçer, İ, Hacimustafaoğlu, M., Öztürk, B., & Öztürk, K. (2020). "Συμπτώματα που σχετίζονται με τον ατομικό προστατευτικό εξοπλισμό μεταξύ των επαγγελματιών υγείας πρώτης γραμμής κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19". Disaster Medicine and Public Health Preparedness, 1-15. doi:10.1017/dmp.2020.455 ---- <https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/symptoms-associated-with-personal-protective-equipment-among-frontline-healthcare-professionals-during-the-covid19-pandemic/FD3DF0B1437D8E4C9C577D09A2295C68>
- [18] 2020--Ramirez-Moreno : Ramirez-Moreno JM, Ceberino D, Gonzalez Plata A, et al. "Mask-associated 'de novo' headache in healthcare workers during the COVID-19 pandemic". Occupational and Environmental Medicine. Published Online First: 30 December 2020. doi: 10.1136/oemed-2020-106956 ---- <https://oem.bmj.com/content/early/2020/12/29/oemed-2020-106956>.
- [19] 2020--Zaheer : Rumeesha Zaheer, Maheen Khan, Ahmed Tanveer, Amal Farooq, Zohaib Khurshid. "Συσχέτιση του εξοπλισμού ατομικής προστασίας με De Novo πονοκεφάλους σε εργαζόμενους πρώτης γραμμής στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19: Μια διασταυρούμενη

μελέτη". *European Journal of Dentistry*. 2020 Dec;14(S 01):S79-S85. doi: 10.1055/s-0040-1721904. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33368069; PMCID: PMC7775222. ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775222/>

[20] 2020--Singh : Singh, M., Pawar, M., Bothra, A., Maheshwari, A., Dubey, V., Tiwari, A. and Kelati, A. (2020), "Personal protective equipment induced facial dermatoses in healthcare workers managing Coronavirus disease 2019". *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34: e378-e380. <https://doi.org/10.1111/jdv.16628>.

[21] 2005--Li : Li Y, Tokura H, Guo YP, et al. "Επιδράσεις της χρήσης μάσκας προσώπου N95 και χειρουργικής μάσκας προσώπου στον καρδιακό ρυθμό, στο θερμικό στρες και στις υποκειμενικές αισθήσεις". *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(6):501-509. doi:10.1007/s00420-004-0584-4 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087880/>

[22] 2020--Fikenzer : Fikenzer S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, Hepp P, Laufs U. "Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity". *Clin Res Cardiol*. 2020 Dec;109(12):1522-1530. doi: 10.1007/s00392-020-01704-y. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632523; PMCID: PMC7338098. - <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01704-y>

[23] 2013--Church : Church AT, Katigbak MS, Locke KD, et al. "Need Satisfaction and Well-Being: Testing Self-Determination Theory in Eight Cultures". *Journal of Cross-Cultural Psychology*. 2013;44(4):507-534. doi:10.1177/0022022112466590 ---- <https://www.webpages.uidaho.edu/klocke/publications/2013%20Church%20etal%20JCCP.pdf>

[24] 2020--Scheid : Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. "Commentary: Physiological and Psychological Impact of Face Mask Usage during the COVID-19 Pandemic". *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 12;17(18):6655. doi: 10.3390/ijerph17186655. PMID: 32932652; PMCID: PMC7558090. ---- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932652/>

[25] 2020--Spitzer : Spitzer M. "Masked education? Τα οφέλη και οι επιβαρύνσεις από τη χρήση μάσκας προσώπου στα σχολεία κατά τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας Corona". *Τάσεις στη νευροεπιστήμη και την εκπαίδευση*. 2020;20:100138. doi:10.1016/j.tine.2020.100138 ---- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417296/>

[26] 2021--Green : Green, Janet et al. "The implications of face masks for babies and families during the COVID-19 pandemic: A discussion paper". *Journal of neonatal nursing : JNN* vol. 27,1 (2021): 21-25. doi:10.1016/j.jnn.2020.10.005 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598570/>

[27] 2021--Lewkowicz : "Οι μάσκες μπορεί να είναι επιζήμιες για την ανάπτυξη του λόγου και της γλώσσας των βρεφών". David J. Lewkowic. *Scientific American*. Cognition, Opinion. 11 Φεβρουαρίου 2021. ---- <https://www.scientificamerican.com/article/masks-can-be-detrimental-to-babies-speech-and-language-development/>

[28] 2021--Karvounides : Karvounides, D., Marzouk, M., Ross, A.C., VanderPluym, J.H., Pettet, C., Ladak, A., Ziplow, J., Patterson Gentile, C., Turner, S., Anto, M., Barmherzig, R., Chadehumbe, M., Kalkbrenner, J., Malavolta, C.P., Clementi, M.A., Gerson, T. and Szperka, C.L. (2021), "The intersection of COVID-19, school, and headaches: Προβλήματα και λύσεις". *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61: 190-201. <https://doi.org/10.1111/head.14038>.

[29] 2020--Zanotti : Zanotti, B., Parodi, P.C., Riccio, M. et al. "Can the Elastic of Surgical Face Masks Stimulate Ear Protrusion in Children?". *Aesth Plast Surg* 44, 1947-1950 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01833-9> - <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-020-01833-9>

[30] 2021--Schwarz : Silke Schwarz, Ekkehart Jenetzky, Hanno Krafft, Tobias Maurer, David Martin. "Παιδικές σπουδές της Κορώνας "Co-Ki": Πρώτα αποτελέσματα ενός μητρώου σε όλη τη Γερμανία σχετικά με την κάλυψη του στόματος και της μύτης (μάσκα) στα παιδιά". 18 Δεκεμβρίου 2020. DOI:

10.21203/rs.3.rs-124394/v1 - <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v1> ---- v2 (5 Ιανουαρίου 2021): <https://www.researchsquare.com/article/rs-124394/v2>.

[31] 2020--Matuschek : Matuschek, C., Moll, F., Fangerau, H. et al. "Μάσκες προσώπου: οφέλη και κίνδυνοι κατά τη διάρκεια της κρίσης COVID-19". *European Journal of Medical Research* 25, 32 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00430-5>

[32] 2020--Borovoy : Boris Borovoy, Colleen Huber, Maria Crisler. "Μάσκες, ψεύτικη ασφάλεια και πραγματικοί κίνδυνοι, Μέρος 2: Μικροβιακές προκλήσεις από τις μάσκες". *Primary Doctor Medical Journal*. Νοέμβριος 2020. - <https://pdmj.org/>

Η αρμοδιότητά μου να επανεξετάζω την επιστήμη σχετικά με το COVID-19

Είμαι συνταξιούχος και πρώην μόνιμος τακτικός καθηγητής Φυσικής στο Πανεπιστήμιο της Οτάβα. Ο τακτικός καθηγητής είναι ο υψηλότερος ακαδημαϊκός βαθμός. Κατά τη διάρκεια της 23χρονης καριέρας μου ως καθηγητής πανεπιστημίου, ανέπτυξα νέα μαθήματα και δίδαξα πάνω από 2000 φοιτητές πανεπιστημίου, σε όλα τα επίπεδα και σε τρεις διαφορετικές σχολές (Επιστήμη, Μηχανική, Τέχνες). Επέβλεψα περισσότερα από 80 νεότερα ερευνητικά εξάμηνα ή πτυχία σε όλα τα επίπεδα, από μεταδιδακτορικούς συνεργάτες μέχρι μεταπτυχιακούς φοιτητές και προπτυχιακούς ερευνητές του NSERC. Ήμουν επικεφαλής ενός διεθνώς αναγνωρισμένου διεπιστημονικού ερευνητικού εργαστηρίου και προσέλευσα σημαντική ερευνητική χρηματοδότηση για δύο δεκαετίες.

Υπήρξα προσκεκλημένος ομιλητής ολομέλειας, κεντρικής ομιλίας ή ειδικής συνεδρίας σε μεγάλα επιστημονικά συνέδρια περίπου 40 φορές. Έχω δημοσιεύσει πάνω από 100 ερευνητικές εργασίες σε κορυφαία επιστημονικά περιοδικά με κριτές, στους τομείς της φυσικής, της χημείας, της γεωλογίας, της βιο-γεωχημείας, της επιστήμης των μετρήσεων, της επιστήμης του εδάφους και της περιβαλλοντικής επιστήμης.

Ο επιστημονικός μου δείκτης απήχησης h-index είναι 40 και τα άρθρα μου έχουν αναφερθεί περισσότερες από 5.000 φορές σε επιστημονικά περιοδικά με κριτές (προφίλ στο Google Scholar: <https://scholar.google.ca/citations?user=1ChsRsQAAAAJ>).

Οι προσωπικές μου γνώσεις και η ικανότητά μου να αξιολογώ τα γεγονότα του παρόντος άρθρου βασίζονται στην εκπαίδευση, την έρευνα, την κατάρτιση και την εμπειρία μου, ως εξής

i. Όσον αφορά τα περιβαλλοντικά ναοσωματίδια. Οι ιογενείς αναπνευστικές ασθένειες μεταδίδονται από το μικρότερο μέγεθος-κλάσμα των φορτωμένων με ιούς σωματιδίων αερολύματος, τα οποία είναι αντιδραστικά περιβαλλοντικά ναοσωματίδια. Ως εκ τούτου, οι χημικές και φυσικές σταθερότητες και οι ιδιότητες μεταφοράς αυτών των σωματιδίων αερολύματος αποτελούν τη βάση του κυρίαρχου μηχανισμού μετάδοσης μέσω του αέρα. Το εκτεταμένο έργο μου σχετικά με τα αντιδραστικά περιβαλλοντικά ναοσωματίδια είναι διεθνώς αναγνωρισμένο και περιλαμβάνει: καθίζηση και ανάπτυξη, επιφανειακή αντιδραστικότητα, συσσωμάτωση, επιφανειακή φόρτιση, μετασχηματισμό φάσεων, καθίζηση και καθίζηση και αντιδραστική διάλυση. Επιπλέον, έχω διδάξει τη σχετική ρευστοδυναμική (ο αέρας είναι ένα συμπιεστό ρευστό), και τη βαρυτική καθίζηση σε πανεπιστημιακό επίπεδο, και έχω κάνει έρευνα για βιομηχανικές εφαρμογές στην τεχνολογία της διήθησης (οι μάσκες προσώπου είναι φίλτρα).

ii. Όσον αφορά τη μοριακή επιστήμη, τη μοριακή δυναμική και την επιφανειακή συμπλοκοποίηση. Είμαι ειδικός στις μοριακές δομές, τις αντιδράσεις και τη δυναμική, συμπεριλαμβανομένης της μοριακής συμπλοκοποίησης σε βιοτικές και αβιοτικές επιφάνειες. Αυτές οι διαδικασίες αποτελούν τη βάση της προσκόλλησης ιών, της προσκόλλησης αντιγόνων, του μοριακού πολλαπλασιασμού, της προσκόλλησης στις ίνες της μάσκας, της φόρτισης των σωματιδίων, της απώλειας και της ανάπτυξης στα σωματίδια του αερολύματος και όλων αυτών των φαινομένων που εμπλέκονται στη μετάδοση και τη μόλυνση από ιούς και στα μέτρα προστασίας. Δίδαξα για πολλά χρόνια κβαντομηχανική σε ανώτερο πανεπιστημιακό επίπεδο, η οποία είναι η θεμελιώδης θεωρία των ατόμων, των μορίων και των ουσιών- και στη δημοσιευμένη έρευνά μου ανέπτυξα τη θεωρία και τη μεθοδολογία περίθλασης ακτίνων X για τον χαρακτηρισμό μικρών υλικών σωματιδίων.

iii. Όσον αφορά τις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης. Η στατιστική ανάλυση επιστημονικών μελετών, συμπεριλαμβανομένης της εύρωστης ανάλυσης διάδοσης σφαλμάτων και των εύρωστων εκτιμήσεων της μεροληψίας, θέτει το όριο του τι μπορεί να συναχθεί αξιόπιστα από οποιαδήποτε μελέτη παρατήρησης, συμπεριλαμβανομένων των τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών στην ιατρική και συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων πεδίου κατά τη διάρκεια επιδημιών. Είμαι ειδικός στην ανάλυση σφαλμάτων και τη στατιστική ανάλυση

πολύπλοκων δεδομένων, σε ερευνητικό επίπεδο σε πολλούς τομείς της επιστήμης. Οι μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης αποτελούν τη βάση της ιατρικής έρευνας.

iv. Όσον αφορά τη μαθηματική μοντελοποίηση. Μεγάλο μέρος της επιδημιολογίας βασίζεται σε μαθηματικά μοντέλα μετάδοσης και εξέλιξης των ασθενειών στον πληθυσμό. Έχω γνώσεις και εμπειρία σε ερευνητικό επίπεδο με προγνωστικά και διερευνητικά μαθηματικά μοντέλα και μεθόδους προσομοίωσης. Έχω εξειδικευμένες γνώσεις σχετικά με τις αβεβαιότητες των παραμέτρων και τις εξαρτήσεις των παραμέτρων σε τέτοια μοντέλα. Έχω πραγματοποιήσει εκτεταμένες προσομοιώσεις επιδημιολογικής δυναμικής, χρησιμοποιώντας τυποποιημένα διαμερισματικά μοντέλα (SIR, MSIR) και νέα μοντέλα.

v. Μέθοδοι μέτρησης. Στην επιστήμη υπάρχουν πέντε κύριες κατηγορίες μεθόδων μέτρησης: (1) φασματοσκοπία (συμπεριλαμβανομένων των πυρηνικών, ηλεκτρονικών και δονητικών φασματοσκοπιών), (2) απεικόνιση (συμπεριλαμβανομένων των οπτικών και ηλεκτρονικών μικροσκοπιών και της απεικόνισης συντονισμού), (3) περίθλαση (συμπεριλαμβανομένων των περιθλάσεων ακτίνων X και νετρονίων, που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία μοριακών, ελαττωματικών και μαγνητικών δομών), (4) μετρήσεις μεταφοράς (συμπεριλαμβανομένων των ρυθμών αντίδρασης, των μεταφορών ενέργειας και των αγωγιμοτήτων), και (5) μετρήσεις φυσικών ιδιοτήτων (συμπεριλαμβανομένων της ειδικής πυκνότητας, των θερμικών ικανοτήτων, της απόκρισης στις καταπονήσεις, της κόπωσης των υλικών...). Έχω διδάξει αυτές τις μεθόδους μέτρησης σε ένα διεπιστημονικό μεταπτυχιακό μάθημα που ανέπτυξα και έδωσα σε μεταπτυχιακούς (M.Sc. και Διδακτορικούς) φοιτητές της φυσικής, της βιολογίας, της χημείας, της γεωλογίας και της μηχανικής για πολλά χρόνια. Έχω κάνει θεμελιώδεις ανακαλύψεις και προόδους στους τομείς της φασματοσκοπίας, της περίθλασης, της μαγνητομετρίας και της μικροσκοπίας, οι οποίες έχουν δημοσιευθεί σε κορυφαία επιστημονικά περιοδικά και έχουν παρουσιαστεί σε διεθνή συνέδρια. Γνωρίζω την επιστήμη των μετρήσεων, τη βάση όλων των επιστημών, στο υψηλότερο επίπεδο.

ΓΙΑΤΙ ΟΙ ΜΑΣΚΕΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ ΔΕΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΟΥΝ

Μια αποκαλυπτική ανασκόπηση από τον John Hardie, BDS, MSc, PhD, FRCDC, που δείχνει ότι οι μάσκες προσώπου αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης. Για χρόνια αυτή η διάσημη μελέτη αποτελούσε το διεθνές πρότυπο για την επιστημονική γνώση σχετικά με τις μάσκες. Μόλις η πανδημία εξαπολύθηκε κατά της ανθρωπότητας, η έκθεση αυτή ξαφνικά απαξιώθηκε και λογοκρίθηκε.

&

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ #1 ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ

Κατά τη διάρκεια της ισπανικής γρίπης το 1918-1919 οι περισσότεροι άνθρωποι πέθαναν από βακτηριακή πνευμονία. Είναι γνωστό ότι αυτή προκλήθηκε από την εκτεταμένη χρήση μάσκας.

Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness

David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger, and Anthony S. Fauci

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

(See the editorial commentary by McCullers, on pages XXX–XXX.)

Background. Despite the availability of published data on 4 pandemics that have occurred over the past 120 years, there is little modern information on the causes of death associated with influenza pandemics.

Methods. We examined relevant information from the most recent influenza pandemic that occurred during the era prior to the use of antibiotics, the 1918–1919 “Spanish flu” pandemic. We examined lung tissue sections obtained during 58 autopsies and reviewed pathologic and bacteriologic data from 109 published autopsy series that described 8398 individual autopsy investigations.

Results. The postmortem samples we examined from people who died of influenza during 1918–1919 uniformly exhibited severe changes indicative of bacterial pneumonia. Bacteriologic and histopathologic results from published autopsy series clearly and consistently implicated secondary bacterial pneumonia caused by common upper respiratory–tract bacteria in most influenza fatalities.

Conclusions. The majority of deaths in the 1918–1919 influenza pandemic likely resulted directly from secondary bacterial pneumonia caused by common upper respiratory–tract bacteria. Less substantial data from the subsequent 1957 and 1968 pandemics are consistent with these findings. If severe pandemic influenza is largely a problem of viral–bacterial copathogenesis, pandemic planning needs to go beyond addressing the viral cause alone (e.g., influenza vaccines and antiviral drugs). Prevention, diagnosis, prophylaxis, and treatment of secondary bacterial pneumonia, as well as stockpiling of antibiotics and bacterial vaccines, should also be high priorities for pandemic planning.

“If grippe condemns, the secondary infections execute” [1, p. 448].

—Louis Cruveilhier, 1919

Influenza pandemic preparedness strategies in the United States [2] assume 3 levels of potential severity corresponding to the 20th century pandemics of H1N1 “Spanish flu” (1918–1919), H2N2 “Asian flu” (1957–1958), and H3N2 “Hong Kong flu” (1968–1969), which

were responsible for an estimated 675,000 [3], 86,000 [4], and 56,300 [5] excess deaths in the United States, respectively. Extrapolation from 1918–1919 pandemic data to the current population and age profile has led United States government officials to plan for more than 1.9 million excess deaths during a severe pandemic [2].

An important question related to pandemic preparedness remains unanswered: what killed people during the 1918–1919 pandemic and subsequent influenza pandemics? In the present study, we have examined re-cut tissue specimens obtained during autopsy from 58 influenza victims in 1918–1919, and have reviewed epidemiologic, pathologic, and microbiologic data from published reports for 8398 postmortem examinations bearing on this question. We have also reviewed relevant information, accumulated over 9 decades, related to the circulation of descendants of the 1918 virus. With the recent reconstruction of the 1918 pandemic influenza virus, investigators have begun to examine why it was so highly fatal [6, 7]. Based on contemporary and modern evidence, we conclude here that influenza A virus infec-

Received 13 June 2008; accepted 8 July 2008; electronically published XX August 2008.

Potential conflicts of interest: none reported.

Financial support: Intramural Research Program of the National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Presented in part: 2006 Annual Meeting of the American Epidemiological Society, Berkeley, California, 30 March, 2006; and 2007 Annual Meeting of the American Epidemiological Society, Boston, Massachusetts, 26 March 2007.

Reprints or correspondence: David M. Morens, MD, Bldg. 31, Room 7A-10, 31 Center Dr., MSC 2520, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892–2520 (dmorens@niaid.nih.gov).

The Journal of Infectious Diseases 2008;198:xxx

This article is in the public domain, and no copyright is claimed.

0022-1899/2008/19807-00XX

DOI: 10.1093/infdis/jin1708

tion in conjunction with bacterial infection led to most of the deaths during the 1918–1919 pandemic.

METHODS

Examination of tissue specimens from 1918–1919 influenza fatalities. We reviewed hematoxylin and eosin–stained slides recut from blocks of lung tissue obtained during autopsy from 58 influenza fatalities in 1918–1919. These materials, sent during the pandemic from various United States military bases to the National Tissue Repository of the Armed Forces Institute of Pathology [8–10], represent all known influenza cases from this collection for which lung tissue is available.

Pathology and bacteriology research records from the 1918–1919 influenza pandemic. We reviewed the late 19th- and early 20th-century literature on gross and microscopic influenza pathology and bacteriology, including evidence from 1918–1919 autopsy series with postmortem cultures of lung tissue, blood samples (usually heart blood), pleural fluid, and samples from other compartments. In an effort to obtain all publications possibly reporting influenza pathology and/or bacteriology in 1918–1919, we searched major bibliographic sources [e.g., 11–17] for papers in all languages and tables of contents of major journals in English, German, and French; in addition, we searched all of the papers we identified for additional citations. From more than 2000 such publications, we carefully examined the 1539 reports that contained human pathologic and/or bacteriologic findings (the full bibliographic list available at <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>), 109 of which provided useful bacteriologic information derived from 173 autopsy series. These series reported 8398 individual autopsy investigations undertaken in 15 countries, which can be characterized as follows: 96 postmortem lung tissue culture series, 42 blood culture series, and 35 pleural fluid culture series. When they were published as parts of an autopsy series, we included in our analyses antemortem cultures of blood and pleural fluid samples, which were mostly obtained during the terminal stages of illness. A priori, we stratified data by military and civilian populations (see Discussion), and by the quality of lung tissue culture results, considering to be of “higher quality” the 68 autopsy series with lung tissue culture results that reported, for all autopsies, both the presence and absence of negative culture results and the bacterial components of mixed culture results.

RESULTS

Background epidemiologic data on influenza mortality rates in 1918–1919. Although death certificates listing cardiac and other chronic causes of death increased in number during the time frame of the 1918–1919 pandemic [18], for all age groups death was predominantly associated with pneumonia and related pulmonary complications [13, 14, 18–20]. The pandemic caused a “W-shaped” age-specific mortality curve, which exhibited peaks in infancy, between about 20–40 years of age, and in

elderly individuals [3, 21]. In all age groups younger than ~65 years, the influenza mortality rate was elevated beyond what would have been expected on the basis of data from the previous pandemic of “Russian influenza” (1889–1893) [3, 22, 23]. The increased fatality rate in the 3 high-risk age groups was predominantly due to the increased frequency of bronchopneumonia, not to increased incidence of influenza or an increased bronchopneumonia case-fatality rate [19]. Because few autopsy reports and, to our knowledge, no autopsy series addressed conditions other than predominantly pulmonary complications, nonpulmonary causes of death are not considered here.

Histologic examination of lung tissue from 1918 victims. The examination of recut lung tissue sections from 1918–1919 influenza case material revealed, in virtually all cases, compelling histologic evidence of severe acute bacterial pneumonia, either as the predominant pathology or in conjunction with underlying pathologic features now believed to be associated with influenza virus infection [10, 24] (figure 1). The latter include necrosis and desquamation of the respiratory epithelium of the tracheobronchial and bronchiolar tree, dilation of alveolar ducts, hyaline membranes, and evidence of bronchial and/or bronchiolar epithelial repair [25, 26]. The majority of the cases examined demonstrated asynchronous histopathological changes, in which the various stages of development of the infectious process, from early bronchiolar changes to severe bacterial parenchymal destruction, were noted in focal areas. The histologic spectrum observed in the cases corresponded to the characteristic pathology of bacterial pneumonia, including bronchopneumonia [10, 24–33]: lobar consolidation with pulmonary infiltration by neutrophils in pneumococcal pneumonia; a bronchopneumonic pattern, edema, and pleural effusions in streptococcal and sometimes in pneumococcal pneumonia; and in staphylococcal pneumonia, multiple small abscesses with a marked neutrophilic infiltration in airways and alveoli [27]. Bacteria were commonly observed in the sections, often in massive numbers.

Published pathologic and/or bacteriologic findings from the 1918–1919 influenza pandemic. Although the cause of influenza was disputed in 1918, there was almost universal agreement among experts [e.g., 20, 27–33] that deaths were virtually never caused by the unidentified etiologic agent itself, but resulted directly from severe secondary pneumonia caused by well-known bacterial “pneumopathogens” that colonized the upper respiratory tract (predominantly pneumococci, streptococci, and staphylococci). Without this secondary bacterial pneumonia, experts generally believed that most patients would have recovered [20]. In type, pattern, and case-fatality rate, influenza-associated bacterial pneumonia was typical of pneumonia that was endemic during periods when influenza was not prevalent [25, 28, 33, 34]. As described above, in cases for which a single lung pathogen was recovered from culture, the anatomical-pathological type of the pneumonia usually corresponded to what was expected. Bacteria were commonly observed in cases of pneumonia caused by each of these pathogens. Such findings

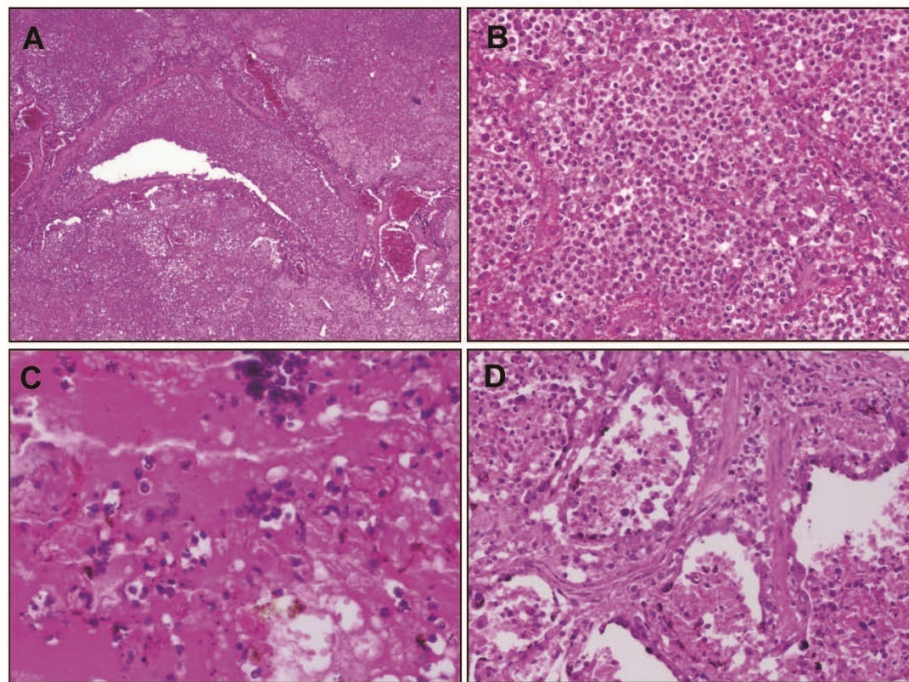


Figure 1. Examples of hematoxylin and eosin–stained postmortem lung sections from 4 victims of the 1918–1919 influenza pandemic (see text). *A*, Typical picture of severe, widespread bacterial bronchopneumonia with transmurular infiltration of neutrophils in a bronchiole and with neutrophils filling the airspaces of surrounding alveoli (original magnification, 40 \times). *B*, Massive infiltration of neutrophils in the airspaces of alveoli associated with bacterial bronchopneumonia as in *A* (original magnification, 200 \times). *C*, Bronchopneumonia with intra-alveolar edema and hemorrhage. Numerous bacteria are visible both in the edema fluid and in the cytoplasm of macrophages (original magnification, 400 \times). *D*, Bronchopneumonia with evidence of pulmonary repair. The alveolar epithelium is hyperplastic; interstitial fibrosis is seen between alveoli (original magnification, 200 \times).

reflect the characteristic pathology of bacterial pneumonia [10, 25, 27].

Surprising aspects of 1918–1919 influenza-associated pneumonia fatalities included the following: (1) the high incidence of secondary pneumonia associated with standard bacterial pneumopathogens; (2) the frequency of pneumonia caused by both mixed pneumopathogens (particularly pneumococci and streptococci) and by other mixed upper respiratory–tract bacteria; (3) the aggressiveness of bacterial invasion of the lung, often resulting in “phenomenal” [30] numbers of bacteria and polymorphonuclear neutrophils, as well as extensive necrosis, vasculitis, and hemorrhage [20, 32, 33]; and (4) the predominance of bronchopneumonia and lobular pneumonia, as opposed to lobar pneumonia, consistent with diffuse predisposing bronchiolar damage [27–33].

Contemporary views of the natural history of severe influenza during the 1918–1919 influenza pandemic. By examining influenza autopsy materials from a range of patients in different stages of disease, pathologists in 1918–1919 identified the primary lesion in early severe influenza-associated pneumonia as desquamative

tracheobronchitis and bronchiolitis extending diffusely over all or much of the pulmonary tree to the alveolar ducts and alveoli, associated with sloughing of bronchiolar epithelial cells to the basal layer, hyaline membrane formation in alveolar ducts and alveoli, and ductal dilation [20, 24, 27, 29–33].

Primary “panbronchitis” [35] was thought to reflect rapidly spreading epithelial cytolytic infection of the entire bronchial tree [32, 35, 36]; this was thought to have led to the secondary spread of enormous numbers of bacteria along the denuded bronchial epithelium to every part of the bronchial tree, following which focal bronchiolar infections broke through into the lung parenchyma. Secondary bacterial invasion and zones of vasculitis, capillary thrombosis, and necrosis surrounding areas of bronchiolar damage were seen in severe cases. As was true for the 58 autopsy cases we reviewed (see above), published autopsies for victims of the 1918–1919 pandemic generally showed histopathological asynchrony [20]. Repair, represented by early epithelial regeneration, capillary repair, and occasionally by fibrosis, was commonly seen in tissues sections from even the most fulminant fatal cases [20, 27, 32]. Among the $\geq 60\%$ of

Table 1. Bacterial culture results in autopsy series involving 96 postmortem cultures of lung tissue from victims of the 1918–1919 influenza pandemic.

Type of autopsy series	No. of results	No. (%) of cultures from which organism was recovered, by organism							
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Diplococcus intracellulare meningitidis</i>	Mixed pneumopathogens	<i>Bacillus influenzae</i>	Other bacteria	No growth
All military (n = 60)	3515	855 (24.3)	615 (17.5)	263 (7.5)	40 (1.1)	707 (20.1)	387 (11.0)	484 (13.8)	164 (4.7)
All civilian (n = 36)	1751	380 (21.7)	281 (16.0)	164 (9.4)	1 (<0.1)	398 (22.7)	132 (7.5)	339 (19.4)	56 (3.2)
All military and civilian (n = 96)	5266	1235 (23.5)	896 (17.0)	427 (8.1)	41 (0.8)	1105 (21.0)	519 (9.9)	823 (15.6)	220 (4.2)
All higher-quality military and civilian ^a (n = 68)	3074	712 (23.2)	553 (18.0)	238 (7.7)	21 (0.7)	828 (26.9)	144 (4.7)	353 (11.5)	225 (7.3)
Predominance of pneumopathogens not confirmed (n = 14)	1115	209 (18.7)	132 (11.8)	52 (4.7)	0 (0.0)	24 (2.2)	210 (18.8)	402 (36.1)	86 (7.7)

NOTE. The bacteria are listed by their common names in 1918. *Streptococcus pneumoniae* was cultured and (sometimes) typed with antisera into types I, II, III, and IV; type IV was generally regarded as containing a number of “untypeable types.” *Streptococcus hemolyticus* probably corresponds to *Streptococcus pyogenes* in most cases; most observers distinguished *Staphylococcus aureus* from *Staphylococcus albus*, but in some cases observers noted only “*Staphylococcus*,” which we categorized as “*aureus*” if the context suggested a pathogenic organism. *Diplococcus intracellulare meningitidis* corresponds to *Neisseria meningitidis*. *Bacillus influenzae* corresponds to *Haemophilus influenzae*. See Results for details about the “mixed pneumopathogens” and “other bacteria” categories. Many “other” organisms were undoubtedly untyped pneumococci and streptococci. Bold type indicates greatest percentage.

^a A higher quality series was defined as a series in which lung tissue culture results reported, for all autopsies, both the presence and absence of negative culture results and the bacterial components of mixed culture results.

individuals who survived such severe pneumonia, severe chronic pulmonary damage was apparently uncommon [37, 38].

Bacteriologic studies in autopsy series during the 1918–1919 influenza pandemic. Negative lung culture results were uncommon in the 96 identified military and civilian autopsy series, which examined 5266 subjects (4.2% of results overall) (table 1; full bibliographic list available at <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>). In the 68 higher-quality autopsy series, in which the possibility of unreported negative cultures could be excluded, 92.7% of autopsy lung cultures were positive for ≥1 bacterium (table 1). Of these 96 series, 82 reported pneumopathogens in ≥50% of lungs examined, either alone or in mixed culture results that included other bacteria (table 1). Outbreaks of meningococcal pneumonia complicating influenza also were documented [39]. Despite higher military case-fatality rates, the differences in the frequency with which specific bacteria were isolated from lung tissue cultures (table 1) and from culture of blood and pleural or empyema fluids (data not shown) were minimal. Many of the series were methodologically rigorous: in one study of approximately 9000 subjects who were followed from clinical presentation with influenza to resolution or autopsy [40], researchers obtained, with sterile technique, cultures of either pneumococci or streptococci from 164 of 167 lung tissue samples. There were 89 pure cultures of pneumococci; 19 cultures from which only streptococci were recovered; 34 that yielded mixtures of pneumococci and/or streptococci; 22 that yielded a mixture of pneumococci, streptococci, and other organisms (prominently pneumococci and nonhemolytic streptococci); and 3 that

yielded nonhemolytic streptococci alone. There were no negative lung culture results.

In the 14 of 96 autopsy series that did not report the predominance of lung pneumopathogens [29, 36, 41–53], pneumopathogens accounted collectively for 37.4% of pneumonia deaths. The rest of the deaths were associated collectively with either culture of nonpneumopathogenic “other bacteria,” such as nonhemolytic and viridans streptococci, “green-producing streptococci” [54], probably largely corresponding to α-hemolytic streptococci, uncharacterized diplostreptococci, *Micrococcus (Moraxella) catarrhalis*, *Bacillus (Escherichia) coli*, *Klebsiella* species, and complex mixed bacteria (36.1% of cultures). Cultures also yielded *Bacillus influenzae* (18.8%) and no bacterial growth (7.7%). These findings reflect rates of bacterial isolation similar to those of the series that reported the predominance of pneumopathogens (above and table 1), but with higher isolation rates for “other bacteria” offsetting the lower isolation rates for pneumococci, streptococci and staphylococci. It is noteworthy that pneumococcal typing antisera were unavailable in 11 of these 14 studies, and that many of the cultured “other” bacteria were reported as “gram-positive diplococci,” “streptococci,” or “diplostreptococci” (data not shown), consistent with the possibility that in this early era of bacterial typing, some of the unidentified organisms in the culture may have been pneumopathogens.

The predominant coinfecting microorganism in lung tissue cultures containing ≥1 pneumopathogen was *Bacillus influenzae* (largely corresponding to the modern *Haemophilus influenzae*), an upper respiratory-tract organism not commonly found in pure culture of samples from any anatomical compartment [20, 36, 55]. *Bacillus influenzae* tended to appear early in symp-

Table 2. Bacterial culture results in autopsy series involving culture of blood and pleural fluid or empyema fluid from victims of the 1918–1919 influenza epidemic.

Type of autopsy series	No. of results	No. (%) of cultures from which organism was recovered, by organism							
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Diplococcus intracellulare meningitidis</i>	Mixed pneumopathogens	<i>Bacillus influenzae</i>	Other bacteria	No growth
Blood culture (n = 42)									
All military and civilian	1887	509 (27.0)	377 (20.0)	68 (3.6)	5 (0.3)	28 (1.5)	61 (3.2)	278 (14.7)	561 (29.7)
Pleural fluid or empyema fluid culture (n = 35)									
All military and civilian	1245	263 (21.1)	539 (43.3)	59 (4.7)	0 (0.0)	74 (5.9)	21 (1.7)	45 (3.6)	244 (19.6)

NOTE. The bacteria are listed by their common names in 1918. *Streptococcus pneumoniae* was cultured and (sometimes) typed with antisera into types I, II, III, and IV; type IV was generally regarded as containing a number of "untypeable types." *Streptococcus hemolyticus* probably corresponds to *Streptococcus pyogenes* in most cases; most observers distinguished *Staphylococcus aureus* from *Staphylococcus albus*, but in some cases observers noted only "Staphylococcus," which we categorized as "aureus" if the context suggested a pathogenic organism. *Diplococcus intracellulare meningitidis* corresponds to *Neisseria meningitidis*. *Bacillus influenzae* corresponds to *Haemophilus influenzae*. See Results for details about the "mixed pneumopathogens" and "other bacteria" categories. Many "other" organisms were undoubtedly untyped pneumococci and streptococci. Bold type indicates greatest percentage.

tomatic influenza in association with diffuse bronchitis and/or bronchiolitis, sometimes infiltrating the bronchiolar submucosa [35]; it caused seroconversion [56] and was then typically replaced by other secondary organisms.

Cultures of blood samples in 30 military and 12 civilian series, which examined a total of 1887 subjects (table 2), had positive results in 70.3% of cases and typically contained either pneumococci or streptococci in pure culture. Cultures of pleural or empyema fluid, reported in 23 military and 12 civilian series examining a total of 1245 subjects (table 2), revealed either streptococci or pneumococci as the most commonly recovered organism in all but 7 series: in 4 series mixed pneumopathogens predominated, and in 3 series *Staphylococcus aureus* predominated. Most subjects with positive culture results in the blood and pleural or empyema fluid series also had ≥1 pneumopathogen cultured in samples from the lungs (data not shown).

Of 2007 pneumococcal isolates, 874 (43.5%) were serotyped by agglutination. Type I was isolated from 124 (14.2%) of 874 subjects; type II from 163 (18.6%); type IIa from 26 (3.0%); type III from 184 (21.1%); and type IV, a category containing diverse and, at the time, untypeable organisms, from 377 (43.1%).

Pathologic and bacteriologic information obtained from later pandemic and seasonal influenza cases. The viruses that caused the 1957 and 1968 pandemics were descendants of the 1918 virus in which 3 (the 1957 virus) or 2 (the 1968 virus) new avian gene segments had been acquired by reassortment [21]. Although lower pathogenicity resulted in far fewer deaths, hence fewer autopsies, most 1957–1958 deaths were attributable to secondary bacterial pneumonia, as had been the case in 1918. *Staphylococcus aureus*, a relatively minor cause of the 1918 fatalities, was predominant in the culture results from 1957–1958 [21, 57–61], and negative lung tissue cultures were more common, possibly as a result of the widespread administration of antibiotics [57, 58, 61]. The few rele-

vant data from the 1968–1969 pandemic (see below) are consistent with information from the earlier 20th-century pandemics.

Human tracheobronchial biopsy studies performed since the 1957–1958 epidemic characterized the natural history of influenza virus infection as featuring rapid (within 24 h) development of bronchial epithelial necrosis, preservation of the basal layer, limited inflammatory response, and evidence of prompt repair [62], consistent with the observations of pathologists in 1918–1919.

DISCUSSION

In the most recent influenza pandemic that did not involve the use of antibiotics to suppress bacteria (the 1918–1919 pandemic), histological and bacteriologic evidence suggests that the vast majority of influenza deaths resulted from secondary bacterial pneumonia. Compelling evidence for this conclusion includes the examination of 58 recut and restained autopsy specimens that showed changes fully consistent with classical descriptions of extensive bacterial pneumonia [25], culture results from numerous international autopsy series, and consistent epidemiologic and clinical findings (table 3).

Between 1890 and 1950, most observers believed fatal influenza to be a polymicrobial infection in which an inciting agent of low pathogenicity (either a bacterium such as *Bacillus influenzae* or a "filter passing agent"—most of which have now been identified as viruses) acted synergistically with known pneumopathogenic bacteria [13, 14, 20, 33, 64–66]. This view was dramatically supported in 1917–1918 by the measles epidemics in US Army training camps, in which most deaths resulted from streptococcal pneumonia or, less commonly, pneumococcal pneumonia [20, 30, 32]. The pneumonia deaths during the in-

Downloaded from https://academic.oup.com/jid/article/198/7/962/192118 by guest on 25 October 2020

Table 3. Summary of evidence from the 1918–1919 influenza pandemic consistent with the conclusion that bacterial pneumonia, rather than primary viral pneumonia, was the cause of most deaths.

Evidence, by type	Relevant reference(s)
Pathologic Evidence	
Most autopsies revealed severe bacterial pneumonia caused by common upper respiratory organisms	[20, 27–33]
In type, pattern, and case-fatality rate, influenza-associated bacterial pneumonia, including chronic lobar pneumonia, was typical of pneumonia during periods when influenza was not prevalent; bronchopneumonia, associated with diffuse “panbronchitis,” predominated	[25, 28, 33, 34]
At autopsy, early and/or extensive repair of what are now thought to be primary viral changes was evident; severe sequelae in pneumonia survivors were minimal	[20, 30, 32]
Pathologic picture of bacterial bronchopneumonia associated with influenza in 1918–1919 was strongly similar to the more highly fatal measles–bacterial bronchopneumonia epidemics of 1917–1918	[20, 27, 63]
Mixed pneumopathogen-associated pneumonia was more fatal than single-pneumopathogen pneumonia	[29]
Pneumonia cases exhibited uniformly diffuse and extensive tracheobronchitis and/or bronchiolitis, the severity of which correlated with pneumonia severity in degree and anatomical location	[29]
Demographic and/or epidemiologic evidence	
Most influenza cases were typical of cases seen today: mild, uncomplicated, and associated with full recovery	[13–17]
Mortality at all ages was associated with bacterial pneumonia rates, not with influenza attack rates or pneumonia case-fatality rates	[19, 21]
Children 5–15 years old in 1918–1919 had the highest attack rates but the lowest mortality rates, similar to low rates seen in 1889–1893 and immediately before and after the 1918–1919 pandemic—rates seemingly inconsistent with viral virulence alone	[14, 21]
Influenza-associated pneumonia incidence rates and influenza death rates were significantly higher in US military camps, which experienced bacterial “colonization epidemics”	[63]
Average time from influenza onset to pneumonia onset in ultimately fatal cases (~10 days) may be more consistent with bacterial than viral pneumonia	[29]
Treatment response evidence	
The near universal observation that strict bed rest early in the course of uncomplicated influenza prevented pneumonia and death is consistent with an effect of isolation from carriers of bacterial pathogens	[13, 14]

fluenza pandemic in 1918 proved so highly similar, pathologically, to the then-recent pneumonia deaths from the measles epidemics that noted experts considered them to be the result of one newly emerging disease: epidemic bacterial pneumonia precipitated by prevalent respiratory tract agents [20, 33, 63].

The question of whether the pathogenesis of severe influenza-associated pneumonia was primarily viral (i.e., assumed to be an unknown etiologic agent in 1918) or a combination of viral and bacterial agents was carefully considered by pathologists in 1918–1919, without definitive resolution [26, 33]. The issue was addressed anew in the early 1930s when Shope published a series of experimental studies that involved the just-discovered swine influenza A virus: severe disease in an animal model resulted only when the virus and *Hemophilus influenzae suis* were administered together [67]. In 1935, Brightman studied combined human influenza and streptococcal infection in a ferret intranasal inoculation model. Even though neither agent was pathogenic when administered alone, they were highly fatal in combination [68]. In rhesus monkeys, human influenza viruses given intranasally were not pathogenic, but could be made so by nasopharyngeal instillation of otherwise nonpathogenic bacteria [69]. During the 1940s, additional studies in ferrets, mice, and rats established that the influenza virus in combination with any of several pneumopathic bacteria acted synergistically to produce

either a higher incidence of disease, a higher death rate, or a shortened time to death [70–73]; these effects could be mitigated or eliminated if antibiotics were given shortly after establishment of combined infection [73]. More recent data suggest that influenza vaccination may prevent bacterial disease [74].

As reviewed recently by McCullers [75], a body of experimental research during the last 3 decades has identified possible mechanisms by which coinfection with the influenza virus and bacteria might affect pathogenicity. These include viral neuraminidase (NA)-induced exposure of bacterial adherence receptors; bacterial NA-induced upregulation of influenza infection; interleukin 10-induced susceptibility to pneumococci and possibly staphylococci [76]; interferon type 1 effects [77]; viral PB1-F2 effects, the proapoptotic and mitochondriopathic effects of which are correlated with enhanced bacterial infection [78]; and virus-induced desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands [79].

We believe that the weight of 90 years of evidence (table 3), including the exceptional but largely forgotten work of an earlier generation of pathologists, indicates that the vast majority of pulmonary deaths from pandemic influenza viruses have resulted from poorly understood interactions between the infecting virus and secondary infections due to bacteria that colonize the upper respiratory tract. The data are consistent with a natural

history in which the virus, highly cytopathic to bronchial and bronchiolar epithelial cells, extends rapidly and diffusely down the respiratory tree, damages the epithelium sufficiently to break down the mucociliary barrier to bacterial spread, and if able to gain access to the distal respiratory tree—perhaps on the basis of receptor affinity [80]—creates both a direct pathway for secondary bacterial spread and an environment (cell necrosis and proteinaceous edema fluid) favorable to bacterial growth. It remains unresolved whether cocolonizing, nonpneumopathic upper respiratory–tract organisms such as *Bacillus* (*Hemophilus*) *influenzae* play an ancillary role, or are merely innocent bystanders. It is uncertain why *Hemophilus influenzae* was much less prominent in 1957–1958 and thereafter, but this phenomenon may relate to antibiotic use and conceivably, in recent years, to *Hemophilus influenzae b* vaccination of children.

The extraordinary severity of the 1918 pandemic remains unexplained. That the causes of death included so many different bacteria, alone or in complex combinations, argues against specific virulent bacterial clones. The pathologic and bacteriologic data appear consistent with copathogenic properties of the virus itself, perhaps related to viral growth, facility of cell-to-cell spread, cell tropism, or interference with or induction of immune responses. Certain observers believed that cotransmission of the influenza agent and of pneumopathogenic bacteria was responsible for many severe and fatal cases, especially during the October–November 1918 peak of mortality and case-fatality rates [81]. We speculate that any influenza virus with an enhanced capacity to spread to and damage bronchial and/or bronchiolar epithelial cells, even in the presence of an intact rapid reparative response, could precipitate the appearance of severe and potentially fatal bacterial pneumonia due to prevalent upper respiratory–tract bacteria.

In the modern era, the widespread use of antibiotics and the establishment of life-prolonging intensive care unit treatment make it more difficult than it was in 1918 to document the importance of bacterial lung infection for influenza-related mortality. Influenza-associated pneumonia patterns may now be influenced by the administration of pneumococcus, *Hemophilus influenzae b*, and meningococcus vaccine, and cases have tended to occur in elderly individuals, who rarely undergo autopsy. The 1968 influenza pandemic was mild, and autopsy studies were uncommon [21]. Fatal cases of influenza-associated viral pneumonia that are considered to be “primary” (i.e., with little or no bacterial growth) continue to be identified [82, 83]; however, their incidence appears to be low, even in pandemic peaks. The issue of the pathogenesis of fatal influenza-associated pneumonia remains important; the fact that even severe, virus-induced tissue damage is normally followed by rapid and extensive repair [20, 26] suggests that early and aggressive treatment, including antibiotics and intensive care, could save most patients [84, 85] and also underscores the importance of prevention and prophylaxis.

The 1918 pandemic and subsequent pandemics differed with respect to the spectrum and extent of secondary bacterial pneumonia (e.g., the switch in prevalence during the antibiotic era to predominantly staphylococcal secondary pneumonia, as opposed to streptococcal, pneumococcal, and mixed secondary pneumonia; and the greatly decreased involvement of *Bacillus* [*Hemophilus*] *influenzae*), suggesting that additional factors affect the level of influenza morbidity and mortality. These might include the use of antibiotics and antiviral agents, the rate of influenza vaccination and bacterial vaccination, and demographic and social factors. The aging population in the United States, the increasing number of persons living in nursing home facilities, and the number of persons who are immunosuppressed or affected by cardiac disease, renal disease, and/or diabetes mellitus all represent potential factors that might change the profile of morbidity and mortality during a future pandemic. For example, elderly persons in nursing homes are at risk for pneumonia caused by enteric organisms and sometimes by drug-resistant nosocomial organisms. The spread of bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and highly pathogenic clones of *Streptococcus pyogenes* pose more general risks [86].

The viral etiology of and timing of the next influenza pandemic cannot be predicted [87]. If, as some fear, a future pandemic is caused by a derivative of the current highly pathogenic avian H5N1 virus, lessons from previous pandemics may not be strictly applicable. Although histopathologic information concerning current human H5N1 infections is sparse [10], its pathogenic mechanisms may be atypical because the virus is poorly adapted to humans [88] and because, in certain experimental animal models [e.g., 89], some strains have induced severe pathology that differs from the findings associated with circulating human influenza viruses (which, in these models, cause disease resembling self-limited seasonal influenza in humans [90]). However, if an H5N1 virus were to fully adapt to humans, the clinicopathologic spectrum of associated disease could become more like that of previous pandemics.

If the next pandemic is caused by a human-adapted virus similar to those recognized since 1918, we believe the infection is likely to behave as it has in past pandemics, precipitating severe disease associated with prevalent colonizing bacteria. Recent reviews have discussed the importance of new and improved influenza antiviral drugs and influenza vaccines in controlling a pandemic [84, 91, 92]. The present work leads us to conclude that in addition to these critical efforts, prevention, diagnosis, prophylaxis, and treatment of bacterial pneumonia, as well as the stockpiling of antibiotics and bacterial vaccines [84, 85, 93], should be among the highest priorities in pandemic planning. We are encouraged that such considerations are already being discussed and implemented by the agencies and individuals responsible for such plans [94, 95].

Acknowledgments

We thank Betty Murgolo and the staff of the National Institutes of Health (NIH) Library, for extensive research efforts in locating publications, and the staff of the History of Medicine Division, National Library of Medicine, NIH, for additional library research support. We also thank Cristina Cassetti, PhD, and Andrea Scollard, DDS, PhD for translation of Italian language and Portuguese language papers, respectively; Hillery A. Harvey, PhD, for scientific assistance; and Gregory K. Folkers, MS, MPH, for helpful discussion and editorial assistance. John J. McGowan, PhD, and the staff of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Pandemic Influenza Digital Archives project provided substantial assistance in organizing and indexing historical manuscripts.

References

- Cruveilhier L. Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Annales de l'Institut Pasteur* 1919; 33:448–61.
- United States Department of Health and Human Services (HHS). HHS pandemic influenza plan. Washington, DC: US Government Printing Office, 2005. Available at: <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/HHSPandemicInfluenzaPlan.pdf>. Accessed 16 June 2008.
- Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007; 195:1018–28.
- Dauer CC, Serfling RE. Mortality from influenza 1957–1958 and 1959–1960. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83(Suppl):15–28.
- Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968–1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30–43.
- Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310:77–80.
- Palese P, Tumpey TM, Garcia-Sastre A. What can we learn from reconstructing the extinct 1918 pandemic influenza virus? *Immunity* 2006; 24:121–4.
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Science* 1997; 275:1793–6.
- Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:1651–6.
- Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3:499–522.
- Billings JS, Fletcher R, Garrison FH, eds. *Index Medicus. Series II (18 volumes)*. Washington, DC: Government Printing Office, 1903–1920.
- Library of the Surgeon General's Office, United States Army. *Index-catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office, United States Army. Authors and Subjects. Series III (10 volumes)*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1918–1932.
- Vaughan WT. *Influenza: an epidemiological study. Monograph series no. 1. Baltimore, Maryland: American Journal of Hygiene, 1921.*
- Jordan EO. *Epidemic influenza: a survey*. Chicago, Illinois: American Medical Association, 1927.
- Thomson D, Thomson R. *Annals of the Pickett-Thomson Research Laboratory. Volume X. Influenza (Part II). With special reference to the complications and sequellae, bacteriology of influenzal pneumonia, pathology, epidemiological data, prevention and treatment*. London: Baillière, Tindall & Cox, 1934.
- Phillips H, Killingray D, eds. *The Spanish Influenza Pandemic of 1918–19. New Perspectives*. London: Routledge, 2003.
- Byerly CR. *Fever of War: the influenza epidemic in the U. S. Army during World War I*. New York: New York University Press, 2005.
- Frankel LK, Dublin LL. Influenza mortality among wage earners and their families. A preliminary statement of results. *Am J Public Health* 1919; 9:731–42.
- Collins SD. Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928–29 with comparative data for the epidemic of 1918–19. *Public Health Rep* 1931; 46:1909–37.
- Opie EL, Blake FG, Rivers TM. The pathology and bacteriology of pneumonia following influenza. Chapter IV. In: Opie EL, Blake FG, Small JC, Rivers TM, eds. *Epidemic respiratory disease. The pneumonias and other infections of the respiratory tract accompanying influenza and measles*. St. Louis: CV Mosby, 1921:107–281.
- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:15–22.
- Legislative Assembly, New South Wales. Report of the Director-General of Public Health, New South Wales, for the Year 1919, including a report on the influenza epidemic, 1919. Sydney: William Applegate Gullick, 1920.
- Reid AH, Taubenberger JK. The 1918 flu and other influenza pandemics: “over there” and back again. *Lab Invest* 1999; 79:95–101.
- Hers JFP, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet* 1958; 2:1141–3.
- Mulder J, Hers JFP. Influenza. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1972.
- Hers JFP. The histopathology of the respiratory tract in human influenza. Leiden: HE Stenfert, 1955.
- Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158:863–70.
- Klotz O. The pathology of epidemic influenza. In: Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh, eds. *Studies on epidemic influenza comprising clinical and laboratory investigations by Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh*. Pittsburgh: University of Pittsburgh, 1919:207–294.
- Lucke B, Wight T, Kime E. Pathologic anatomy and bacteriology of influenza: epidemic of autumn, 1918. *Arch Intern Med* 1919; 24:154–237.
- MacCallum WG. Pathology of epidemic pneumonia in camps and cantonments in 1918. *Med Rec* 1919; 95:776–84.
- Tobias JW. Anatomía Patológica de la gripe pandémica. *Rev Med Univ Buenos Aires* 1920; 17:109–99.
- Winternitz MC, Wason IM, McNamara FP. The pathology of influenza. New Haven: Yale University Press, 1920.
- MacCallum WG. Pathological anatomy of pneumonia associated with influenza; 23 plates. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1921; 20:149–249.
- Kelly FB. Observations on 6,500 cases of lobar pneumonia at the Cook County Hospital, Chicago. *J Infect Dis* 1926; 38:24–36.
- Reckford FFD. Acute alveolar and interstitial emphysema in influenza bronchopneumonia. *Pennsylvania Med J* 1920; 23:379–87.
- Roos C. Notes on the bacteriology, and on the selective action of B. influenzae Pfeiffer. *J Immunol* 1919; 4:189–201.
- Wynn WH. Chronic influenzal fibrosis of the lungs. *Lancet* 1927; 2:964–7.
- Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large civil hospital. *J Am Med* 1918; 71:1562–5.
- Holm ML, Davison WC. Meningococcus pneumonia. I. The occurrence of post-influenzal pneumonia in which the diplococcus intracellularis meningitidis was isolated. From observations at Camp Coetquidon, A. E. F., France. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1919; 30:324–9.
- Hirsch EF, McKinney M. An epidemic of pneumococcus bronchopneumonia. *J Infect Dis* 1919; 24:594–617.
- Little TR. Discussion on influenza. *Proc R Soc Med (Great Britain)* 1918; 12:36–41.
- Rucker JB, Wenner JJ. Friedländer bacillus, the causative factor in bronchopneumonia following influenza. *Proc Pathol Soc Philadelphia* 1918; 21:41–2.
- Rucker JB, Wenner JJ. Friedländer bacillus the causative factor in bronchopneumonia following influenza. *N Y Med J* 1918; 108:1066–9.
- Abrahams A, Hallows N, French H. A further investigation into influenza-pneumococcal and influenza-streptococcal septicaemia: epidemic influenzal “pneumonia” of highly fatal type and its relation to “purulent bronchitis.” *Lancet* 1919; 1:1–11.

45. Findlay GM. Notes on the bacteriology of influenza epidemic in Lower Egypt. *Lancet* **1919**; 1:1113–14.
46. Fiore G. Contributo allo studio batteriologico dell'epidemia di influenza 1918. *Riv Clin Pediatr (Firenze)* **1919**; 17:281–303.
47. Gibson HG, Bowman FB. The bacteriological flora of the respiratory tract in cases of influenza. In: MRC (Medical Research Council), eds. Special Report Series, No. 36. Studies of influenza in hospitals of the British Armies in France, 1918: part I. (Abbeville Research Team). 2. London: His Majesty's Stationery Office, **1919**:37–46.
48. Medalia LS. Influenza epidemic at Camp MacArthur: etiology, bacteriology, pathology, and specific therapy. *Boston Med Surg J* **1919**; 180:323–30.
49. Moses A. Bacteriologia da grippe. *Bras Med* **1919**; 33:37–9.
50. Spooner LH, Scott JM, Heath EH. A bacteriologic study of the influenza epidemic at Camp Devens, Mass. *J Am Med Assoc* **1919**; 72:155–9.
51. Baker SL. Report on bacteriological work on influenza at the Royal Naval Hospital, Haslar. *J R Nav Med Serv* **1920**; 6:446–53.
52. Bakwin H. Gross pathology of influenzal pneumonia in France. *Am J Med Sci* **1920**; 159:435–42.
53. Schäfer R. Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Mit besonderer Berücksichtigung der mikroskopischen Lungenbefunde [inaugural dissertation]. Bern: Paul Haupt, **1920**.
54. Tunnichiff R. Observations on green producing cocci of influenza. *J Infect Dis* **1920**; 26:405–17.
55. Harkavy J, Selby JH. Influenza pneumonia from a clinical and X-ray study. *Am J Roentgenol* **1920**; 7:109–16, 148–65.
56. Wollstein M. Pfeiffer's bacillus and influenza: a serological study. *J Exp Med* **1919**; 30:555–68.
57. Mark DD. The pathology of 1957 (Asian) influenza. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis* **1959**; 79:440–9.
58. Robertson L, Caley JP, Moore J. Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet* **1958**; 2:233–6.
59. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* **1959**; 38:213–65.
60. Oswald NC, Shooter RA, Curwen MP. Pneumonia complicating Asian influenza. *Br Med J* **1958**; 2:1305–11.
61. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *N Engl J Med* **1959**; 260:509–18.
62. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronchotracheal response in human influenza, type A Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* **1961**; 108:376–88.
63. MacCallum WG. Pathological studies in the recent epidemics of pneumonia. *Trans South Surg Assoc* **1918–1919**; 31:180–92.
64. Leichtenstern O. Mitteilungen über die Influenzaepidemie in Köln. *Dtsch Med Wochenschr* **1890**; 16:212–5, 320–1, 388–9, 485–6, 509–11, 642–3, 665–6, 936–40, 957–8.
65. Maxwell ES, Ward TG, Van Metre TE. The relation of influenza virus and bacteria in the etiology of pneumonia. *J Clin Invest* **1949**; 28:307–18.
66. Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. *Antivir Ther* **2007**; 12:581–91.
67. Shope RE. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology. *J Exp Med* **1931**; 54:373–85.
68. Brightman JJ. Streptococcus infection occurring in ferrets inoculated with human influenza virus. *Yale J Biol Med* **1935**; 8:127–35.
69. Wilson HE, Saslaw S, Doan CA, Woolpert OC, Schwab JL. Reactions of monkeys to experimental mixed influenza and Streptococcus infections. An analysis of the relative roles of humoral and cellular immunity, with the description of an intercurrent nephritic syndrome. *J Exp Med* **1947**; 85:199–215.
70. Glover RE. Spread of infection from the respiratory tract of the ferret. II. Association of influenza A virus and Streptococcus group C. *Br J Exp Pathol* **1941**; 22:98–107.
71. Schwab JL, Blubaugh FC, Woolpert OC. The response of mice to the intranasal inoculation of mixtures of *Streptococcus hemolyticus* and influenza virus. *J Bacteriol* **1941**; 41:59–60.
72. Francis T, Vicente de Torregrosa M. Combined infection of mice with *H. influenzae* and influenza virus by the intranasal route. *J Infect Dis* **1945**; 76:70–7.
73. Harford CG, Smith MR, Wood WB. Sulfonamide chemotherapy of combined infection with influenza virus and bacteria. *J Exp Med* **1946**; 83:505–18.
74. Lee S-E, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Influenza immunization and subsequent diagnoses of group A *Streptococcus*-illnesses among US Army trainees, 2002–2006. *Vaccine* **2008**; 26:3383–6.
75. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* **2006**; 19:571–82.
76. van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JHM, et al. Influenza-induced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase enhances interleukin-10 production and bacterial outgrowth during secondary pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* **2006**; 193:214–22.
77. Navarini AA, Recher M, Lang KS, et al. Increased susceptibility to bacterial superinfection as a consequence of innate antiviral responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2006**; 103:15535–9.
78. McAuley JL, Hornung F, Boyd KL, et al. Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia. *Cell Host Microbe* **2007**; 2:240–9.
79. Didierlaurent A, Goulding J, Patel S, et al. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. *J Exp Med* **2008**; 205:323–329.
80. Stevens J, Blixt O, Glaser L, et al. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol* **2006**; 355:1143–55.
81. Logan WR. A study of the pneumococcus and streptococcus groups in their relation to influenza. *Edinburgh Med J* **1921**; 26:294–312.
82. Bogart DB, Liu C, Ruth WE, Kerby GR, Williams CH. Rapid diagnosis of primary influenza pneumonia. *Chest* **1975**; 68:513–7.
83. Guarner J, Paddock CD, Shieh W-J, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:132–40.
84. Memoli MJ, Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic and seasonal influenza: therapeutic challenges. *Drug Discov Today* **2008**; 13:590–5.
85. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* **2006**; 6:303–12.
86. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* **2008**; 121:258–64.
87. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The next influenza pandemic: can it be predicted? *JAMA* **2007**; 297:2025–27.
88. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus: update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* **2008**; 358:261–73.
89. Salomon R, Franks J, Govorkova EA, et al. The polymerase complex genes contribute to the high virulence of the human H5N1 influenza virus isolate A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med* **2006**; 203:689–97.
90. Reuman PD, Keely S, Schiff GM, James N. Assessment of signs of influenza illness in the ferret model. *J Virol Methods* **1989**; 24:27–34.
91. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* **2004**; 10(12 Suppl): S82–7.
92. Subbarao K, Murphy BR, Fauci AS. Development of effective vaccines against pandemic influenza. *Immunity* **2006**; 24:5–9.
93. Scientific Advisory Group on Pandemic Influenza, Department of Health (United Kingdom). Review of the evidence base underpinning clinical countermeasures and risk from H5N1. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_077276. Accessed 16 June 2008.
94. US Centers for Disease Control and Prevention. Strategic National Stockpile (2008). Available at: <http://www.bt.cdc.gov/stockpile/>. Accessed 16 June 2008.
95. World Health Organization. Pandemic preparedness (2008). Available at: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>. Accessed 16 June 2008.

Κυρίαρχος ρόλος της βακτηριακής πνευμονίας ως αιτία θανάτου στην πανδημία γρίπης: επιπτώσεις στην ετοιμότητα για πανδημία γρίπης

David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger και Anthony S. Fauci

Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων, Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας,
Bethesda, Maryland

(Βλέπε το σχόλιο του McCullers, στις σελίδες XXX-XXX).

Ιστορικό. Παρά τη διαθεσιμότητα δημοσιευμένων στοιχείων για 4 πανδημίες που έχουν εκδηλωθεί τα τελευταία 120 χρόνια, υπάρχουν ελάχιστες σύγχρονες πληροφορίες σχετικά με τις αιτίες θανάτου που σχετίζονται με τις πανδημίες γρίπης.

Μέθοδοι. Εξετάσαμε σχετικές πληροφορίες από την πιο πρόσφατη πανδημία γρίπης που συνέβη κατά την εποχή πριν από τη χρήση αντιβιοτικών, την πανδημία της "ισπανικής γρίπης" του 1918-1919. Εξετάσαμε τομές πνευμονικού ιστού που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια 58 αυτοψιών και εξετάσαμε παθολογικά και βακτηριολογικά δεδομένα από 109 δημοσιευμένες σειρές αυτοψιών που περιέγραφαν 8398 μεμονωμένες αυτοψίες.

Αποτελέσματα. Τα μεταθανάτια δείγματα που εξετάσαμε από άτομα που πέθαναν από γρίπη κατά τη διάρκεια του 1918-1919 παρουσίαζαν ομοιόμορφα σοβαρές αλλαγές ενδεικτικές βακτηριακής πνευμονίας. Τα βακτηριολογικά και ιστοπαθολογικά αποτελέσματα από δημοσιευμένες σειρές αυτοψιών ενέπλεκαν σαφώς και με συνέπεια τη δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία που προκλήθηκε από κοινά βακτήρια της ανώτερης αναπνευστικής οδού στους περισσότερους θανάτους από γρίπη.

Συμπεράσματα. Η πλειονότητα των θανάτων στην πανδημία γρίπης του 1918-1919 ήταν πιθανότατα άμεσα αποτέλεσμα δευτερογενούς βακτηριακής πνευμονίας που προκλήθηκε από κοινά βακτήρια του ανώτερου αναπνευστικού. Λιγότερο σημαντικά δεδομένα από τις επακόλουθες πανδημίες του 1957 και του 1968 συνάδουν με αυτά τα ευρήματα. Εάν η σοβαρή πανδημία γρίπης αποτελεί σε μεγάλο βαθμό πρόβλημα συμπαθογένειας ιού-βακτηρίου, ο σχεδιασμός της πανδημίας πρέπει να προχωρήσει πέρα από την αντιμετώπιση της ιικής αιτίας και μόνο (π.χ. εμβόλια κατά της γρίπης και αντιϊικά φάρμακα). Η πρόληψη, η διάγνωση, η προφύλαξη και η θεραπεία της δευτερογενούς βακτηριακής πνευμονίας, καθώς και η αποθήκευση αντιβιοτικών και βακτηριακών εμβολίων, θα πρέπει επίσης να αποτελούν υψηλές προτεραιότητες για τον σχεδιασμό πανδημίας.

"Εάν η γρίπη καταδικάζει, οι δευτερογενείς λοιμώξεις εκτελούν" [1, σ. 448].

--Louis Cruveilhier, 1919

Οι στρατηγικές ετοιμότητας για πανδημία γρίπης στις Ηνωμένες Πολιτείες [2] υποθέτουν 3 επίπεδα δυνητικής σοβαρότητας που αντιστοιχούν στις πανδημίες του 20ου αιώνα, H1N1 "ισπανική γρίπη" (1918-1919), H2N2 "ασιατική γρίπη" (1957-1958) και H3N2 "γρίπη του Χονγκ Κονγκ" (1968-1969), οι οποίες ήταν υπεύθυνες για περίπου 675.000 [3], 86.000 [4] και 56.300 [5] επιπλέον θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες, αντίστοιχα. Η προεκβολή από τα δεδομένα της πανδημίας του 1918-1919 στο σημερινό πληθυσμιακό και ηλικιακό προφίλ οδήγησε τους κυβερνητικούς αξιωματούχους των Ηνωμένων Πολιτειών να προγραμματίσουν περισσότερους από 1,9 εκατομμύρια επιπλέον θανάτους κατά τη διάρκεια μιας σοβαρής πανδημίας [2]. Ένα σημαντικό ερώτημα που σχετίζεται με την πανδημική προετοιμασία παραμένει αναπάντητο: τι σκότωσε τους ανθρώπους κατά τη διάρκεια της πανδημίας 1918-1919 και των επακόλουθων πανδημιών γρίπης; Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε δείγματα ανακομμένων ιστών που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια αυτοψίας από 58 θύματα γρίπης το 1918 -1919 και εξετάσαμε επι-δημιολογικά, παθολογικά και μικροβιολογικά δεδομένα από δημοσιευμένες εκθέσεις για 8398 μεταθανάτιες εξετάσεις που σχετίζονται με το ερώτημα αυτό. Εξετάσαμε επίσης τις σχετικές πληροφορίες, που συσσωρεύτηκαν επί 9 δεκαετίες, σχετικά με την κυκλοφορία των απογόνων του ιού του 1918. Με την πρόσφατη ανακατασκευή του πανδημικού ιού της γρίπης του 1918, οι ερευνητές άρχισαν να εξετάζουν γιατί ήταν τόσο εξαιρετικά θανατηφόρος [6, 7]. Με βάση τα σύγχρονα και σύγχρονα στοιχεία, καταλήγουμε εδώ στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης Α σε συνδυασμό με βακτηριακή λοίμωξη οδήγησε στους περισσότερους θανάτους κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918 -1919.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Εξέταση δειγμάτων ιστών από θανάτους από γρίπη του 1918 -1919. Επανεξετάσαμε αντικειμενοφόρους πλάκες με αιματοξυλίνη και ηωσίνη που είχαν επανακοπεί από τεμάχια πνευμονικού ιστού που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια αυτοψίας από 58 θανάτους από γρίπη το 1918-1919. Τα υλικά αυτά, που στάλθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας από διάφορες στρατιωτικές βάσεις των Ηνωμένων Πολιτειών στο Εθνικό Αποθετήριο Ιστών του Ινστιτούτου Παθολογίας των Ενόπλων Δυνάμεων [8 -10], αντιπροσωπεύουν όλα τα γνωστά περιστατικά γρίπης από τη συλλογή αυτή για τα οποία υπάρχει διαθέσιμος πνευμονικός ιστός.

Αρχεία παθολογικής και βακτηριολογικής έρευνας από την πανδημία γρίπης 1918 - 1919. Εξετάσαμε τη βιβλιογραφία του τέλους του 19ου και των αρχών του 20ού αιώνα σχετικά με την αδρή και μικροσκοπική παθολογία και βακτηριολογία της γρίπης, συμπεριλαμβανομένων στοιχείων από σειρές αυτοψιών του 1918 -1919 με μεταθανάτιες καλλιέργειες πνευμονικού ιστού, δείγματα αίματος (συνήθως αίμα καρδιάς), πλευριτικού υγρού και δείγματα από άλλα διαμερίσματα. Σε μια προσπάθεια να αποκτήσουμε όλες τις δημοσιεύσεις που ενδεχομένως αναφέρουν την παθολογία ή/και τη βακτηριολογία της γρίπης το 1918-1919, αναζητήσαμε τις σημαντικότερες βιβλιογραφικές πηγές [π.χ. 11-17] για εργασίες σε όλες τις γλώσσες και πίνακες περιεχομένων των σημαντικότερων περιοδικών στα αγγλικά, γερμανικά και γαλλικά- επιπλέον, αναζητήσαμε όλες τις εργασίες που εντοπίσαμε για πρόσθετες αναφορές. Από περισσότερες από 2000 τέτοιες δημοσιεύσεις, εξετάσαμε προσεκτικά τις 1539 αναφορές που περιείχαν ανθρώπινα παθολογοανατομικά ή/και βακτηριολογικά ευρήματα (ο πλήρης βιβλιογραφικός κατάλογος είναι διαθέσιμος στη διεύθυνση:

[http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography\).htm](http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography).htm)),

109 από τις οποίες παρείχαν χρήσιμες βακτηριολογικές πληροφορίες που προέρχονταν από 173 σειρές αυτοψιών. Αυτές οι σειρές ανέφεραν 8398 ατομικές αυτοψίες που πραγματοποιήθηκαν σε 15 χώρες, οι οποίες μπορούν να χαρακτηριστούν ως εξής: 96 μεταθανάτιες σειρές καλλιέργειας πνευμονικού ιστού, 42 σειρές καλλιέργειας αίματος και 35 σειρές καλλιέργειας πλευριτικού υγρού. Όταν δημοσιεύθηκαν ως μέρη μιας σειράς αυτοψιών, συμπεριλάβαμε στις αναλύσεις μας τις αντιθανάτιες καλλιέργειες δειγμάτων αίματος και πλευριτικού υγρού, οι οποίες ελήφθησαν κυρίως κατά τα τελικά στάδια της νόσου. Εκ των προτέρων, διαστρωματώσαμε τα δεδομένα ανά στρατιωτικό και πολιτικό πληθυσμό (βλ. Συζήτηση) και ανά ποιότητα των αποτελεσμάτων καλλιέργειας πνευμονικών ιστών, θεωρώντας ως "υψηλότερης ποιότητας" τις 68 σειρές αυτοψιών με αποτελέσματα καλλιέργειας πνευμονικών ιστών που ανέφεραν, για όλες τις αυτοψίες, τόσο την ύπαρξη και την απουσία αρνητικών αποτελεσμάτων καλλιέργειας όσο και τα βακτηριακά συστατικά των μικτών αποτελεσμάτων καλλιέργειας.

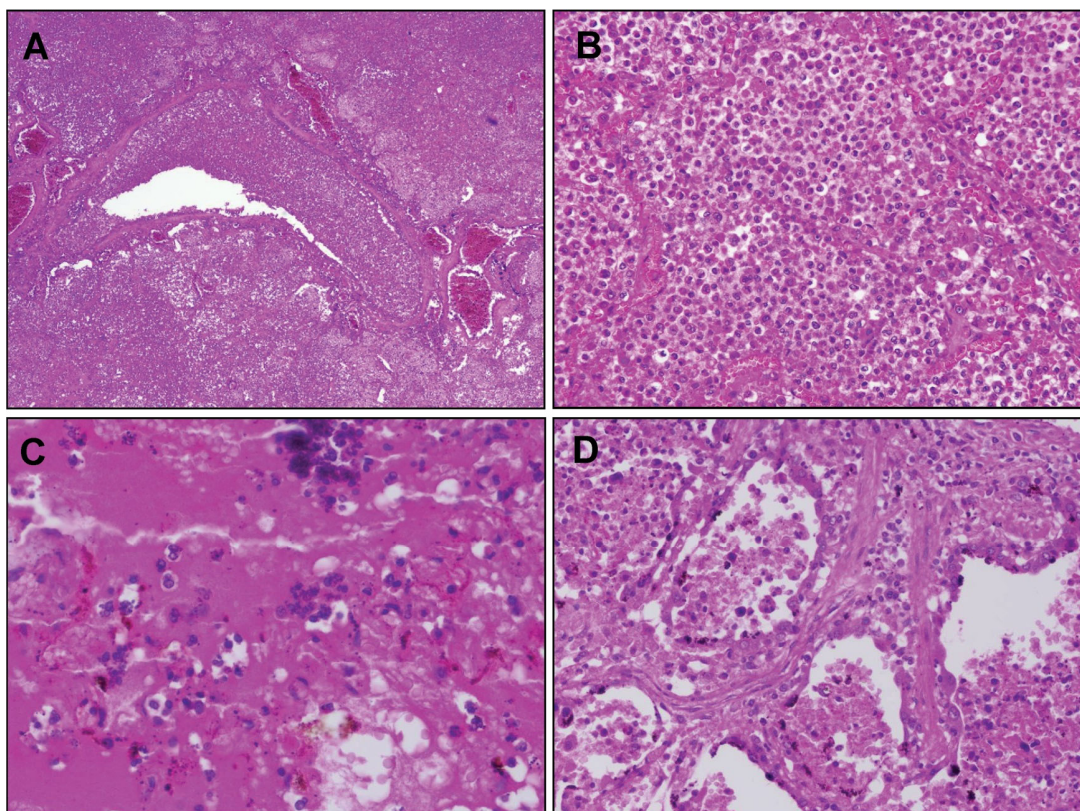
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ιστορικό επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τα ποσοστά θνησιμότητας από γρίπη το 1918 -1919. Αν και τα πιστοποιητικά θανάτου που αναφέρουν καρδιακές και άλλες χρόνιες αιτίες θανάτου αυξήθηκαν σε αριθμό κατά τη διάρκεια της πανδημίας του 1918 -1919 [18], για όλες τις ηλικιακές ομάδες ο θάνατος σχετιζόταν κυρίως με την πνευμονία και τις πνευμονικές επιπλοκές που σχετιζόνταν [13, 14, 18 -20]. Η πανδημία προκάλεσε μια καμπύλη θνησιμότητας ανά ηλικία σε σχήμα "W", η οποία παρουσίασε κορυφές στη βρεφική ηλικία, μεταξύ περίπου 20 - 40 ετών και σε ηλικιωμένα άτομα [3, 21]. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες κάτω των ~65 ετών, το ποσοστό θνησιμότητας από τη γρίπη ήταν αυξημένο πέρα από αυτό που θα αναμενόταν με βάση τα δεδομένα από την προηγούμενη πανδημία της "ρωσικής γρίπης" (1889 -1893) [3, 22, 23]. Το αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας στις 3 ηλικιακές ομάδες υψηλού κινδύνου οφειλόταν κατά κύριο λόγο στην αυξημένη συχνότητα της βρογχοπνευμονίας και όχι στην αυξημένη επίπτωση της γρίπης ή σε αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας των περιπτώσεων βρογχοπνευμονίας [19]. Επειδή λίγες εκθέσεις αυτοψίας και, εξ όσων γνωρίζουμε, καμία σειρά αυτοψιών δεν ασχολήθηκε με άλλες παθήσεις εκτός από τις κυρίως πνευμονικές επιπλοκές, οι μη πνευμονικές αιτίες θανάτου δεν εξετάζονται εδώ.

Ιστολογική εξέταση πνευμονικού ιστού από θύματα του 1918. Η εξέταση τμημάτων πνευμονικού ιστού από το υλικό των περιστατικών γρίπης 1918-1919 αποκάλυψε, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, αδιάσειστα ιστολογικά στοιχεία σοβαρής οξείας βακτηριακής πνευμονίας, είτε ως κυρίαρχη παθολογία είτε σε συνδυασμό με υποκείμενα παθολογικά χαρακτηριστικά που σήμερα πιστεύεται ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης [10, 24] (εικόνα 1). Τα τελευταία περιλαμβάνουν νέκρωση και απολέπιση του αναπνευστικού επιθηλίου του τραχειοβρογχικού και βρογχιολικού δέντρου, διαστολή των κυψελιδικών πόρων, υαλώδεις μεμβράνες και ενδείξεις

βρογχικής και/ή βρογχο- χολικής επιθηλιακής αποκατάστασης [25, 26]. Η πλειονότητα των περιπτώσεων που εξετάστηκαν παρουσίασαν ασύγχρονες ιστοπαθολογικές αλλαγές, στις οποίες παρατηρήθηκαν σε εστιακές περιοχές τα διάφορα στάδια εξέλιξης της λοιμώδους διαδικασίας, από τις πρώιμες βρογχιολικές αλλαγές έως τη σοβαρή βακτηριακή παρεγχυματική καταστροφή. Το ιστολογικό φάσμα που παρατηρήθηκε στα περιστατικά ανταποκρινόταν στη χαρακτηριστική παθολογία της βακτηριακής πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της βρογχοπνευμονίας [10,24-33]: βρογχοπνευμονική εικόνα, οίδημα και υπεζωκοτική συλλογή σε στρεπτοκοκκική και μερικές φορές σε πνευμονιοκοκκική πνευμονία- και σε σταφυλοκοκκική πνευμονία, πολλαπλά μικρά αποστήματα με έντονη ουδετεροφιλική διήθηση στους αεραγωγούς και τις κυψελίδες [27]. Στις τομές παρατηρήθηκαν συχνά βακτήρια, συχνά σε μαζικούς αριθμούς.

Δημοσιευμένα παθολογοανατομικά ή/και βακτηριολογικά ευρήματα από την πανδημία γρίπης του 1918 - 1919. Αν και η αιτία της γρίπης αμφισβητήθηκε το 1918, υπήρξε σχεδόν καθολική συμφωνία μεταξύ των ειδικών [π.χ. 20, 27-33] ότι οι θάνατοι δεν ήταν σχεδόν ποτέ προκαλούνταν από τον ίδιο τον άγνωστο αιτιολογικό παράγοντα, αλλά προέρχονταν κατά κύριο λόγο από σοβαρή δευτερογενή πνευμονία που προκαλούνταν από γνωστά βακτηριακά "πνευμονοπαθογόνα" που αποίκισαν την ανώτερη αναπνευστική οδό (κυρίως πνευμονιόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι). Χωρίς αυτή τη δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία, οι ειδικοί πίστευαν γενικά ότι οι περισσότεροι ασθενείς θα είχαν αναρρώσει [20]. Όσον αφορά τον τύπο, το πρότυπο και το ποσοστό θνησιμότητας των περιπτώσεων, η βακτηριακή πνευμονία που σχετίζεται με τη γρίπη ήταν τυπική της πνευμονίας που ενδημούσε σε περιόδους κατά τις οποίες η γρίπη δεν ήταν διαδεδομένη [25, 28, 33, 34]. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, στις περιπτώσεις για τις οποίες ένα μόνο παθογόνο του πνεύμονα ανακτήθηκε από την καλλιέργεια, ο ανατομικός-παθολογικός τύπος της πνευμονίας αντιστοιχούσε συνήθως σε αυτό που αναμενόταν. Τα βακτήρια παρατηρήθηκαν συνήθως σε περιπτώσεις πνευμονίας που προκλήθηκαν από καθένα από αυτά τα παθογόνα. Τέτοια ευρήματα αντανακλούν τη χαρακτηριστική παθολογία της βακτηριακής πνευμονίας [10, 25, 27].



Σχήμα 1. Παραδείγματα τομών πνευμόνων με αιματοξυλίνη και ηωσίνη από 4 θύματα της πανδημίας γρίπης του 1918-1919 (βλέπε κείμενο). Α, Τυπική εικόνα σοβαρής, εκτεταμένης βακτηριακής βρογχοπνευμονίας με διατοιχωματική διήθηση ουδετερόφιλων σε ένα βρογχιόλιο και με ουδετερόφιλα που γεμίζουν τους αεροθαλάμους των γύρω κυψελίδων (αρχική μεγέθυνση, 40X). Β, Μαζική διήθηση ουδετερόφιλων στους αεροθαλάμους των κυψελίδων που σχετίζεται με βακτηριακή βρογχοπνευμονία όπως στο Α (αρχική μεγέθυνση, 200X). Γ, Βρογχοπνευμονία με ενδοκυψελιδικό οίδημα και αιμορραγία. Πολλά βακτήρια είναι ορατά τόσο στο υγρό του οιδήματος όσο και στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων (αρχική μεγέθυνση, 400X). Δ, Βρογχοπνευμονία με ενδείξεις πνευμονικής αποκατάστασης. Το κυψελιδικό επιθήλιο είναι υπερπλαστικό- μεταξύ των κυψελίδων παρατηρείται διάμεση ίνωση (αρχική μεγέθυνση, 200X).

Οι εκπληκτικές πτυχές των θανάτων από πνευμονία σχετιζόμενη με τη γρίπη του 1918 -1919 περιελάμβαναν τα ακόλουθα: (1) η υψηλή συχνότητα δευτεροπαθούς πνευμονίας που σχετίζεται με τυπικά βακτηριακά πνευμονοπαθογόνα - (2) η συχνότητα πνευμονίας που προκαλείται τόσο από μικτά πνευμονοπαθογόνα (ιδίως πνευμονιόκοκκους και στρεπτόκοκκους) όσο και από άλλα μικτά βακτήρια του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, (3) την επιθετικότητα της βακτηριακής εισβολής στον πνεύμονα, που συχνά οδηγεί σε "πρωτοφανή" [30] αριθμό βακτηρίων και πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων, καθώς και σε εκτεταμένη νέκρωση, αγγειίτιδα και αιμορραγία [20, 32, 33]- και (4) την επικράτηση της βρογχοπνευμονίας και της λοβιακής πνευμονίας, σε αντίθεση με τη λοβιακή πνευμονία, που συνάδει με διάχυτη προδιαθεσική βλάβη των βρογχοφόρων [27-33].

Σύγχρονες απόψεις για τη φυσική ιστορία της σοβαρής γρίπης κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης του 1918 -1919. Με την εξέταση του υλικού αυτοψίας γρίπης από μια σειρά ασθενών σε διαφορετικά στάδια της νόσου, οι παθολόγοι το 1918-1919 προσδιόρισαν την πρωτογενή βλάβη στην πρώιμη σοβαρή πνευμονία που σχετίζεται με τη γρίπη ως αποσαθρωτική τραχειοβρογχίτιδα και βρογχιολίτιδα που επεκτείνεται διάχυτα σε όλο ή μεγάλο μέρος του πνευμονικού δέντρου έως τους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες, και σχετίζεται με αποκόλληση των βρογχιολικών επιθηλιακών κυττάρων στη βασική στιβάδα, σχηματισμό υαλίνης μεμβράνης στους κυψελιδικούς πόρους και τις κυψελίδες και διαστολή των πόρων [20, 24, 27, 29 - 33].

Η πρωτοπαθής "πανβρογχίτιδα" [35] θεωρήθηκε ότι αντανάκλα την ταχέως εξαπλούμενη επιθηλιακή κυτταρολυτική λοίμωξη ολόκληρου του βρογχικού δέντρου [32, 35, 36]- αυτό θεωρήθηκε ότι οδήγησε στη δευτερογενή εξάπλωση τεράστιου αριθμού βακτηρίων κατά μήκος του απογυμνωμένου βρογχικού επιθηλίου σε κάθε τμήμα του βρογχικού δέντρου, μετά την οποία οι εστιακές βρογχιολικές λοιμώξεις διείσδυσαν στο πνευμονικό παρέγχυμα. Σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρήθηκαν δευτερογενής βακτηριακή διείσδυση και ζώνες αγγειίτιδας, θρόμβωσης των τριχοειδών και νέκρωσης γύρω από τις περιοχές βρογχιολικών βλαβών. Όπως ίσχυε και για τις 58 περιπτώσεις αυτοψίας που εξετάσαμε (βλ. παραπάνω), οι δημοσιευμένες αυτοψίες για τα θύματα της πανδημίας του 1918-1919 έδειξαν γενικά ιστοπαθολογική ασυμφωνία [20]. Η επιδιόρθωση, η οποία αντιπροσωπεύεται από πρώιμη επιθηλιακή αναγέννηση, τριχοειδή αποκατάσταση και περιστασιακά από ίνωση, παρατηρήθηκε συνήθως σε τομές ιστών ακόμη και από τις πιο θανατηφόρες περιπτώσεις με φουλμινικό θάνατο [20, 27, 32]. Μεταξύ του 70% των ατόμων που επέζησαν από μια τόσο σοβαρή πνευμονία, η σοβαρή χρόνια πνευμονική βλάβη ήταν προφανώς ασυνήθιστη [37, 38].

Table 1. Bacterial culture results in autopsy series involving 96 postmortem cultures of lung tissue from victims of the 1918 –1919 influenza pandemic.

Type of autopsy series	No. of results	No. (%) of cultures from which organism was recovered, by organism							
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Diplococcus intracellulare meningitidis</i>	Mixed pneumopathogens	<i>Bacillus influenzae</i>	Other bacteria	No growth
All military (n = 60)	3515	855 (24.3)	615 (17.5)	263 (7.5)	40 (1.1)	707 (20.1)	387 (11.0)	484 (13.8)	164 (4.7)
All civilian (n = 36)	1751	380 (21.7)	281 (16.0)	164 (9.4)	1 (<0.1)	398 (22.7)	132 (7.5)	339 (19.4)	56 (3.2)
All military and civilian (n = 96)	5266	1235 (23.5)	896 (17.0)	427 (8.1)	41 (0.8)	1105 (21.0)	519 (9.9)	823 (15.6)	220 (4.2)
All higher- quality military and civilian ^a (n = 68)	3074	712 (23.2)	553 (18.0)	238 (7.7)	21 (0.7)	828 (26.9)	144 (4.7)	353 (11.5)	225 (7.3)
Predominance of pneumopathogens not confirmed (n = 14)	1115	209 (18.7)	132 (11.8)	52 (4.7)	0 (0.0)	24 (2.2)	210 (18.8)	402 (36.1)	86 (7.7)

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Τα βακτήρια παρατίθενται με τις κοινές ονομασίες τους το 1918. Ο *Streptococcus pneumoniae* καλλιεργήθηκε και (μερικές φορές) τυποποιήθηκε με αντιορούς σε τύπους I, II, IIa, III και IV- ο τύπος IV θεωρήθηκε γενικά ότι περιείχε έναν αριθμό "μη τυποποιήσιμων τύπων". Ο *Streptococcus hemolyticus* αντιστοιχεί πιθανώς στον *Streptococcus pyogenes* στις περισσότερες περιπτώσεις- οι περισσότεροι παρατηρητές διέκριναν τον *Staphylococcus aureus* από τον *Staphylococcus albus*, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις οι παρατηρητές σημείωναν μόνο "Staphylo- coccus", τον οποίο κατηγοριοποιήσαμε ως "aureus" εάν το πλαίσιο υποδήλωνε έναν παθογόνο οργανισμό. Το *Diplococcus intracellulare meningitidis* αντιστοιχεί στο *Neisseria meningitidis*. Ο *Bacillus influenzae* αντιστοιχεί στον *Haemophilus influenzae*. Ανατρέξτε στην ενότητα Αποτελέσματα για λεπτομέρειες σχετικά με τις κατηγορίες "μικτά πνευμονοπαθογόνα" και "άλλα βακτήρια". Πολλοί "άλλοι" οργανισμοί ήταν αναμφίβολα μη τυποποιημένοι πνευμονιόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι. Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν το μεγαλύτερο ποσοστό.

α Ως σειρά υψηλότερης ποιότητας ορίστηκε η σειρά στην οποία τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών πνευμονικών ιστών ανέφεραν, για όλες τις αυτοψίες, τόσο την παρουσία και την απουσία αρνητικών αποτελεσμάτων καλλιιεργειών όσο και τα βακτηριακά συστατικά των αποτελεσμάτων των μικτών καλλιιεργειών.

Βακτηριολογικές μελέτες σε σειρές αυτοψιών κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης 1918 - 1919. Τα αρνητικά αποτελέσματα πνευμονικών καλλιιεργειών ήταν ασυνήθιστα στις 96 ταυτοποιημένες στρατιωτικές και πολιτικές αυτοψίες που εξέτασαν 5266 άτομα (4,2% των αποτελεσμάτων συνολικά).

(πίνακας 1, πλήρης βιβλιογραφικός κατάλογος διαθέσιμος στη διεύθυνση <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>).

Στις 68 σειρές αυτοψιών υψηλότερης ποιότητας, στις οποίες μπορούσε να αποκλειστεί η πιθανότητα μη αναφερόμενων αρνητικών καλλιιεργειών, το 92,7% των καλλιιεργειών πνευμόνων αυτοψίας ήταν θετικές για το βακτήριο ?:1 (πίνακας 1). Από αυτές τις 96 σειρές, 82 ανέφεραν πνευμονοπαθογόνα στο ?:50% των πνευμόνων που εξετάστηκαν, είτε μόνα τους είτε σε μικτά αποτελέσματα καλλιιεργειών που περιλάμβαναν άλλα βακτήρια (πίνακας 1). Έχουν επίσης καταγραφεί κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής πνευμονίας που επιπλέκεται από τη γρίπη [39]. Παρά τα υψηλότερα στρατιωτικά ποσοστά θνησιμότητας, οι διαφορές στη συχνότητα με την οποία απομονώθηκαν συγκεκριμένα βακτήρια από καλλιιεργειες πνευμονικών ιστών (πίνακας 1) και από καλλιιεργειες αίματος και πλευριτικών υγρών ή υγρών εμφυσήματος (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται) ήταν ελάχιστες. Πολλές από τις σειρές ήταν μεθοδολογικά αυστηρές: σε μια μελέτη περίπου 9000 ατόμων που παρακολουθήθηκαν από την κλινική εμφάνιση της γρίπης έως την επίλυση ή τη νεκροψία [40], οι ερευνητές έλαβαν, με αποστειρωμένη τεχνική, καλλιιεργειες είτε πνευμονιόκοκκων είτε στρεπτόκοκκων από 164 από τα 167 δείγματα πνευμονικού ιστού. Υπήρχαν 89 καθαρές καλλιιεργειες πνευμονιόκοκκων, 19 καλλιιεργειες από τις οποίες ανακτήθηκαν μόνο στρεπτόκοκκοι, 34 που απέδωσαν μείγματα πνευμονιόκοκκων και/ή στρεπτόκοκκων, 22 που απέδωσαν μείγμα πνευμονιόκοκκων, στρεπτόκοκκων και άλλων οργανισμών (κυρίως πνευμονιόκοκκων και μη αιμολυτικών στρεπτόκοκκων) και 3 που απέδωσαν μόνο μη αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους. Δεν υπήρχαν αρνητικά αποτελέσματα καλλιιεργειας πνεύμονα.

Στις 14 από τις 96 σειρές αυτοψιών που δεν ανέφεραν την υπεροχή των πνευμονοπαθογόνων του πνεύμονα [29, 36, 41-53], τα πνευμονοπαθογόνα αντιπροσώπευαν συνολικά το 37,4% των θανάτων από πνευμονία. Οι υπόλοιποι θάνατοι σχετίζονταν συλλογικά είτε με καλλιιεργεια μη πνευμονοπαθογόνων "άλλων βακτηρίων", όπως μη αιμολυτικοί και viridans στρεπτόκοκκοι, "πράσινοι παραγωγικοί στρεπτόκοκκοι" [54], που πιθανώς αντιστοιχούν σε μεγάλο βαθμό σε α-αιμολυτικούς στρεπτόκοκκους, μη χαρακτηρισμένους διπλοστρεπτόκοκκους, *Micrococcus (Moraxella) catarrhalis*, *Bacillus (Escherichia) coli*, είδη *Klebsiella* και σύνθετα μικτά βακτήρια (36. 1% των καλλιιεργειών). Οι καλλιιεργειες έδωσαν επίσης *Bacillus influenzae* (18,8%) και καμία βακτηριακή ανάπτυξη (7,7%). Τα ευρήματα αυτά αντικατοπτρίζουν ποσοστά απομόνωσης βακτηρίων παρόμοια με εκείνα των σειρών που ανέφεραν την επικράτηση πνευμονοπαθογόνων (ανωτέρω και πίνακας 1), αλλά με υψηλότερα ποσοστά απομόνωσης για "άλλα βακτήρια" που αντισταθμίζουν τα χαμηλότερα ποσοστά απομόνωσης για πνευμονιόκοκκους, στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αντιοροί τυποποίησης του πνευμονιόκοκκου δεν ήταν διαθέσιμοι σε 11 από αυτές τις 14 μελέτες και ότι πολλά από τα καλλιιεργημένα "άλλα" βακτήρια αναφέρθηκαν ως "θετικοί κατά Gram διπλόκοκκοι", "στρεπτόκοκκοι" ή "διπλοστρεπτόκοκκοι" (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται), γεγονός που συνάδει με την πιθανότητα ότι σε αυτή την πρώιμη εποχή της βακτηριακής τυποποίησης, ορισμένοι από τους μη αναγνωρισμένους οργανισμούς στην καλλιιεργεια μπορεί να ήταν πνευμονοπαθογόνα.

Ο επικρατέστερος συν-μολυσματικός μικροοργανισμός σε καλλιιεργειες πνευμονικών ιστών που περιείχαν ?:1 πνευμονοπαθογόνα ήταν ο *Bacillus influenzae* (που αντιστοιχεί σε μεγάλο βαθμό στο σύγχρονο *Hemophilus influenzae*), ένας οργανισμός της ανώτερης αναπνευστικής οδού που δεν συναντάται συνήθως σε καθαρή καλλιιεργεια δειγμάτων από οποιοδήποτε ανατομικό διαμέρισμα [20, 36, 55]. Ο *Bacillus influenzae* έτεινε να εμφανίζεται νωρίς στη συμπτωματική γρίπη σε συνδυασμό με διάχυτη βρογχίτιδα και/ή βρογχιολίτιδα, μερικές φορές διεισδύοντας στον υποβλεννογόνο βρογχιόλιο [35] - προκαλούσε ορομετατροπή [56] - και στη συνέχεια τυπικά αντικαταστάθηκε από άλλους δευτερογενείς οργανισμούς.

Table 2. Bacterial culture results in autopsy series involving culture of blood and pleural fluid or empyema fluid from victims of the 1918–1919 influenza epidemic.

Type of autopsy series	No. of results	No. (%) of cultures from which organism was recovered, by organism							
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Diplococcus intracellulare meningitidis</i>	Mixed pneumopathogens	<i>Bacillus influenzae</i>	Other bacteria	No growth
Blood culture (n = 42)									
All military and civilian	1887	509 (27.0)	377 (20.0)	68 (3.6)	5 (0.3)	28 (1.5)	61 (3.2)	278 (14.7)	561 (29.7)
Pleural fluid or empyema fluid culture (n = 35)									
All military and civilian	1245	263 (21.1)	539 (43.3)	59 (4.7)	0 (0.0)	74 (5.9)	21 (1.7)	45 (3.6)	244 (19.6)

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Τα βακτήρια παρατίθενται με τις κοινές ονομασίες τους το 1918. Ο *Streptococcus pneumoniae* καλλιεργήθηκε και (μερικές φορές) τυποποιήθηκε με αντιορούς σε τύπους I, II, IIa, III και IV- ο τύπος IV θεωρήθηκε γενικά ότι περιείχε έναν αριθμό "μη τυποποιήσιμων τύπων". Ο *Streptococcus hemolyticus* αντιστοιχεί πιθανώς στον *Streptococcus pyogenes* στις περισσότερες περιπτώσεις- οι περισσότεροι παρατηρητές διέκριναν τον *Staphylococcus aureus* από τον *Staphylococcus albus*, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις οι παρατηρητές σημείωναν μόνο "Staphylo- coccus", τον οποίο κατηγοριοποιήσαμε ως "aureus" εάν το πλαίσιο υποδήλωνε έναν παθογόνο οργανισμό. Το *Diplococcus intracellulare meningitidis* αντιστοιχεί στο *Neisseria meningitidis*. Ο *Bacillus influenzae* αντιστοιχεί στον *Haemophilus influenzae*. Ανατρέξτε στην ενότητα Αποτελέσματα για λεπτομέρειες σχετικά με τις κατηγορίες "μικτά πνευμονοπαθογόνα" και "άλλα βακτήρια". Πολλοί "άλλοι" οργανισμοί ήταν αναμφίβολα μη τυποποιημένοι πνευμονιόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι. Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν το μεγαλύτερο ποσοστό.

Οι καλλιέργειες δειγμάτων αίματος σε 30 στρατιωτικές και 12 πολιτικές σειρές, οι οποίες εξέτασαν συνολικά 1887 άτομα (πίνακας 2), είχαν θετικά αποτελέσματα στο 70,3% των περιπτώσεων και συνήθως περιείχαν είτε πνευμονιόκοκκους είτε στρεπτόκοκκους σε καθαρή καλλιέργεια. Οι καλλιέργειες πλευριτικού υγρού ή υγρού εμφυσήματος, που αναφέρθηκαν σε 23 στρατιωτικές και 12 πολιτικές σειρές που εξέτασαν συνολικά 1245 άτομα (πίνακας 2), αποκάλυψαν είτε στρεπτόκοκκους είτε πνευμονιόκοκκους ως τον πιο συχνά ανακτηθέντα οργανισμό σε όλες τις σειρές εκτός από 7: σε 4 σειρές επικράτησαν μικτά πνευμονοπαθογόνα και σε 3 σειρές επικράτησε ο *Staphylococcus aureus*. Τα περισσότερα άτομα με θετικά αποτελέσματα καλλιέργειας στη σειρά αίματος και πλευριτικού ή εμφυσηματικού υγρού είχαν επίσης 1:1 πνευμονοπαθογόνο που καλλιεργήθηκε σε δείγματα από τους πνεύμονες (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Από τις απομονώσεις πνευμονιόκοκκου του 2007, 874 (43,5 %) προσδιορίστηκαν ως ορότυποι με συγκόλληση. Ο τύπος I απομονώθηκε από 124 (14,2%) από τα 874 άτομα, ο τύπος II από 163 (18,6%), ο τύπος IIa από 26 (3,0%), ο τύπος III από 184 (21,1%) και ο τύπος IV, μια κατηγορία που περιείχε ποικίλους και, τότε, μη τυποποιήσιμους οργανισμούς, από 377 (43,1%).

Παθολογικές και βακτηριολογικές πληροφορίες που ελήφθησαν από μεταγενέστερα κρούσματα πανδημίας και εποχικής γρίπης. Οι ιοί που προκάλεσαν τις πανδημίες του 1957 και του 1968 ήταν απόγονοι του ιού του 1918 στον οποίο είχαν αποκτηθεί 3 (ο ιός του 1957) ή 2 (ο ιός του 1968) νέα τμήματα γονιδίων των πτηνών με επανασύνθεση [21]. Αν και η χαμηλότερη παθογένεια είχε ως αποτέλεσμα πολύ λιγότερους θανάτους, άρα και λιγότερες νεκροψίες, οι περισσότεροι θάνατοι του 1957-1958 οφείλονταν σε δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία, όπως και το 1918. Ο *Staphylococcus aureus*, σχετικά δευτερεύουσα αιτία των θανάτων του 1918, ήταν κυρίαρχος στα αποτελέσματα των καλλιεργειών του 1957-1958 [21, 57- 61] και οι αρνητικές καλλιέργειες πνευμονικών ιστών ήταν πιο συχνές, πιθανώς ως αποτέλεσμα της ευρείας χορήγησης αντιβιοτικών [57, 58, 61]. Τα λίγα σχετικά δεδομένα από την πανδημία του 1968-1969 (βλ. παρακάτω) συμφωνούν με τις πληροφορίες από τις προηγούμενες πανδημίες του 20ού αιώνα.

Μελέτες τραχειοβρογχικής βιοψίας σε ανθρώπους που πραγματοποιήθηκαν από την επιδημία του 1957-1958 χαρακτήρισαν τη φυσική ιστορία της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης ως χαρακτηριζόμενη από ταχεία (εντός 24 ωρών) ανάπτυξη βρογχικής επιθηλιακής νέκρωσης, διατήρηση της βασικής στιβάδας, περιορισμένη φλεγμονώδη αντίδραση και ενδείξεις άμεσης αποκατάστασης [62], σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις των παθολόγων το 1918-1919.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην πιο πρόσφατη πανδημία γρίπης που δεν περιελάμβανε τη χρήση αντιβιοτικών για την καταστολή των βακτηρίων (η πανδημία 1918 -1919), τα ιστολογικά και βακτηριολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η συντριπτική πλειονότητα των θανάτων από γρίπη προήλθε από δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία. Τα αδιάσειστα στοιχεία για το συμπέρασμα αυτό περιλαμβάνουν την εξέταση 58 ανακομμένων και επαναδιατυπωμένων δειγμάτων αυτοψίας που έδειξαν αλλαγές που συμφωνούν πλήρως με τις κλασικές περιγραφές εκτεταμένης βακτηριακής πνευμονίας [25], τα αποτελέσματα καλλιέργειών από πολυάριθμες διεθνείς σειρές αυτοψιών και τα συνεπή επιδημιολογικά και κλινικά ευρήματα (πίνακας 3).

Μεταξύ του 1890 και του 1950, οι περισσότεροι παρατηρητές πίστευαν ότι η θανατηφόρος γρίπη ήταν μια πολυμικροβιακή λοίμωξη στην οποία ένας υποκινητικός παράγοντας χαμηλής παθογένειας (είτε ένα βακτήριο όπως ο *Bacillus influenzae* είτε ένας "παράγοντας διέλευσης φίλτρου" -οι περισσότεροι από τους οποίους έχουν πλέον ταυτοποιηθεί ως ιοί) δρούσε συνεργικά με γνωστά πνευμονοπαθογόνα βακτήρια [13, 14, 20, 33, 64 - 66]. Η άποψη αυτή υποστηρίχθηκε δραματικά το 1917-1918 από τις επιδημίες ιλαράς σε στρατόπεδα εκπαίδευσης του αμερικανικού στρατού, στις οποίες οι περισσότεροι θάνατοι προέκυψαν από στρεπτοκοκκική πνευμονία ή, σπανιότερα, από πνευμονιοκοκκική πνευμονία [20, 30, 32].

Πίνακας 3. Σύνοψη των στοιχείων από την πανδημία γρίπης 1918-1919 που συνάδουν με το συμπέρασμα ότι η βακτηριακή πνευμονία και όχι η πρωτοπαθής ιογενής πνευμονία ήταν η αιτία των περισσότερων θανάτων.

Στοιχεία, ανά τύπο Παθολογικά στοιχεία

Σχετική(-ές) αναφορά(-ες)

Οι περισσότερες αυτοψίες αποκάλυψαν σοβαρή βακτηριακή πνευμονία που προκλήθηκε από κοινούς οργανισμούς του ανώτερου αναπνευστικού {20, 27-33}.

Ως προς τον τύπο, το πρότυπο και το ποσοστό θνησιμότητας των περιπτώσεων, η σχετιζόμενη με τη γρίπη βακτηριακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας λοβιακής πνευμονίας, ήταν χαρακτηριστική της πνευμονίας κατά τη διάρκεια περιόδων κατά τις οποίες η γρίπη δεν ήταν διαδεδομένη- η βρογχοπνευμονία, που σχετίζεται με διάχυτη "πανβρογχίτιδα", επικρατούσε [25, 28, 33, 34].

Κατά τη νεκροψία, ήταν εμφανής η πρώιμη και/ή εκτεταμένη αποκατάσταση αυτών που σήμερα θεωρούνται πρωτοπαθείς ιογενείς μεταβολές-σοβαρή. Τα σοβαρά επακόλουθα στους επιζώντες της πνευμονίας ήταν ελάχιστα [20, 30, 32].

Η παθολογική εικόνα της βακτηριακής βρογχοπνευμονίας που σχετιζόταν με τη γρίπη το 1918-1919 ήταν έντονα παρόμοια με την πιο θανατηφόρες επιδημίες ιλαράς-βακτηριακής βρογχοπνευμονίας του 1917-1918 [20, 27, 63]

Η μικτή πνευμονοπάθεια που σχετιζόταν με πνευμονοπαθογόνο ήταν πιο θανατηφόρα από την πνευμονία ενός πνευμονοπαθογόνου [29].

Τα περιστατικά πνευμονίας παρουσίαζαν ομοιόμορφα διάχυτη και εκτεταμένη τραχειοβρογχίτιδα και/ή βρογχιολίτιδα, η σοβαρότητα της της οποίας συσχετιζόταν με τη σοβαρότητα της πνευμονίας ως προς το βαθμό και την ανατομική θέση [29]

Δημογραφικά ή/και επιδημιολογικά στοιχεία

Οι περισσότερες περιπτώσεις γρίπης ήταν τυπικές των περιπτώσεων που παρατηρούνται σήμερα: ήπιες, μη επιπλεγμένες και σχετιζόμενες με πλήρη ανάρρωση [13-17].

Η θνησιμότητα σε όλες τις ηλικίες σχετιζόταν με τα ποσοστά βακτηριακής πνευμονίας, όχι με τα ποσοστά προσβολής από γρίπη ή πνευμονίας ποσοστά θνησιμότητας των περιπτώσεων [19, 21].

Τα παιδιά ηλικίας 5-15 ετών το 1918-1919 είχαν τα υψηλότερα ποσοστά προσβολών αλλά τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, παρόμοια με τα χαμηλά ποσοστά που παρατηρήθηκαν το 1889-1893 και αμέσως πριν και μετά την πανδημία του 1918-1919 - ποσοστά που φαινομενικά δεν συνάδουν με την με τον ικό ιό και μόνο [14, 21].

Τα ποσοστά επίπτωσης πνευμονίας που σχετίζεται με τη γρίπη και τα ποσοστά θανάτου από γρίπη ήταν σημαντικά υψηλότερα στον αμερικανικό στρατό, τα οποία βίωσαν βακτηριακές "επιδημίες αποικισμού" [63].

Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της γρίπης έως την έναρξη της πνευμονίας στις τελικά θανατηφόρες περιπτώσεις (~10 ημέρες) μπορεί να είναι πιο συνεπής με βακτηριακή παρά με ιογενή πνευμονία [29].

Στοιχεία ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η σχεδόν καθολική παρατήρηση ότι η αυστηρή κατάκλιση νωρίς στην πορεία της μη επιπλεγμένης γρίπης προλαμβάνει την πνευμονία και το θάνατο, συνάδει με την επίδραση της απομόνωσης από φορείς βακτηριακών παθογόνων [13, 14].

Οι θάνατοι από πνευμονία κατά τη διάρκεια της πανδημίας της γρίπης το 1918 αποδείχθηκαν τόσο πολύ παρόμοιοι, παθολογικά, με τους τότε πρόσφατους θανάτους από πνευμονία από τις επιδημίες ιλαράς, ώστε οι ειδικοί θεώρησαν ότι ήταν αποτέλεσμα μιας νέας αναδυόμενης νόσου: επιδημικής βακτηριακής πνευμονίας που επιστεύεται από επικρατούντες παράγοντες του αναπνευστικού συστήματος [20, 33, 63].

Το ερώτημα του κατά πόσον η παθογένεια της σοβαρής πνευμονίας που σχετίζεται με τη γρίπη ήταν κυρίως ιογενής (δηλαδή, θεωρήθηκε άγνωστος αιτιολογικός παράγοντας το 1918) ή ένας συνδυασμός ιογενών και βακτηριακών παραγόντων εξετάστηκε προσεκτικά από τους παθολόγους το 1918 - 1919, χωρίς οριστική επίλυση [26, 33]. Το ζήτημα εξετάστηκε εκ νέου στις αρχές της δεκαετίας του 1930, όταν ο Shope δημοσίευσε μια σειρά πειραματικών μελετών που αφορούσαν τον μόλις ανακαλυφθέντα ιό της γρίπης Α των χοίρων: σοβαρή νόσος σε ζωικό μοντέλο προέκυψε μόνο όταν ο ιός και ο *Hemophilus influenzae suis* χορηγήθηκαν μαζί [67]. Το 1935, ο Brightman μελέτησε τη συνδυασμένη ανθρώπινη γρίπη και στρεπτοκοκκική λοίμωξη σε ένα μοντέλο ενδορινικού εμβολιασμού κουνάβιου. Παρόλο που κανένας από τους δύο παράγοντες δεν ήταν παθογόνος όταν χορηγούνταν μόνος του, ήταν ιδιαίτερα θανατηφόροι σε συνδυασμό [68]. Σε πιθήκους ρέζους, οι ιοί της ανθρώπινης γρίπης που χορηγήθηκαν ενδορινικά δεν ήταν παθογόνοι, αλλά μπορούσαν να γίνουν παθογόνοι με ρινοφαρυγγική ενστάλαξη μη παθογόνων κατά τα άλλα βακτηρίων [69]. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1940, πρόσθετες μελέτες σε κουνάβια, ποντίκια και αρουραίους διαπίστωσαν ότι ο ιός της γρίπης σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από διάφορα πνευμονοπαθητικά βακτήρια δρούσε συνεργιστικά για να προκαλέσει είτε υψηλότερη επίπτωση της νόσου, είτε υψηλότερο ποσοστό θανάτου, είτε συντομότερο χρόνο μέχρι το θάνατο [70 -73]- οι επιδράσεις αυτές μπορούσαν να μετριαστούν ή να εξαιρεθούν εάν τα αντιβιοτικά χορηγούνταν αμέσως μετά την εγκατάσταση της συνδυασμένης λοίμωξης [73]. Πιο πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μπορεί να αποτρέψει τη βακτηριακή νόσο [74].

Όπως ανασκοπήθηκε πρόσφατα από τον McCullers [75], ένα σύνολο πειραματικών ερευνών κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 δεκαετιών έχει εντοπίσει πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους η συλλοίμωξη με τον ιό της γρίπης και τα βακτήρια μπορεί να επηρεάσει την παθογένεια. Αυτοί περιλαμβάνουν την επαγόμενη από την ιική νευραμινιδάση (NA) έκθεση των βακτηριακών υποδοχέων προσκόλλησης, την επαγόμενη από τη βακτηριακή NA ρύθμιση της λοίμωξης από τη γρίπη, την επαγόμενη από την ιντερλευκίνη 10 ευαισθησία στους πνευμονιόκοκκους και ενδεχομένως στους σταφυλόκοκκους [76], επιδράσεις της ιντερφερόνης τύπου 1 [77]- ιικές επιδράσεις PB1-F2, οι προαπτωτικές και μιτοχονδριοπαθητικές επιδράσεις των οποίων συσχετίζονται με ενισχυμένη βακτηριακή λοίμωξη [78]- και επαγόμενη από τον ιό απευαισθητοποίηση σε βακτηριακούς συνδέτες υποδοχέων τύπου Toll [79].

Πιστεύουμε ότι το βάρος των στοιχείων 90 ετών (πίνακας 3), συμπεριλαμβανομένου του εξαιρετικού αλλά σε μεγάλο βαθμό ξεχασμένου έργου μιας προηγούμενης γενιάς παθολόγων, δείχνει ότι η συντριπτική πλειονότητα των πνευμονικών θανάτων από τους ιούς της πανδημίας γρίπης έχει προκύψει από ανεπαρκώς κατανοητές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μολυσματικού ιού και δευτερογενών λοιμώξεων που οφείλονται σε βακτήρια που αποικίζουν την ανώτερη αναπνευστική οδό. Τα δεδομένα συνάδουν με μια φυσική ιστορία κατά την οποία ο ιός, ιδιαίτερα κυτταροπαθητικός για τα βρογχικά και βρογχιολατρικά επιθηλιακά κύτταρα, επεκτείνεται γρήγορα και διάχυτα προς τα κάτω στο αναπνευστικό δέντρο, βλάπτει το επιθήλιο επαρκώς ώστε να διασπάσει τον βλεννοκροσσωτό φραγμό στη βακτηριακή εξάπλωση, και εάν είναι σε θέση να αποκτήσει πρόσβαση στο απομακρυσμένο αναπνευστικό δέντρο -ίσως με βάση τη συγγένεια των υποδοχέων [80] δημιουργεί τόσο μια άμεση οδό για τη δευτερογενή βακτηριακή εξάπλωση όσο και ένα περιβάλλον (νέκρωση των κυττάρων και πρωτεϊνώδες υγρό οίδημα) ευνοϊκό για τη βακτηριακή ανάπτυξη. Παραμένει αδιευκρίνιστο αν οι κολονογόνες, μη πνευμονοπαθητικές ασθένειες του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως ο *Bacillus* (*Hemophilus*) *influenzae*, διαδραματίζουν επικουρικό ρόλο ή είναι απλώς αθώοι θεατές. Δεν είναι βέβαιο γιατί ο *Hemophilus influenzae* ήταν πολύ λιγότερο σημαντικός το 1957-1958 και στη συνέχεια, αλλά το φαινόμενο αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη χρήση αντιβιοτικών και πιθανώς, τα τελευταία χρόνια, με τον εμβολιασμό των παιδιών κατά του *Hemophilus influenzae b*.

Η εξαιρετική σοβαρότητα της πανδημίας του 1918 παραμένει ανεξήγητη. Το γεγονός ότι οι αιτίες θανάτου περιλάμβαναν τόσα πολλά διαφορετικά βακτήρια, μόνα τους ή σε πολύπλοκους συνδυασμούς, συνηγορεί κατά συγκεκριμένων ιογόνων βακτηριακών κλώνων. Τα παθολογοανατομικά και βακτηριολογικά δεδομένα φαίνεται να συμφωνούν με συμπαθογόνες ιδιότητες του ίδιου του ιού, που ίσως σχετίζονται με την ανάπτυξη του ιού, την ευκολία εξάπλωσης από κύτταρο σε κύτταρο, τον κυτταρικό τροπισμό ή την παρεμβολή ή την επαγωγή ανοσολογικών αποκρίσεων. Ορισμένοι παρατηρητές πίστευαν ότι η συν-μετάδοση του παράγοντα της γρίπης και

των πνευμονοπαθογόνων βακτηρίων ήταν υπεύθυνη για πολλά σοβαρά και θανατηφόρα κρούσματα, ιδίως κατά τη διάρκεια της κορύφωσης της θνησιμότητας και των ποσοστών θνησιμότητας των κρουσμάτων τον Οκτώβριο-Νοέμβριο του 1918 [81]. Υποθέτουμε ότι οποιοσδήποτε ιός της γρίπης με αυξημένη ικανότητα εξάπλωσης και βλάβης των βρογχικών ή/και βρογχιολικών επιθηλιακών κυττάρων, ακόμη και παρουσία άθικτης ταχείας επανορθωτικής απόκρισης, θα μπορούσε να επισπεύσει την εμφάνιση σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας βακτηριακής πνευμονίας που οφείλεται σε επικρατούντα βακτήρια της ανώτερης αναπνευστικής οδού.

Στη σύγχρονη εποχή, η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών και η καθιέρωση της παρατεταμένης για τη ζωή θεραπείας σε μονάδες εντατικής θεραπείας καθιστούν πιο δύσκολη από ό,τι ήταν το 1918 την τεκμηρίωση της σημασίας της βακτηριακής πνευμονικής λοίμωξης για τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη γρίπη. Τα πρότυπα της πνευμονίας που σχετίζεται με τη γρίπη μπορεί πλέον να επηρεάζονται από τη χορήγηση εμβολίων κατά του πνευμονιόκοκκου, του *Hemophilus influenzae b* και του μηνιγγιτιδόκοκκου, ενώ τα κρούσματα τείνουν να εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα, τα οποία σπάνια υποβάλλονται σε αυτοψία. Η πανδημία γρίπης του 1968 ήταν ήπια και οι μελέτες αυτοψίας ήταν σπάνιες [21]. Συνεχίζουν να εντοπίζονται θανατηφόρα περιστατικά ιογενούς πνευμονίας σχετιζόμενης με τη γρίπη, τα οποία θεωρούνται "πρωτογενή" (δηλ. με ελάχιστη ή καθόλου βακτηριακή ανάπτυξη) [82, 83], ωστόσο η συχνότητά τους φαίνεται να είναι χαμηλή, ακόμη και σε αιχμές πανδημίας. Το ζήτημα της παθογένειας της θανατηφόρας πνευμονίας που σχετίζεται με τη γρίπη παραμένει σημαντικό- το γεγονός ότι ακόμη και η σοβαρή, επαγόμενη από τον ιό ιστική βλάβη ακολουθείται κανονικά από ταχεία και εκτεταμένη αποκατάσταση [20, 26] υποδηλώνει ότι η έγκαιρη και επιθετική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αντιβιοτικής και εντατικής θεραπείας, θα μπορούσε να σώσει τους περισσότερους ασθενείς [84, 85] και υπογραμμίζει επίσης τη σημασία της πρόληψης και της προφύλαξης.

Η πανδημία του 1918 και οι επακόλουθες πανδημίες διέφεραν ως προς το φάσμα και την έκταση της δευτεροπαθούς βακτηριακής πνευμονίας (π.χ. η αλλαγή στον επιπολασμό κατά την εποχή των αντιβιοτικών σε κυρίως σταφυλοκοκκική δευτεροπαθή πνευμονία, σε αντίθεση με τη στρεπτοκοκκική, πνευμονιοκοκκική και μικτή δευτεροπαθή πνευμονία- και η σημαντικά μειωμένη συμμετοχή του *Bacillus* [*Hemophilus*] *influenzae*), γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόσθετοι παράγοντες επηρεάζουν το επίπεδο νοσηρότητας και θνησιμότητας της γρίπης. Σε αυτούς μπορεί να περιλαμβάνονται η χρήση αντιβιοτικών και αντιικών παραγόντων, το ποσοστό εμβολιασμού κατά της γρίπης και του βακτηριακού εμβολιασμού, καθώς και δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες. Η γήρανση του πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες, η αύξηση του αριθμού των ατόμων που ζουν σε οίκους ευγηρίας και ο αριθμός των ατόμων που είναι ανοσοκατασταλμένα ή πάσχουν από καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο ή/και σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν πιθανούς παράγοντες που ενδέχεται να αλλάξουν το προφίλ της νοσηρότητας και της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια μιας μελλοντικής πανδημίας. Για παράδειγμα, τα ηλικιωμένα άτομα σε οίκους ευγηρίας διατρέχουν κίνδυνο για πνευμονία που προκαλείται από εντερικούς οργανισμούς και μερικές φορές από νοσοκομειακούς οργανισμούς ανθεκτικούς στα φάρμακα. Η εξάπλωση βακτηρίων όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* και οι άκρως παθογόνοι κλώνοι του *Streptococcus pyogenes* αποτελούν γενικότερους κινδύνους [86].

Η ιογενής αιτιολογία και ο χρόνος της επόμενης πανδημίας γρίπης δεν μπορούν να προβλεφθούν [87]. Εάν, όπως φοβούνται ορισμένοι, μια μελλοντική πανδημία προκληθεί από παράγωγο του σημερινού υψηλής παθογονικότητας ιού των πτηνών H5N1, τα διδάγματα από προηγούμενες πανδημίες μπορεί να μην είναι απολύτως εφαρμόσιμα. Αν και οι ιστοπαθολογικές πληροφορίες σχετικά με τις τρέχουσες λοιμώξεις του ανθρώπου από τον H5N1 είναι ελάχιστες [10], οι παθογενετικοί μηχανισμοί του μπορεί να είναι άτυποι, επειδή ο ιός είναι ελάχιστα προσαρμοσμένος στον άνθρωπο [88] και επειδή, σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα ζώων [π.χ. 89], ορισμένα στελέχη έχουν προκαλέσει σοβαρή παθολογία που διαφέρει από τα ευρήματα που σχετίζονται με τους κυκλοφορούντες ιούς της ανθρώπινης γρίπης (οι οποίοι, σε αυτά τα μοντέλα, προκαλούν νόσο που μοιάζει με την αυτοπεριοριζόμενη εποχική γρίπη στον άνθρωπο [90]). Ωστόσο, εάν ένας ιός H5N1 προσαρμοζόταν πλήρως στον άνθρωπο, το κλινικοπαθολογοανατομικό φάσμα της σχετιζόμενης νόσου θα μπορούσε να μοιάζει περισσότερο με εκείνο των προηγούμενων πανδημιών.

Εάν η επόμενη πανδημία προκληθεί από έναν προσαρμοσμένο στον άνθρωπο ιό παρόμοιο με εκείνους που αναγνωρίστηκαν από το 1918 και μετά, πιστεύουμε ότι η λοίμωξη είναι πιθανό να συμπεριφερθεί όπως έχει συμβεί σε προηγούμενες πανδημίες, επισπεύδοντας σοβαρή νόσο που σχετίζεται με επικρατούντα αποικιστικά βακτήρια. Πρόσφατες ανασκοπήσεις έχουν συζητήσει τη σημασία των νέων και βελτιωμένων αντιικών φαρμάκων κατά της γρίπης και των εμβολίων κατά της γρίπης για τον έλεγχο μιας πανδημίας [84, 91, 92]. Η παρούσα εργασία μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, εκτός από αυτές τις κρίσιμες προσπάθειες, η πρόληψη, η διάγνωση, η προφύλαξη

και η θεραπεία της βακτηριακής πνευμονίας, καθώς και η αποθήκευση αντιβιοτικών και βακτηριακών εμβολίων [84, 85, 93], θα πρέπει να είναι μεταξύ των υψηλότερων προτεραιοτήτων στον σχεδιασμό πανδημίας. Μας ενθαρρύνει το γεγονός ότι τέτοιες εκτιμήσεις ήδη συζητούνται και εφαρμόζονται από τους οργανισμούς και τα άτομα που είναι υπεύθυνα για τα εν λόγω σχέδια [94, 95].

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε την Betty Murgolo και το προσωπικό της Βιβλιοθήκης των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (NIH), για τις εκτεταμένες ερευνητικές προσπάθειες εντοπισμού δημοσιεύσεων, καθώς και το προσωπικό του Τμήματος Ιστορίας της Ιατρικής, Εθνική Βιβλιοθήκη Ιατρικής, NIH, για την πρόσθετη ερευνητική υποστήριξη της βιβλιοθήκης. Ευχαριστούμε επίσης την Cristina Cassetti, PhD, και τον Andrea Scollard, DDS, PhD για τη μετάφραση των εγγράφων στην ιταλική και πορτογαλική γλώσσα, αντίστοιχα- τον Hillery A. Harvey, PhD, για την επιστημονική βοήθεια- και τον Gregory K. Folkers, MS, MPH, για τη χρήσιμη συζήτηση και τη συντακτική βοήθεια. Ο John J. McGowan, PhD, και το προσωπικό του έργου Ψηφιακά Αρχεία Πανδημικής Γρίπης του Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID) παρέιχαν ουσιαστική βοήθεια στην οργάνωση και ευρετηρίαση των ιστορικών χειρογράφων.

Αναφορές

1. Cruveilhier L. Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Annales de l'Institut Pasteur* 1919; 33:448 - 61.
2. Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των Ηνωμένων Πολιτειών (HHS). Σχέδιο HHS για την πανδημία γρίπης. Ουάσιγκτον, DC: Κυβερνητικό Τυπογραφείο των ΗΠΑ, 2005. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/HHSPandemicInfluenzaPlan.pdf>. Πρόσβαση στις 16 Ιουνίου 2008.
3. Morens DM, Fauci AS. Η πανδημία γρίπης του 1918: ιδέες για τον 21ο αιώνα. *J Infect Dis* 2007; 195:1018 -28.
4. Dauer CC, Serfling RE. Θνησιμότητα από τη γρίπη 1957-1958 και 1959 - 1960. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83(Suppl):15-28.
5. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. Μελέτη της υπερβάλλουσας θνησιμότητας κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης στις Ηνωμένες Πολιτείες, 1968 -1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30-43.
6. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310:77- 80.
7. Palese P, Tumpey TM, Garcia-Sastre A. What can we learn from reconstructing the extinct 1918 pandemic influenza virus? *Immunity* 2006; 24:121- 4.
8. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Αρχικός γενετικός χαρακτηρισμός του ιού της "ισπανικής" γρίπης του 1918. *Science* 1997; 275:1793- 6.
9. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Προέλευση και εξέλιξη του γονιδίου της αιμοσυγκολλητίνης του ιού της "ισπανικής" γρίπης του 1918. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:1651- 6.
10. Taubenberger JK, Morens DM. Η παθολογία των λοιμώξεων από τον ιό της γρίπης. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3:499 -522.
11. Billings JS, Fletcher R, Garrison FH, επιμ. *Index Medicus*. Σειρά II (18 τόμοι). Washington, DC: Κυβερνητικό Τυπογραφείο, 1903-1920.
12. Βιβλιοθήκη του Γραφείου του Γενικού Χειρουργού του Στρατού των Ηνωμένων Πολιτειών. Ευρετήριο-κατάλογος της Βιβλιοθήκης του Γραφείου του Γενικού Χειρουργού, Στρατός των Ηνωμένων Πολιτειών. Συγγραφείς και θέματα. Σειρά III (10 τόμοι). Ουάσιγκτον: Κυβερνητικό Τυπογραφείο των ΗΠΑ, 1918-1932.
13. Vaughan WT. Γρίπη: επιδημιολογική μελέτη. Σειρά μονογραφιών αριθ. 1. Βαλτιμόρη, Maryland: American Journal of Hygiene, 1921.

14. Jordan EO. Επιδημική γρίπη: μια έρευνα. Σικάγο, Ιλινόις: Ιατρικός Σύλλογος Αμερικής, 1927.
15. Thomson D, Thomson R. Annals of the Pickett-Thomson Research Laboratory. Τόμος X. Γρίπη (Μέρος II). Με ιδιαίτερη αναφορά στις επιπλοκές και τα επακόλουθα, τη βακτηριολογία της γριπώδους πνευμονίας, την παθολογία, τα επιδημιολογικά δεδομένα, την πρόληψη και τη θεραπεία. Λονδίνο: Baillière, Tindall & Cox, 1934.
16. Phillips H, Killingray D, επιμ. The Spanish Influenza Pandemic of 1918 - The Spanish Influenza Pandemic of 1918.
19. Νέες προοπτικές. London: London: Routledge, 2003.
17. Byerly CR. Fever of War: the influenza epidemic in the U. S. Army during World War I: York University Press, 2005.
18. Frankel LK, Dublin LI. Θνησιμότητα από γρίπη μεταξύ μισθωτών και των οικογενειών τους. Μια προκαταρκτική έκθεση αποτελεσμάτων. Am J Public Health 1919; 9:731- 42.
19. Collins SD. Ηλικιακή και φυλετική επίπτωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από γρίπη και πνευμονία στην επιδημία του 1928 -29 με συγκριτικά στοιχεία για την επιδημία του 1918 -19. Public Health Rep 1931; 46:1909 - 37.
20. Opie EL, Blake FG, Rivers TM. Η παθολογία και η βακτηριολογία της πνευμονίας μετά από γρίπη. Κεφάλαιο IV. In: Opie EL, Blake FG, Small JC, Rivers TM, επιμ. Epidemic respiratory disease. Οι πνευμονίες και άλλες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού που συνοδεύουν τη γρίπη και την ιλαρά. St: Mosby, 1921:107-281.
21. Taubenberger JK, Morens DM. Γρίπη του 1918: η μητέρα όλων των πανδημιών. Emerg Infect Dis 2006; 12:15-22.
22. Νομοθετική Συνέλευση της Νέας Νότιας Ουαλίας. Έκθεση του Γενικού Διευθυντή Δημόσιας Υγείας της Νέας Νότιας Ουαλίας για το έτος 1919, συμπεριλαμβανομένης έκθεσης για την επιδημία γρίπης, 1919. Σίδνεϊ: William Applegate Gullick, 1920.
23. Reid AH, Taubenberger JK. Η γρίπη του 1918 και άλλες πανδημίες γρίπης: "εκεί πέρα" και πάλι πίσω. Lab Invest 1999; 79:95-101.
24. Hers JFP, Masurel N, Mulder J. Βακτηριολογία και ιστοπαθολογία της αναπνευστικής οδού και των πνευμόνων σε θανατηφόρα ασιατική γρίπη. Lancet 1958; 2:1141-3.
25. Mulder J, Hers JFP. Γρίπη. Groningen: Wolters-Noordhoff, 1972.
26. Hers JFP. Η ιστοπαθολογία της αναπνευστικής οδού στην ανθρώπινη γρίπη. Leiden: HE Stenfert, 1955.
27. Goodpasture EW. Η σημασία ορισμένων πνευμονικών αλλοιώσεων σε σχέση με την αιτιολογία της γρίπης. Am J Med Sci 1919; 158:863-70.
28. Klotz O. Η παθολογία της επιδημικής γρίπης. In: Μέλη της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Πίτσμπουργκ, επιμ. Studies on epidemic influenza comprising clinical and laboratory investigations by Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Πίτσμπουργκ: Πίτσμπουργκ, 1919:207-294.
29. Lucke B, Wight T, Kime E. Παθολογική ανατομία και βακτηριολογία της γρίπης: επιδημία του φθινοπώρου 1918. Arch Intern Med 1919; 24:154 - 237.
30. MacCallum WG. Παθολογία της επιδημικής πνευμονίας στα στρατόπεδα και τα στρατόπεδα το 1918. Med Rec 1919; 95:776 - 84.
31. Tobias JW. Anatomía Patológica de la gripe pandémica. Rev Med Univ Buenos Aires 1920; 17:109 -99.
32. Winternitz MC, Wason IM, McNamara FP. Η παθολογία της γρίπης. New Haven: Yale University Press, 1920.
33. MacCallum WG. Παθολογική ανατομία της πνευμονίας που σχετίζεται με τη γρίπη- 23 πλάκες. Johns Hopkins Hosp Rep 1921; 20:149 -249.

34. Kelly FB. Παρατηρήσεις σε 6.500 περιστατικά λοβιακής πνευμονίας στο νοσοκομείο Cook County Hospital, Σικάγο. *J Infect Dis* 1926; 38:24 -36.
35. Reckford FFD. Οξύ κυψελιδικό και διάμεσο εμφύσημα σε βρογχοπνευμονία από γρίπη. *Pennsylvania Med J* 1920; 23:379 - 87.
36. Roos C. Σημειώσεις σχετικά με τη βακτηριολογία και την εκλεκτική δράση του *B. influenzae Pfeiffer*. *J Immunol* 1919; 4:189 -201.
37. Wynn WH. Χρόνια γριπώδης ίνωση των πνευμόνων. *Lancet* 1927; 2:964 -7.
38. Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Πανδημική γρίπη και πνευμονία σε ένα μεγάλο πολιτικό νοσοκομείο. *J Am Med* 1918; 71:1562-5.
39. Holm ML, Davison WC. Πνευμονία από μηνιγγιτιδόκοκκο. I. Η εμφάνιση πνευμονίας μετά από γρίπη στην οποία απομονώθηκε ο διπλόκοκκος *intracellularis meningitidis*. Από παρατηρήσεις στο στρατόπεδο Coetquidon, A. E. F., Γαλλία. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1919; 30:324 -9.
40. Hirsch EF, McKinney M. An epidemic of pneumococcus bronchopneumonia. *J Infect Dis* 1919; 24:594 - 617.
41. Little TR. Συζήτηση για τη γρίπη. *Proc R Soc Med (Μεγάλη Βρετανία)*. 1918; 12:36 - 41.
42. Rucker JB, Wenner JJ. Ο βάκιλος *Friedländer*, ο αιτιολογικός παράγοντας της βρογχοπνευμονίας μετά από γρίπη. *Proc Pathol Soc Philadelphia* 1918; 21:41-2.
43. Rucker JB, Wenner JJ. *Friedlander bacillus* the causative factor in bronchopneumonia following influenza. *N Y Med J* 1918; 108:1066-9.
44. Abrahams A, Hallows N, French H. A further investigation in influenzo-pneumococcal and influenzo-streptococcal septicæmia: epidemic influenzal "pneumonia" of highly fatal type and its relation to "purulent bronchitis". *Lancet* 1919; 1:1-11.
45. Findlay GM. Σημειώσεις σχετικά με τη βακτηριολογία της επιδημίας γρίπης στην Κάτω Αίγυπτο. *Lancet* 1919; 1:1113-14.
46. Fiore G. Contributo allo studio batteriologico dell'epidemia di influenza 1918. *Riv Clin Pediatr (Firenze)* 1919; 17:281-303.
47. Gibson HG, Bowman FB. Η βακτηριολογική χλωρίδα της αναπνευστικής οδού σε περιπτώσεις γρίπης. In: MRC (Medical Research Council), eds. Ειδική σειρά εκθέσεων, αριθ. 36. Μελέτες της γρίπης στα νοσοκομεία των βρετανικών στρατών στη Γαλλία, 1918: μέρος I. (Ερευνητική ομάδα Abbeville). 2. Λονδίνο: His Majesty's Stationery Office, 1919:37- 46.
48. Medalia LS. Επιδημία γρίπης στο στρατόπεδο MacArthur: αιτιολογία, βακτηριολογία, παθολογία και ειδική θεραπεία. *Boston Med Surg J* 1919; 180:323-30.
49. Moses A. Bacteriologia da grippe. *Bras Med* 1919; 33:37-9.
50. Spooner LH, Scott JM, Heath EH. A bacteriologic study of the influenza epidemic at Camp Devens, Mass. *J Am Med Assoc* 1919; 72:155-9.
51. Baker SL. Έκθεση βακτηριολογικής εργασίας σχετικά με τη γρίπη στο Βασιλικό Ναυτικό Νοσοκομείο, Haslar. *J R Nav Med Serv* 1920; 6:446 -53.
52. Bakwin H. Ακαθάριστη παθολογία της γριπώδους πνευμονίας στη Γαλλία. *Am J Med Sci* 1920; 159:435-42.
53. Schärer R. Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Mit besonderer Berücksichtigung der mikroskopischen Lungenbefunde [εναρκτήρια διατριβή]. Bern: Paul Haupt, 1920.
54. Tunnicliff R. Παρατηρήσεις σχετικά με τους πράσινους παραγωγούς κόκκους της γρίπης. *J Infect Dis* 1920; 26:405-17.

55. Harkavy J, Selby JH. Πνευμονία από γρίπη από κλινική και ακτινολογική μελέτη. *Am J Roentgenol* 1920; 7:109-16, 148 - 65.
56. Wollstein M. Ο βάκιλος του Pfeiffer και η γρίπη: μια ορολογική μελέτη. *J Exp Med* 1919; 30:555- 68.
57. Mark DD. Η παθολογία της (ασιατικής) γρίπης του 1957. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis* 1959; 79:440 -9.
58. Robertson L, Caley JP, Moore J. Σημασία του *Staphylococcus aureus* στην πνευμονία κατά την επιδημία της γρίπης Α του 1957. *Lancet* 1958; 2:233- 6.
59. Louri DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Μελέτες για τη γρίπη στην πανδημία του 1957-1958. II. Πνευμονικές επιπλοκές της γρίπης. *J Clin Invest* 1959; 38:213-65.
60. Oswald NC, Shooter RA, Curwen MP. Πνευμονία που επιπλέκει την ασιατική γρίπη. *Br Med J* 1958; 2:1305-11.
61. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Κλινικοπαθολογική μελέτη τριάντα τριών θανατηφόρων περιπτώσεων ασιατικής γρίπης. *N Engl J Med* 1959; 260:509 -18.
62. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Βρογχοτραχειακή αντίδραση στην ανθρώπινη γρίπη, ασιατικό στέλεχος τύπου Α, όπως μελετήθηκε με φωτο- και ηλεκτρονική μικροσκοπική εξέταση βρογχοσκοπικών βιοψιών. *Arch Intern Med* 1961; 108:376 - 88.
63. MacCallum WG. Παθολογικές μελέτες στις πρόσφατες επιδημίες πνευμονίας. *Trans South Surg Assoc* 1918 - 1919; 31:180 -92.
64. Leichtenstern O. Mittheilungen über die Influenzaepidemie in Köln. *Dtsch Med Wochenschr* 1890; 16:212-5, 320 -1, 388 -9, 485-6, 509-11, 642-3, 665-6, 936-40, 957-8.
65. Maxwell ES, Ward TG, Van Metre TE. Η σχέση του ιού της γρίπης και των βακτηρίων στην αιτιολογία της πνευμονίας. *J Clin Invest* 1949; 28:307-18.
66. Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Ανακάλυψη και χαρακτηρισμός του πανδημικού ιού της γρίπης του 1918 σε ιστορικό πλαίσιο. *Antivir Ther* 2007; 12:581-91.
67. Shope RE. Γρίπη των χοίρων. III. Πειράματα διήθησης και αιτιολογία. *J Exp Med* 1931; 54:373-85.
68. Brightman IJ. Λοίμωξη από στρεπτόκοκκο που εμφανίζεται σε κουνάβια εμβολιασμένα με τον ιό της ανθρώπινης γρίπης. *Yale J Biol Med* 1935; 8:127-35.
69. Wilson HE, Saslaw S, Doan CA, Woolpert OC, Schwab JL. Αντιδράσεις πιθήκων σε πειραματικές μικτές λοιμώξεις από γρίπη και στρεπτόκοκκο. Ανάλυση του σχετικού ρόλου της χημικής και της κυτταρικής ανοσίας, με την περιγραφή ενός μεσογειακού νεφρικού συνδρόμου. *J Exp Med* 1947; 85:199 -215.
70. Glover RE. Εξάπλωση της λοίμωξης από την αναπνευστική οδό του κουνάβιου. II. Σύνδεση του ιού της γρίπης Α και του στρεπτόκοκκου της ομάδας C. *Br J Exp Pathol* 1941; 22:98 -107.
71. Schwab JL, Blubaugh FC, Woolpert OC. Η αντίδραση των ποντικών στον ενδορινικό εμβολιασμό μιγμάτων *Streptococcus hemolyticus* και ιού της γρίπης. *J Bacteriol* 1941; 41:59 - 60.
72. Francis T, Vicente de Torregrosa M. Συνδυασμένη μόλυνση ποντικών με *H. influenzae* και του ιού της γρίπης μέσω της ενδορινικής οδού. *J Infect Dis* 1945; 76:70 -7.
73. Harford CG, Smith MR, Wood WB. Χημειοθεραπεία με σουλφοναμίδια της συνδυασμένης λοίμωξης από τον ιό της γρίπης και βακτήρια. *J Exp Med* 1946; 83:505-18.
74. Lee S-E, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Ανοσοποίηση κατά της γρίπης και επακόλουθες διαγνώσεις ασθενειών από στρεπτόκοκκο ομάδας Α μεταξύ εκπαιδευομένων του στρατού των ΗΠΑ, 2002-2006. *Vaccine* 2008; 26:3383-6.

75. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:571- 82.
76. Van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JHM, et al. Η επαγόμενη από τη γρίπη έκφραση της ινδολεαμίνη 2,3-διοξυγενάσης ενισχύει την παραγωγή ιντερλευκίνης-10 και τη βακτηριακή εκβλάστηση κατά τη δευτερογενή πνευμονιοκοκκική πνευμονία. *J Infect Dis* 2006; 193:214 -22.
77. Navarini AA, Recher M, Lang KS, et al. Αυξημένη ευαισθησία σε βακτηριακή υπερμόλυνση ως συνέπεια των έμφυτων αντιικών αποκρίσεων. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:15535-9.
78. McAuley JL, Hornung F, Boyd KL, et al. Η έκφραση του ιού της γρίπης A του 1918 PB1-F2 ενισχύει την παθογένεια της ιογενούς και δευτερογενούς βακτηριακής πνευμονίας. *Cell Host Microbe* 2007; 2:240 -9.
79. Didierlaurent A, Goulding J, Patel S, et al. Διαρκής απευαισθητοποίηση σε βακτηριακούς συνδέτες υποδοχέων τύπου Toll μετά την επίλυση της λοίμωξης από αναπνευστική γρίπη. *J Exp Med* 2008; 205:323-329.
80. Stevens J, Blixt O, Glaser L, et al. Ανάλυση μικροσυστοιχιών γλυκανών των αιμαγλουτινινών από σύγχρονους και πανδημικούς ιούς γρίπης αποκαλύπτει διαφορετικές ειδικότητες υποδοχέων. *J Mol Biol* 2006; 355:1143-55.
81. Logan WR. Μελέτη των ομάδων του πνευμονιόκοκκου και του στρεπτόκοκκου σε σχέση με τη γρίπη. *Edinburgh Med J* 1921; 26:294 -312.
82. Bogart DB, Liu C, Ruth WE, Kerby GR, Williams CH. Ταχεία διάγνωση της πρωτοπαθούς πνευμονίας από γρίπη. *Chest* 1975; 68:513-7.
83. Guarner J, Paddock CD, Shieh W-J, et al. Ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά θανατηφόρας λοίμωξης από τον ιό της γρίπης σε παιδιά κατά την περίοδο 2003-2004. *Clin Infect Dis* 2006; 43:132- 40.
84. Memoli MJ, Morens DM, Taubenberger JK. Πανδημική και εποχική γρίπη: θεραπευτικές προκλήσεις. *Drug Discov Today* 2008; 13:590 - 5.
85. Brundage JF. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ γρίπης και βακτηριακών αναπνευστικών παθογόνων: επιπτώσεις στην ετοιμότητα για πανδημία. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:303-12.
86. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Επιπλοκές της ιογενούς γρίπης. *Am J Med* 2008; 121:258-64.
87. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. Η επόμενη πανδημία γρίπης: μπορεί να προβλεφθεί; *JAMA* 2007; 297:2025-27.
88. Συντακτική επιτροπή της δεύτερης διαβούλευσης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τις κλινικές πτυχές της ανθρώπινης λοίμωξης από τον ιό της γρίπης των πτηνών A (H5N1): Ενημέρωση σχετικά με τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης των πτηνών A (H5N1) στον άνθρωπο. *N Engl J Med* 2008; 358:261-73.
89. Solomon R, Franks J, Govorkova EA, et al. Τα γονίδια του συμπλέγματος πολυμεράσης συμβάλλουν στην υψηλή virulence του απομονωμένου ιού της ανθρώπινης γρίπης H5N1 A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med* 2006; 203:689 -97.
90. Reuman PD, Keely S, Schiff GM, James N. Αξιολόγηση των σημείων της νόσου της γρίπης στο μοντέλο κουνάβιου. *J Virol Methods* 1989; 24:27-34.
91. Palese P. Γρίπη: παλιές και νέες απειλές. *Nat Med* 2004; 10(12 Suppl): S82-7.
92. Subbarao K, Murphy BR, Fauci AS. Ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων κατά της πανδημίας γρίπης. *Immunity* 2006; 24:5-9.
93. Επιστημονική συμβουλευτική ομάδα για την πανδημική γρίπη, Υπουργείο Υγείας (Ηνωμένο Βασίλειο). Ανασκόπηση της βάσης τεκμηρίωσης που στηρίζει τα κλινικά αντίμετρα και τον κίνδυνο από τον H5N1.
- Διαθέσιμο στη διεύθυνση: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_077276. Πρόσβαση στις 16 Ιουνίου 2008.

94. Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ. Στρατηγικό εθνικό απόθεμα (2008). Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <http://www.bt.cdc.gov/stockpile/>. Πρόσβαση στις 16 Ιουνίου 2008.
95. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Ετοιμότητα για πανδημία (2008). Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>. Πρόσβαση στις 16 Ιουνίου 2008.

Επιστημονικές μελέτες σχετικά με τα Lockdowns

ΤΑ LOCKDOWNS ΔΕΝ ΕΛΕΓΧΟΥΝ ΤΟΝ ΚΟΡΟΝΑΪΟ

Μελέτη του Αμερικανικού Ινστιτούτου Οικονομικών Ερευνών παρέχει αποδείξεις ότι τα lockdowns δεν σταματούν την εξάπλωση του κοροναϊού.

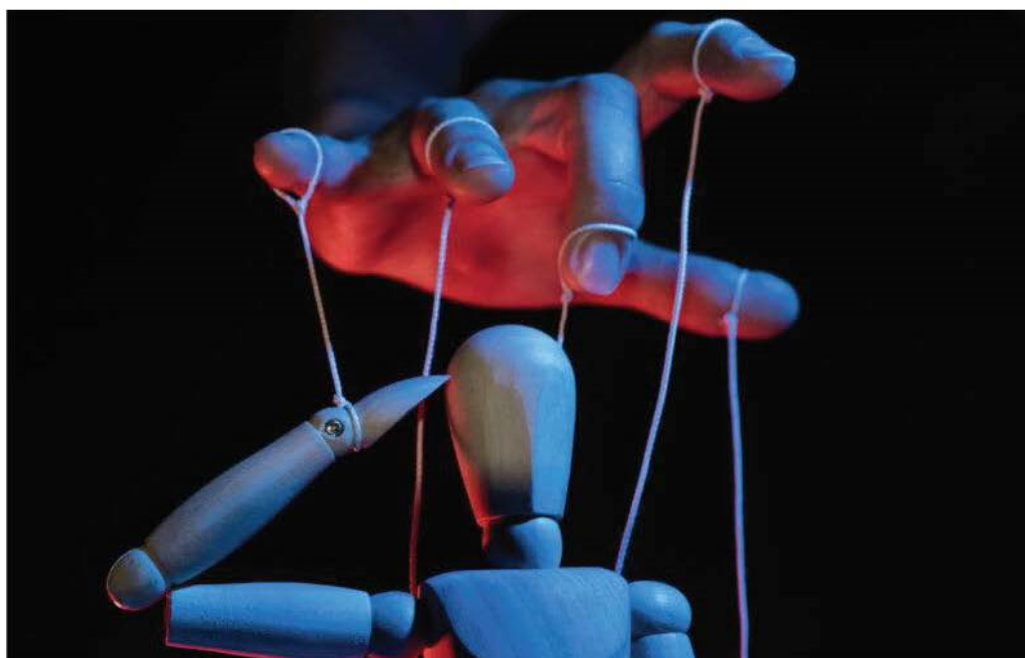
Lockdowns Do Not Control the Coronavirus: The Evidence

ai.er.org/article/lockdowns-do-not-control-the-coronavirus-the-evidence

December 19, 2020



– December 19, 2020 Reading Time: 19 minutes



The use of universal lockdowns in the event of the appearance of a new pathogen has no precedent. It has been a science experiment in real time, with most of the human population used as lab rats. The costs are legion.

The question is whether lockdowns worked to control the virus in a way that is scientifically verifiable. Based on the following studies, the answer is no and for a variety of reasons: bad data, no correlations, no causal demonstration, anomalous exceptions, and so on. There is no relationship between lockdowns (or whatever else people want to call them to mask their true nature) and virus control.

1/13

Perhaps this is a shocking revelation, given that universal social and economic controls are becoming the new orthodoxy. In a saner world, the burden of proof really should belong to the lockdowners, since it is they who overthrew 100 years of public-health wisdom and replaced it with an untested, top-down imposition on freedom and human rights. They never accepted that burden. They took it as axiomatic that a virus could be intimidated and frightened by credentials, edicts, speeches, and masked gendarmes.

The pro-lockdown evidence is shockingly thin, and based largely on comparing real-world outcomes against dire computer-generated forecasts derived from empirically untested models, and then merely positing that stringencies and “nonpharmaceutical interventions” account for the difference between the fictionalized vs. the real outcome. The anti-lockdown studies, on the other hand, are evidence-based, robust, and thorough, grappling with the data we have (with all its flaws) and looking at the results in light of controls on the population.

Much of the following list has been put together by data engineer [Ivor Cummins](#), who has waged a year-long educational effort to upend intellectual support for lockdowns. AIER has added its own and the summaries. The upshot is that the virus is going to do as viruses do, same as always in the history of infectious disease. We have extremely limited control over them, and that which we do have is bound up with time and place. Fear, panic, and coercion are not ideal strategies for managing viruses. Intelligence and medical therapeutics fare much better.

(These studies are focused only on lockdown and their relationship to virus control. They do not get into the myriad associated issues that have vexed the world such as mask mandates, PCR-testing issues, death misclassification problem, or any particular issues associated with travel restrictions, restaurant closures, and hundreds of other particulars about which whole libraries will be written in the future.)

1. [“A country level analysis measuring the impact of government actions, country preparedness and socioeconomic factors on COVID-19 mortality and related health outcomes”](#) by Rabail Chaudhry, George Dranitsaris, Talha Mubashir, Justyna Bartoszko, Sheila Riazi. *EClinicalMedicine* 25 (2020) 100464. “[F]ull lockdowns and wide-spread COVID-19 testing were not associated with reductions in the number of critical cases or overall mortality.”

2. [“Was Germany’s Corona Lockdown Necessary?”](#) by Christof Kuhbandner, Stefan Homburg, Harald Walach, Stefan Hockertz. *Advance: Sage Preprint*, June 23, 2020. “Official data from Germany’s RKI agency suggest strongly that the spread of the coronavirus in Germany receded autonomously, before any interventions became effective. Several reasons for such an autonomous decline have been suggested. One is that differences in host susceptibility and behavior can result in herd immunity at a relatively low prevalence level. Accounting for individual variation in susceptibility or exposure to the coronavirus yields a maximum of 17% to 20% of the population that needs to be infected to

reach herd immunity, an estimate that is empirically supported by the cohort of the Diamond Princess cruise ship. Another reason is that seasonality may also play an important role in dissipation.”

3. “Estimation of the current development of the SARS-CoV-2 epidemic in Germany.” by Matthias an der Heiden, Osamah Hamouda. Robert Koch-Institut, April 22, 2020. “In general, however, not all infected people develop symptoms, not all those who develop symptoms go to a doctor’s office, not all who go to the doctor are tested and not all who test positive are also recorded in a data collection system. In addition, there is a certain amount of time between all these individual steps, so that no survey system, no matter how good, can make a statement about the current infection process without additional assumptions and calculations.”

4. Did COVID-19 infections decline before UK lockdown? by Simon N. Wood. Cornell University pre-print, August 8, 2020. “A Bayesian inverse problem approach applied to UK data on COVID-19 deaths and the disease duration distribution suggests that infections were in decline before full UK lockdown (24 March 2020), and that infections in Sweden started to decline only a day or two later. An analysis of UK data using the model of Flaxman et al. (2020, Nature 584) gives the same result under relaxation of its prior assumptions on R.”

5. “Comment on Flaxman et al. (2020): The illusory effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe” by Stefan Homburg and Christof Kuhbandner. June 17, 2020. Advance, Sage Pre-Print. “In a recent article, Flaxman et al. allege that non-pharmaceutical interventions imposed by 11 European countries saved millions of lives. We show that their methods involve circular reasoning. The purported effects are pure artefacts, which contradict the data. Moreover, we demonstrate that the United Kingdom’s lockdown was both superfluous and ineffective.”

6. Professor Ben Israel’s Analysis of virus transmission. April 16, 2020. “Some may claim that the decline in the number of additional patients every day is a result of the tight lockdown imposed by the government and health authorities. Examining the data of different countries around the world casts a heavy question mark on the above statement. It turns out that a similar pattern – rapid increase in infections that reaches a peak in the sixth week and declines from the eighth week – is common to all countries in which the disease was discovered, regardless of their response policies: some imposed a severe and immediate lockdown that included not only ‘social distancing’ and banning crowding, but also shutout of economy (like Israel); some ‘ignored’ the infection and continued almost a normal life (such as Taiwan, Korea or Sweden), and some initially adopted a lenient policy but soon reversed to a complete lockdown (such as Italy or the State of New York). Nonetheless, the data shows similar time constants amongst all these countries in regard to the initial rapid growth and the decline of the disease.”

7. “Impact of non-pharmaceutical interventions against COVID-19 in Europe: a quasi-experimental study.” by Paul Raymond Hunter, Felipe Colon-Gonzalez, Julii Suzanne Brainard, Steve Rushton. MedRxiv Pre-print May 1, 2020. “The current epidemic of COVID-19 is unparalleled in recent history as are the social distancing interventions that have led to a significant halt on the economic and social life of so many countries. However, there is very little empirical evidence about which social distancing measures have the most impact... From both sets of modelling, we found that closure of education facilities, prohibiting mass gatherings and closure of some non-essential businesses were associated with reduced incidence whereas stay at home orders and closure of all non-businesses was not associated with any independent additional impact.”

8. “Full lockdown policies in Western Europe countries have no evident impacts on the COVID-19 epidemic” by Thomas Meunier. MedRxiv Pre-print May 1, 2020. “This phenomenological study assesses the impacts of full lockdown strategies applied in Italy, France, Spain and United Kingdom, on the slowdown of the 2020 COVID-19 outbreak. Comparing the trajectory of the epidemic before and after the lockdown, we find no evidence of any discontinuity in the growth rate, doubling time, and reproduction number trends. Extrapolating pre-lockdown growth rate trends, we provide estimates of the death toll in the absence of any lockdown policies, and show that these strategies might not have saved any life in western Europe. We also show that neighboring countries applying less restrictive social distancing measures (as opposed to police-enforced home containment) experience a very similar time evolution of the epidemic.”

9. “Trajectory of COVID-19 epidemic in Europe” by Marco Colombo, Joseph Mellor, Helen M Colhoun, M. Gabriela M. Gomes, Paul M McKeigue. MedRxiv Pre-print. Posted September 28, 2020. “The classic Susceptible-Infected-Recovered model formulated by Kermack and McKendrick assumes that all individuals in the population are equally susceptible to infection. From fitting such a model to the trajectory of mortality from COVID-19 in 11 European countries up to 4 May 2020 Flaxman et al. concluded that ‘major non-pharmaceutical interventions — and lockdowns in particular — have had a large effect on reducing transmission’. We show that relaxing the assumption of homogeneity to allow for individual variation in susceptibility or connectivity gives a model that has better fit to the data and more accurate 14-day forward prediction of mortality. Allowing for heterogeneity reduces the estimate of ‘counterfactual’ deaths that would have occurred if there had been no interventions from 3.2 million to 262,000, implying that most of the slowing and reversal of COVID-19 mortality is explained by the build-up of herd immunity. The estimate of the herd immunity threshold depends on the value specified for the infection fatality ratio (IFR): a value of 0.3% for the IFR gives 15% for the average herd immunity threshold.”

10. “Effect of school closures on mortality from coronavirus disease 2019: old and new predictions” by Ken Rice, Ben Wynne, Victoria Martin, Graeme J Ackland. British Medical Journal, September 15, 2020. “The findings of this study suggest that prompt interventions were shown to be highly effective at reducing peak demand for intensive care unit (ICU)

beds but also prolong the epidemic, in some cases resulting in more deaths long term. This happens because covid-19 related mortality is highly skewed towards older age groups. In the absence of an effective vaccination programme, none of the proposed mitigation strategies in the UK would reduce the predicted total number of deaths below 200 000.”

11. [“Modeling social distancing strategies to prevent SARS-CoV2 spread in Israel- A Cost-effectiveness analysis”](#) by Amir Shlomai, Ari Leshno, Ella H Sklan, Moshe Leshno. MedRxiv Pre-Print. September 20, 2020. “A nationwide lockdown is expected to save on average 274 (median 124, interquartile range (IQR): 71-221) lives compared to the 'testing, tracing, and isolation' approach. However, the ICER will be on average \$45,104,156 (median \$ 49.6 million, IQR: 22.7-220.1) to prevent one case of death. Conclusions: A national lockdown has a moderate advantage in saving lives with tremendous costs and possible overwhelming economic effects. These findings should assist decision-makers in dealing with additional waves of this pandemic.”

12. [Too Little of a Good Thing A Paradox of Moderate Infection Control](#), by Ted Cohen and Marc Lipsitch. Epidemiology. 2008 Jul; 19(4): 588–589. “The link between limiting pathogen exposure and improving public health is not always so straightforward. Reducing the risk that each member of a community will be exposed to a pathogen has the attendant effect of increasing the average age at which infections occur. For pathogens that inflict greater morbidity at older ages, interventions that reduce but do not eliminate exposure can paradoxically increase the number of cases of severe disease by shifting the burden of infection toward older individuals.”

13. [“Smart Thinking, Lockdown and COVID-19: Implications for Public Policy”](#) by Morris Altman. Journal of Behavioral Economics for Policy, 2020. “The response to COVID-19 has been overwhelmingly to lockdown much of the world's economies in order to minimize death rates as well as the immediate negative effects of COVID-19. I argue that such policy is too often de-contextualized as it ignores policy externalities, assumes death rate calculations are appropriately accurate and, and as well, assumes focusing on direct Covid-19 effects to maximize human welfare is appropriate. As a result of this approach current policy can be misdirected and with highly negative effects on human welfare. Moreover, such policies can inadvertently result in not minimizing death rates (incorporating externalities) at all, especially in the long run. Such misdirected and sub-optimal policy is a product of policy makers using inappropriate mental models which are lacking in a number of key areas; the failure to take a more comprehensive macro perspective to address the virus, using bad heuristics or decision-making tools, relatedly not recognizing the differential effects of the virus, and adopting herding strategy (follow-the-leader) when developing policy. Improving the decision-making environment, inclusive of providing more comprehensive governance and improving mental models could have lockdowns throughout the world thus yielding much higher levels of human welfare.”

14. "[SARS-CoV-2 waves in Europe: A 2-stratum SEIRS model solution](#)" by Levan Djaparidze and Federico Lois. MedRxiv pre-print, October 23, 2020. "We found that 180-day of mandatory isolations to healthy <60 (i.e. schools and workplaces closed) produces more final deaths if the vaccination date is later than (Madrid: Feb 23 2021; Catalonia: Dec 28 2020; Paris: Jan 14 2021; London: Jan 22 2021). We also modeled how average isolation levels change the probability of getting infected for a single individual that isolates differently than average. That led us to realize disease damages to third parties due to virus spreading can be calculated and to postulate that an individual has the right to avoid isolation during epidemics (SARS-CoV-2 or any other)."

15. "[Did Lockdown Work? An Economist's Cross-Country Comparison](#)" by Christian Bjørnskov. *CESifo Economic Studies* March 29, 2021. "The lockdowns in most Western countries have thrown the world into the most severe recession since World War II and the most rapidly developing recession ever seen in mature market economies. They have also caused an erosion of fundamental rights and the separation of powers in a large part of the world as both democratic and autocratic regimes have misused their emergency powers and ignored constitutional limits to policy-making (Bjørnskov and Voigt, 2020). It is therefore important to evaluate whether and to which extent the lockdowns have worked as officially intended: to suppress the spread of the SARS-CoV-2 virus and prevent deaths associated with it. Comparing weekly mortality in 24 European countries, the findings in this paper suggest that more severe lockdown policies have not been associated with lower mortality. In other words, the lockdowns have not worked as intended."

16. "[Four Stylized Facts about COVID-19](#)" ([alt-link](#)) by Andrew Atkeson, Karen Kopecky, and Tao Zha. NBER working paper 27719, August 2020. "One of the central policy questions regarding the COVID-19 pandemic is the question of which non-pharmaceutical interventions governments might use to influence the transmission of the disease. Our ability to identify empirically which NPI's have what impact on disease transmission depends on there being enough independent variation in both NPI's and disease transmission across locations as well as our having robust procedures for controlling for other observed and unobserved factors that might be influencing disease transmission. The facts that we document in this paper cast doubt on this premise.... The existing literature has concluded that NPI policy and social distancing have been essential to reducing the spread of COVID-19 and the number of deaths due to this deadly pandemic. The stylized facts established in this paper challenge this conclusion."

17. "[How does Belarus have one of the lowest death rates in Europe?](#)" by Kata Karáth. *British Medical Journal*, September 15, 2020. "Belarus's beleaguered government remains unfazed by covid-19. President Aleksander Lukashenko, who has been in power since 1994, has flatly denied the seriousness of the pandemic, refusing to impose a lockdown, close schools, or cancel mass events like the Belarusian football league or the Victory Day parade. Yet the country's death rate is among the lowest in Europe—just over 700 in a population of 9.5 million with over 73 000 confirmed cases."

18. “Association between living with children and outcomes from COVID-19: an OpenSAFELY cohort study of 12 million adults in England” by Harriet Forbes, Caroline E Morton, Seb Bacon et al., by MedRxiv, November 2, 2020. “Among 9,157,814 adults ≤65 years, living with children 0-11 years was not associated with increased risks of recorded SARS-CoV-2 infection, COVID-19 related hospital or ICU admission but was associated with reduced risk of COVID-19 death (HR 0.75, 95%CI 0.62-0.92). Living with children aged 12-18 years was associated with a small increased risk of recorded SARS-CoV-2 infection (HR 1.08, 95%CI 1.03-1.13), but not associated with other COVID-19 outcomes. Living with children of any age was also associated with lower risk of dying from non-COVID-19 causes. Among 2,567,671 adults >65 years there was no association between living with children and outcomes related to SARS-CoV-2. We observed no consistent changes in risk following school closure.”

19. “Exploring inter-country coronavirus mortality.” By Trevor Nell, Ian McGorian, Nick Hudson. Pandata, July 7, 2020. “For each country put forward as an example, usually in some pairwise comparison and with an attendant single cause explanation, there are a host of countries that fail the expectation. We set out to model the disease with every expectation of failure. In choosing variables it was obvious from the outset that there would be contradictory outcomes in the real world. But there were certain variables that appeared to be reliable markers as they had surfaced in much of the media and pre-print papers. These included age, co-morbidity prevalence and the seemingly light population mortality rates in poorer countries than that in richer countries. Even the worst among developing nations—a clutch of countries in equatorial Latin America—have seen lighter overall population mortality than the developed world. Our aim therefore was not to develop the final answer, rather to seek common cause variables that would go some way to providing an explanation and stimulating discussion. There are some very obvious outliers in this theory, not the least of these being Japan. We test and find wanting the popular notions that lockdowns with their attendant social distancing and various other NPIs confer protection.”

20. “Covid-19 Mortality: A Matter of Vulnerability Among Nations Facing Limited Margins of Adaptation” by Quentin De Larochelambert, Andy Marc, Juliana Antero, Eric Le Bourg, and Jean-François Toussaint. Frontiers in Public Health, 19 November 2020. “Higher Covid death rates are observed in the [25/65°] latitude and in the [-35/-125°] longitude ranges. The national criteria most associated with death rate are life expectancy and its slowdown, public health context (metabolic and non-communicable diseases (NCD) burden vs. infectious diseases prevalence), economy (growth national product, financial support), and environment (temperature, ultra-violet index). Stringency of the measures settled to fight pandemic, including lockdown, did not appear to be linked with death rate. Countries that already experienced a stagnation or regression of life expectancy, with high income and NCD rates, had the highest price to pay. This burden was not alleviated by more stringent public decisions. Inherent factors have predetermined the Covid-19 mortality: understanding them may improve prevention strategies by increasing population resilience through better physical fitness and immunity.”

21. “States with the Fewest Coronavirus Restrictions” by Adam McCann. WalletHub, Oct 6, 2020. This study assesses and ranks stringencies in the United States by states. The results are plotted against deaths per capita and unemployment. The graphics reveal no relationship in stringency level as it relates to the death rates, but finds a clear relationship between stringency and unemployment.

22. The Mystery of Taiwan: Commentary on the Lancet Study of Taiwan and New Zealand, by Amelia Janaskie. American Institute for Economic Research, November 2, 2020. “The Taiwanese case reveals something extraordinary about pandemic response. As much as public-health authorities imagine that the trajectory of a new virus can be influenced or even controlled by policies and responses, the current and past experiences of coronavirus illustrate a different point. The severity of a new virus might have far more to do with endogenous factors within a population rather than the political response. According to the lockdown narrative, Taiwan did almost everything ‘wrong’ but generated what might in fact be the best results in terms of public health of any country in the world.”

23. “Predicting the Trajectory of Any COVID19 Epidemic From the Best Straight Line” by Michael Levitt, Andrea Scaiewicz, Francesco Zonta. MedRxiv, Pre-print, June 30, 2020. “Comparison of locations with over 50 deaths shows all outbreaks have a common feature: $H(t)$ defined as $\log_e(X(t)/X(t-1))$ decreases linearly on a log scale, where $X(t)$ is the total number of Cases or Deaths on day, t (we use \ln for \log_e). The downward slopes vary by about a factor of three with time constants ($1/\text{slope}$) of between 1 and 3 weeks; this suggests it may be possible to predict when an outbreak will end. Is it possible to go beyond this and perform early prediction of the outcome in terms of the eventual plateau number of total confirmed cases or deaths? We test this hypothesis by showing that the trajectory of cases or deaths in any outbreak can be converted into a straight line. Specifically $Y(t) \equiv -\ln(\ln(N/X(t)))$, is a straight line for the correct plateau value N , which is determined by a new method, Best-Line Fitting (BLF). BLF involves a straight-line facilitation extrapolation needed for prediction; it is blindingly fast and amenable to optimization. We find that in some locations that entire trajectory can be predicted early, whereas others take longer to follow this simple functional form.”

24. “Government mandated lockdowns do not reduce Covid-19 deaths: implications for evaluating the stringent New Zealand response” by John Gibson. New Zealand Economic Papers, August 25, 2020. “The New Zealand policy response to Coronavirus was the most stringent in the world during the Level 4 lockdown. Up to 10 billion dollars of output ($\approx 3.3\%$ of GDP) was lost in moving to Level 4 rather than staying at Level 2, according to Treasury calculations. For lockdown to be optimal requires large health benefits to offset this output loss. Forecast deaths from epidemiological models are not valid counterfactuals, due to poor identification. Instead, I use empirical data, based on variation amongst United States counties, over one-fifth of which just had social distancing rather than lockdown. Political drivers of lockdown provide identification. Lockdowns do not reduce Covid-19 deaths. This

pattern is visible on each date that key lockdown decisions were made in New Zealand. The apparent ineffectiveness of lockdowns suggests that New Zealand suffered large economic costs for little benefit in terms of lives saved.”

25. “Lockdowns and Closures vs COVID – 19: COVID Wins” by Surjit S Bhalla, executive director for India of the International Monetary Fund. “For the first time in human history, lockdowns were used as a strategy to counter the virus. While conventional wisdom, to date, has been that lockdowns were successful (ranging from mild to spectacular) we find not one piece of evidence supporting this claim.”

26. “Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19: A Tale of Three Models” by Vincent Chin, John P.A. Ioannidis, Martin A. Tanner, Sally Cripps, MedXriv, July 22, 2020. “Inferences on effects of NPIs are non-robust and highly sensitive to model specification. Claimed benefits of lockdown appear grossly exaggerated.”

27. “Assessing Mandatory Stay-at-Home and Business Closure Effects on the Spread of COVID-19” by Eran Bendavid, Christopher Oh, Jay Bhattacharya, John P.A. Ioannidis. European Journal of Clinical Investigation, January 5, 2021. “Implementing any NPIs was associated with significant reductions in case growth in 9 out of 10 study countries, including South Korea and Sweden that implemented only IrNPIs (Spain had a non-significant effect). After subtracting the epidemic and IrNPI effects, we find no clear, significant beneficial effect of mrNPIs on case growth in any country. In France, e.g., the effect of mrNPIs was +7% (95CI -5%-19%) when compared with Sweden, and +13% (-12%-38%) when compared with South Korea (positive means pro-contagion). The 95% confidence intervals excluded 30% declines in all 16 comparisons and 15% declines in 11/16 comparisons.”

28. “Lockdown Effects on Sars-CoV-2 Transmission – The evidence from Northern Jutland” by Kasper Planeta Kepp and Christian Bjørnskov. MedXriv, January 4, /2021.”The exact impact of lockdowns and other NPIs on Sars-CoV-2 transmission remain a matter of debate as early models assumed 100% susceptible homogenously transmitting populations, an assumption known to overestimate counterfactual transmission, and since most real epidemiological data are subject to massive confounding variables. Here, we analyse the unique case-controlled epidemiological dataset arising from the selective lockdown of parts of Northern Denmark, but not others, as a consequence of the spread of mink-related mutations in November 2020. Our analysis shows that while infection levels decreased, they did so before lockdown was effective, and infection numbers also decreased in neighbour municipalities without mandates. Direct spill-over to neighbour municipalities or the simultaneous mass testing do not explain this. Instead, control of infection pockets possibly together with voluntary social behaviour was apparently effective before the mandate, explaining why the infection decline occurred before and in both the mandated and non-mandated areas. The data suggest that efficient infection surveillance and voluntary compliance make full lockdowns unnecessary at least in some circumstances.”

29. “A First Literature Review: Lockdowns Only Had a Small Effect on COVID-19” by Jonas Herby, SSRN, January 6, 2021. “How important was the economic lockdowns in the spring of 2020 in curbing the COVID-19 pandemic and how important was the lockdown in comparison to voluntary changes in behavior? In the spring, the overall social response to the COVID-19 pandemic consisted of a mix of voluntary and government mandated behavior changes. Voluntary behavior changes occurred on the basis of information, such as the number of people infected, the number of COVID-19-deaths and on the basis of the signal value associated with the official lockdown combined with appeals to the population to change its behavior. Mandated behavior changes took place as a result of the banning of certain activities deemed non-essential. Studies which differentiate between the two types of behavioral change find that, on average, mandated behavior changes accounts for only 9% (median: 0%) of the total effect on the growth of the pandemic stemming from behavioral changes. The remaining 91% (median: 100%) of the effect was due to voluntary behavior changes. This is excluding the effect of curfew and facemasks, which was not employed in all countries.”

30. “The effect of interventions on COVID-19” by Kristian Soltesz, Fredrik Gustafsson, Toomas Timpka, Joakim Jaldén, Carl Jidling, Albin Heimerson, Thomas B. Schön, Armin Spreco, Joakim Ekberg, Örjan Dahlström, Fredrik Bagge Carlson, Anna Jöud & Bo Bernhardsson . *Nature*, December 23, 2020. “Flaxman et al. took on the challenge of estimating the effectiveness of five categories of non-pharmaceutical intervention (NPI)—social distancing encouraged, self isolation, school closures, public events banned, and complete lockdown—on the spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). On the basis of mortality data collected between January and early May 2020, they concluded that only one of these, the lockdown, had been effective in 10 out of the 11 European countries that were studied. However, here we use simulations with the original model code to suggest that the conclusions of Flaxman et al. with regard to the effectiveness of individual NPIs are not justified. Although the NPIs that were considered have indisputably contributed to reducing the spread of the virus, our analysis indicates that the individual effectiveness of these NPIs cannot be reliably quantified.”

31. “Stay-at-home policy is a case of exception fallacy: an internet-based ecological study.” by R. F. Savaris, G. Pumi, J. Dalzochio & R. Kunst. *Nature*, March 5, 2021. “A recent mathematical model has suggested that staying at home did not play a dominant role in reducing COVID-19 transmission. The second wave of cases in Europe, in regions that were considered as COVID-19 controlled, may raise some concerns. Our objective was to assess the association between staying at home (%) and the reduction/increase in the number of deaths due to COVID-19 in several regions in the world.... After preprocessing the data, 87 regions around the world were included, yielding 3741 pairwise comparisons for linear regression analysis. Only 63 (1.6%) comparisons were significant. With our results, we were not able to explain if COVID-19 mortality is reduced by staying at home in ~ 98% of the comparisons after epidemiological weeks 9 to 34.... We were not able to explain the variation of deaths/million in different regions in the world by social isolation,

herein analyzed as differences in staying at home, compared to baseline. In the *restrictive* and *global* comparisons, only 3% and 1.6% of the comparisons were significantly different, respectively.”

32. “Evaluating the effects of shelter-in-place policies during the COVID-19 pandemic” by Christopher R. Berry, Anthony Fowler, Tamara Glazer, Samantha Handel-Meyer, and Alec MacMillen, Proceedings of the National Academy of Science of the USA, April 13, 2021. “We study the health, behavioral, and economic effects of one of the most politically controversial policies in recent memory, shelter-in-place orders during the COVID-19 pandemic. Previous studies have claimed that shelter-in-place orders saved thousands of lives, but we reassess these analyses and show that they are not reliable. We find that shelter-in-place orders had no detectable health benefits, only modest effects on behavior, and small but adverse effects on the economy. To be clear, our study should not be interpreted as evidence that social distancing behaviors are not effective. Many people had already changed their behaviors before the introduction of shelter-in-place orders, and shelter-in-place orders appear to have been ineffective precisely because they did not meaningfully alter social distancing behavior.”

33. “Inferring UK COVID-19 fatal infection trajectories from daily mortality data: Were infections already in decline before the UK lockdowns?” by Simon Wood. Biometric Practice, March 30, 2021. “What the results show is that, in the absence of strong assumptions, the currently most reliable openly available data strongly suggest that the decline in infections in the United Kingdom began before the first full lockdown, suggesting that the measures preceding lockdown may have been sufficient to bring the epidemic under control, and that community infections, unlike deaths, were probably at a low level well before the first lockdown was eased. Such a scenario would be consistent with the infection profile in Sweden, which began its decline in fatal infections shortly after the United Kingdom, but did so on the basis of measures well short of full lockdown.”

34. “COVID-19 Lockdown Policies: An Interdisciplinary Review” by Oliver Robinson, SSRN (in review) February 21, 2020. “Biomedical evidence from the early months of the pandemic suggests that lockdowns were associated with a reduced viral reproductive rate, but that less restrictive measures also had a similar effect. Lockdowns are associated with reduced mortality in epidemiological modelling studies but not in studies based on empirical data from the Covid-19 pandemic. Psychological research supports the proposition that lengthy lockdowns may exacerbate stressors such as social isolation and unemployment that have been shown to be strong predictors of falling ill if exposed to a respiratory virus. Studies at the economic level of analysis points to the possibility that deaths associated with economic harms or underfunding of other health issues may outweigh the deaths that lockdowns save, and that the extremely high financial cost of lockdowns may have negative implications for overall population health in terms of diminished resources for treating other conditions. Research on ethics in relation to lockdowns points to the inevitability of value judgements in balancing different kinds of harms and benefits than lockdowns cause.”

35. "[Covid Lockdown Cost/Benefits: A Critical Assessment of the Literature](#)" by Douglas W. Allen. Working paper, Simon Fraser University, April 2021. "An examination of over 80 Covid-19 studies reveals that many relied on assumptions that were false, and which tended to over-estimate the benefits and under-estimate the costs of lockdown. As a result, most of the early cost/benefit studies arrived at conclusions that were refuted later by data, and which rendered their cost/benefit findings incorrect. Research done over the past six months has shown that lockdowns have had, at best, a marginal effect on the number of Covid-19 deaths. Generally speaking, the ineffectiveness of lockdown stems from voluntary changes in behavior. Lockdown jurisdictions were not able to prevent non-compliance, and non-lockdown jurisdictions benefited from voluntary changes in behavior that mimicked lockdowns. The limited effectiveness of lockdowns explains why, after one year, the unconditional cumulative deaths per million, and the pattern of daily deaths per million, is not negatively correlated with the stringency of lockdown across countries. Using a cost/benefit method proposed by Professor Bryan Caplan, and using two extreme assumptions of lockdown effectiveness, the cost/benefit ratio of lockdowns in Canada, in terms of life-years saved, is between 3.6–282. That is, it is possible that lockdown will go down as one of the greatest peacetime policy failures in Canada's history."

[READ MORE](#)

AIER Staff

Founded in 1933, the American Institute for Economic Research (AIER) is one of the oldest and most respected nonpartisan economic research and advocacy organizations in the country. With a global reach and influence, AIER is dedicated to developing and promoting the ideas of pure freedom and private governance by **combining advanced economic research with accessible media outreach and educational programming** to cultivate a better, broader understanding of the fundamental principles that enable peace and prosperity around the world.



Get notified of new articles from AIER Staff and AIER.

[SUBSCRIBE](#)

Related Articles – Crisis, Science

Τα Lockdowns δεν ελέγχουν τον κοροναϊό: Τα στοιχεία.

aier.org/article/lockdowns-do-not-control-the-coronavirus-the-evidence

- 19 Δεκεμβρίου, 2020 Χρόνος ανάγνωσης: 19 λεπτά

Η χρήση καθολικού κλειδώματος σε περίπτωση εμφάνισης ενός νέου παθογόνου δεν έχει προηγούμενο. Πρόκειται για ένα επιστημονικό πείραμα σε πραγματικό χρόνο, με το μεγαλύτερο μέρος του ανθρώπινου πληθυσμού να χρησιμοποιείται ως πειραματόζωα. Το κόστος είναι τεράστιο.

Το ερώτημα είναι αν τα lockdowns λειτούργησαν για τον έλεγχο του ιού με τρόπο που να μπορεί να επαληθευτεί επιστημονικά. Με βάση τις ακόλουθες μελέτες, η απάντηση είναι όχι και για διάφορους λόγους: κακά δεδομένα, καμία συσχέτιση, καμία απόδειξη αιτιώδους συνάφειας, ανώμαλες εξαιρέσεις κ.ο.κ. Δεν υπάρχει καμία σχέση μεταξύ των lockdowns (ή όπως αλλιώς θέλουν να τα αποκαλούν οι άνθρωποι για να αποκρύψουν την πραγματική τους φύση) και του ελέγχου του ιού.

Ίσως αυτή να είναι μια σοκαριστική αποκάλυψη, δεδομένου ότι οι καθολικοί κοινωνικοί και οικονομικοί έλεγχοι γίνονται η νέα ορθοδοξία. Σε έναν πιο υγιή κόσμο, το βάρος της απόδειξης θα έπρεπε πραγματικά να ανήκει στους κλειδαράδες, αφού αυτοί είναι που ανέτρεψαν 100 χρόνια σοφίας της δημόσιας υγείας και την αντικατέστησαν με μια μη δοκιμασμένη, από πάνω προς τα κάτω επιβολή στην ελευθερία και τα ανθρώπινα δικαιώματα. Ποτέ δεν αποδέχθηκαν αυτό το βάρος. Θεώρησαν αξιωματικό ότι ένας ιός μπορεί να εκφοβιστεί και να τρομάξει με διαπιστευτήρια, διατάγματα, ομιλίες και μασκοφόρους χωροφύλακες.

Τα στοιχεία υπέρ του αποκλεισμού είναι σοκαριστικά ισχνά και βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη σύγκριση των αποτελεσμάτων του πραγματικού κόσμου με τις τρομακτικές προβλέψεις που δημιουργούνται από υπολογιστή και προέρχονται από εμπειρικά μη δοκιμασμένα μοντέλα, και στη συνέχεια απλώς υποστηρίζουν ότι οι αυστηρότητες και οι "μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις" ευθύνονται για τη διαφορά μεταξύ του φανταστικού και του πραγματικού αποτελέσματος. Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες κατά του αποκλεισμού είναι τεκμηριωμένες, ισχυρές και εμπειριστατωμένες, αντιμετωπίζοντας τα δεδομένα που έχουμε (με όλες τις ατέλειές τους) και εξετάζοντας τα αποτελέσματα υπό το πρίσμα των ελέγχων στον πληθυσμό.

Μεγάλο μέρος του ακόλουθου καταλόγου έχει συγκεντρωθεί από τον μηχανικό δεδομένων I vor Cummins, ο οποίος έχει διεξάγει μια ετήσια εκπαιδευτική προσπάθεια για να ανατρέψει την πνευματική υποστήριξη για το κλειδωμα. Η AIER έχει προσθέσει τις δικές της και τις περιλήψεις. Το συμπέρασμα είναι ότι ο ιός θα κάνει ό,τι κάνουν οι ιοί, όπως πάντα στην ιστορία των λοιμωδών νοσημάτων. Έχουμε εξαιρετικά περιορισμένο έλεγχο πάνω τους, και αυτός που έχουμε είναι συνδεδεμένος με τον χρόνο και τον τόπο. Ο φόβος, ο πανικός και ο εξαναγκασμός δεν είναι ιδανικές στρατηγικές για τη διαχείριση των ιών. Η νοημοσύνη και η ιατρική θεραπευτική τα καταφέρνουν πολύ καλύτερα.

(Οι μελέτες αυτές επικεντρώνονται μόνο στον εγκλωβισμό και τη σχέση τους με τον έλεγχο των ιών. Δεν υπεισέρχονται στα αναρίθμητα συναφή ζητήματα που έχουν ταλαιπωρήσει τον κόσμο, όπως οι εντολές για μάσκες, τα ζητήματα των δοκιμών PCR, το πρόβλημα της λανθασμένης ταξινόμησης των θανάτων ή οποιαδήποτε συγκεκριμένα ζητήματα που σχετίζονται με ταξιδιωτικούς περιορισμούς, κλείσιμο εστιατορίων και εκατοντάδες άλλες λεπτομέρειες για τις οποίες θα γραφτούν ολόκληρες βιβλιοθήκες στο μέλλον).

1. "Μια ανάλυση σε επίπεδο χώρας που μετρά τον αντίκτυπο των κυβερνητικών δράσεων, της ετοιμότητας της χώρας και των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων στη θνησιμότητα από COVID-19 και τη σχετική υγεία

ο utcomes" των Rabail Chaudhry, George Dranitsaris, Talha Mubashir, Justyna Bartoszko, Sheila Riazi. *EClinicalMedicine* 25 (2020) 100464. "[F]ull lockdowns and wide-spread COVID-19 testing were not associated with reductions in the number of critical cases or overall mortality."

2. "Was Germany's Corona Lockdown Necessary?" των Christof Kuhbandner, Stefan Homburg, Harald Walach, Stefan Hockertz. *Advance: Sage Preprint*, 23 Ιουνίου 2020. "Τα επίσημα στοιχεία από την υπηρεσία RKI της Γερμανίας υποδηλώνουν έντονα ότι η εξάπλωση του κοροναϊού στη Γερμανία υποχώρησε αυτόνομα, πριν γίνουν αποτελεσματικές οι όποιες παρεμβάσεις. Έχουν προταθεί διάφοροι λόγοι για μια τέτοια αυτόνομη υποχώρηση.

Ένας από αυτούς είναι ότι οι διαφορές στην ευαισθησία και τη συμπεριφορά των ξενιστών μπορεί να οδηγήσουν σε ανοσία αγέλης σε ένα σχετικά χαμηλό επίπεδο επιπολασμού. Ο συνυπολογισμός των ατομικών διακυμάνσεων στην ευαισθησία ή την έκθεση στον κορονοϊό δίνει ένα μέγιστο 17% έως 20% του πληθυσμού που πρέπει να έχει μολυνθεί για να επιτευχθεί ανοσία της αγέλης, μια εκτίμηση που υποστηρίζεται εμπειρικά από τη συνομοταξία του κρουαζιερόπλοιου Diamond Princess. Ένας άλλος λόγος είναι ότι η εποχικότητα μπορεί επίσης να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διάχυση".

3. "Εκτίμηση της τρέχουσας εξέλιξης της επιδημίας SARS-CoV-2 στη Γερμανία" των Matthias an der Heiden, Osamah Hamouda. Robert Koch-Institut, 22 Απριλίου 2020. "Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, δεν εμφανίζονται όλοι οι μολυσμένοι άνθρωποι συμπτώματα, δεν πηγαίνουν όλοι όσοι εμφανίζουν συμπτώματα σε ιατρείο, δεν εξετάζονται όλοι όσοι πηγαίνουν σε ιατρείο και δεν καταγράφονται επίσης όλοι όσοι έχουν θετικό αποτέλεσμα σε ένα σύστημα συλλογής δεδομένων. Επιπλέον, υπάρχει ένα ορισμένο χρονικό διάστημα μεταξύ όλων αυτών των επιμέρους βημάτων, έτσι ώστε κανένα σύστημα έρευνας, όσο καλό κι αν είναι, να μην μπορεί να κάνει μια δήλωση σχετικά με την τρέχουσα διαδικασία μόλυνσης χωρίς πρόσθετες υποθέσεις και υπολογισμούς".

4. Μειώθηκαν οι λοιμώξεις COVID-19 πριν από το κλείδωμα του Ηνωμένου Βασιλείου; από τον Simon N. Wood. Cornell University pre-print, 8 Αυγούστου 2020. "Μια προσέγγιση του αντίστροφου προβλήματος Bayes που εφαρμόζεται σε δεδομένα του Ηνωμένου Βασιλείου σχετικά με τους θανάτους από COVID-19 και την κατανομή της διάρκειας της νόσου υποδηλώνει ότι οι λοιμώξεις ήταν σε πτώση πριν από το πλήρες κλείδωμα του Ηνωμένου Βασιλείου (24 Μαρτίου 2020) και ότι οι λοιμώξεις στη Σουηδία άρχισαν να μειώνονται μόλις μία ή δύο ημέρες αργότερα. Μια ανάλυση των δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου με τη χρήση του μοντέλου των Flaxman et al. (2020, Nature 584) δίνει το ίδιο αποτέλεσμα υπό χαλάρωση των προηγούμενων παραδοχών του για το R."

5. "Σχόλιο για τους Flaxman κ.ά. (2020): Οι ψευδαισθητικές επιδράσεις των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων για τον COVID-19 στην Ευρώπη" των Stefan Homburg και Christof Kuhbandner. 17 Ιουνίου 2020. Advance, Sage Pre-Print. "Σε πρόσφατο άρθρο τους, οι Flaxman et al. ισχυρίζονται ότι οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις που επιβλήθηκαν από 11 ευρωπαϊκές χώρες έσωσαν εκατομμύρια ζωές. Δείχνουμε ότι οι μέθοδοί τους εμπεριέχουν κυκλικό συλλογισμό. Τα υποτιθέμενα αποτελέσματα είναι καθαρά τεχνουργήματα, τα οποία έρχονται σε αντίθεση με τα δεδομένα. Επιπλέον, αποδεικνύουμε ότι το κλείδωμα του Ηνωμένου Βασιλείου ήταν τόσο περιττό όσο και αναποτελεσματικό".

6. Ανάλυση του καθηγητή Ben Israel για τη μετάδοση των ιών. 16 Απριλίου 2020. "Κάποιοι μπορεί να ισχυριστούν ότι η μείωση του αριθμού των πρόσθετων ασθενών κάθε μέρα είναι αποτέλεσμα του αυστηρού αποκλεισμού που επέβαλαν η κυβέρνηση και οι υγειονομικές αρχές. Η εξέταση των στοιχείων από διάφορες χώρες σε όλο τον κόσμο θέτει ένα βαρύ ερωτηματικό στην παραπάνω δήλωση. Αποδεικνύεται ότι ένα παρόμοιο μοτίβο - ραγδαία αύξηση των λοιμώξεων που φτάνει στο αποκορύφωμά της την έκτη εβδομάδα και μειώνεται από την όγδοη εβδομάδα - είναι κοινό σε όλες τις χώρες στις οποίες ανακαλύφθηκε η ασθένεια, ανεξάρτητα από τις πολιτικές αντιμετώπισης: ορισμένες επέβαλαν αυστηρό και άμεσο αποκλεισμό που περιελάμβανε όχι μόνο "κοινωνική αποστασιοποίηση" και απαγόρευση του συνωστισμού, αλλά και αποκλεισμό της οικονομίας (όπως το Ισραήλ)- ορισμένες "αγνόησαν" τη μόλυνση και συνέχισαν σχεδόν κανονικά τη ζωή (όπως η Ταϊβάν, η Κορέα ή η Σουηδία), και ορισμένες υιοθέτησαν αρχικά μια επιεική πολιτική αλλά σύντομα επέστρεψαν σε πλήρη αποκλεισμό (όπως η Ιταλία ή η Πολιτεία της Νέας Υόρκης).

Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα δείχνουν παρόμοιες χρονικές σταθερές μεταξύ όλων αυτών των χωρών όσον αφορά την αρχική ταχεία ανάπτυξη και την υποχώρηση της νόσου".

7. "Επίδραση των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων κατά του COVID-19 στην Ευρώπη: μια οιονεί πειραματική μελέτη" των Paul Raymond Hunter, Felipe Colon-Gonzalez, Julii Suzanne Brainard, Steve Rushton. MedRxiv Pre-print 1 Μαΐου 2020. "Η τρέχουσα επιδημία του COVID-19 δεν έχει προηγούμενο στην πρόσφατη ιστορία, όπως και οι παρεμβάσεις κοινωνικής αποστασιοποίησης που οδήγησαν σε σημαντική ανακοπή της οικονομικής και κοινωνικής ζωής τόσων πολλών χωρών. Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγα εμπειρικά στοιχεία σχετικά με το ποια

μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης έχουν τον μεγαλύτερο αντίκτυπο... Και από τις δύο ομάδες μοντελοποίησης, διαπιστώσαμε ότι το κλείσιμο των εκπαιδευτικών εγκαταστάσεων, η απαγόρευση μαζικών συγκεντρώσεων και το κλείσιμο ορισμένων μη απαραίτητων επιχειρήσεων σχετίζονταν με μειωμένη επίπτωση, ενώ η παραμονή στο σπίτι και το κλείσιμο όλων των μη απαραίτητων επιχειρήσεων δεν σχετίζονταν με καμία ανεξάρτητη πρόσθετη επίπτωση".

8. "Οι πολιτικές πλήρους κλειδώματος στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης δεν έχουν εμφανείς επιπτώσεις στην επιδημία του COVID-19" του Thomas Meunier. MedRxiv Pre-print 1 Μαΐου 2020. "Αυτό φαινομενολογική μελέτη αξιολογεί τις επιπτώσεις των στρατηγικών πλήρους κλειδώματος που εφαρμόστηκαν στην Ιταλία, τη Γαλλία, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο, στην επιβράδυνση της επιδημίας COVID-19 το 2020.

Συγκρίνοντας την πορεία της επιδημίας πριν και μετά το κλείδωμα, δεν βρίσκουμε ενδείξεις ασυνέχειας στις τάσεις του ρυθμού ανάπτυξης, του χρόνου διπλασιασμού και του αριθμού αναπαραγωγής. Προεκτείνοντας τις τάσεις του ρυθμού ανάπτυξης πριν από τον αποκλεισμό, παρέχουμε εκτιμήσεις του αριθμού των θανάτων σε περίπτωση απουσίας πολιτικών αποκλεισμού και δείχνουμε ότι οι στρατηγικές αυτές ενδέχεται να μην είχαν σώσει καμία ζωή στη δυτική Ευρώπη. Δείχνουμε επίσης ότι οι γειτονικές χώρες που εφαρμόζουν λιγότερο περιοριστικά μέτρα κοινωνικής απομάκρυνσης (σε αντίθεση με τον κατ' οίκον περιορισμό που επιβάλλεται από την αστυνομία) εμφανίζουν μια πολύ παρόμοια χρονική εξέλιξη της επιδημίας".

9. "Trajectory of COVID-19 epidemic in Europe" των Marco Colombo, Joseph Mellor, Helen M Colhoun, M. Gabriela M. Gomes, Paul M McKeigue. MedRxiv Pre-print. Αναρτήθηκε στις 28 Σεπτεμβρίου 2020. "Το κλασικό μοντέλο "Ευαίσθητοι-Μολυσμένοι-Αποκαλυπτόμενοι" που διατυπώθηκε από τους Kermack και McKendrick υποθέτει ότι όλα τα άτομα του πληθυσμού είναι εξίσου ευαίσθητα στη μόλυνση. Από την προσαρμογή ενός τέτοιου μοντέλου στην πορεία της θνησιμότητας από COVID-19 σε 11 ευρωπαϊκές χώρες έως τις 4 Μαΐου 2020 οι Flaxman et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι "οι μεγάλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις - και ιδίως οι αποκλεισμοί - είχαν μεγάλη επίδραση στη μείωση της μετάδοσης". Δείχνουμε ότι η χαλάρωση της παραδοχής της ομοιογένειας ώστε να επιτραπεί η ατομική διακύμανση της ευαισθησίας ή της συνδεσιμότητας δίνει ένα μοντέλο που έχει καλύτερη προσαρμογή στα δεδομένα και ακριβέστερη 14ήμερη πρόβλεψη της θνησιμότητας στο μέλλον. Η αποδοχή της ετερογένειας μειώνει την εκτίμηση των "αντιφατικών" θανάτων που θα είχαν συμβεί αν δεν είχαν γίνει παρεμβάσεις από 3,2 εκατομμύρια σε 262.000, υποδηλώνοντας ότι το μεγαλύτερο μέρος της επιβράδυνσης και της αναστροφής της θνησιμότητας του COVID-19 εξηγείται από τη δημιουργία ανοσίας της αγέλης. Η εκτίμηση του κατωφλίου ανοσίας του κοπαδιού εξαρτάται από την τιμή που καθορίζεται για τον λόγο θνησιμότητας λόγω λοίμωξης (IFR): μια τιμή 0,3% για τον IFR δίνει 15% για το μέσο κατώφλι ανοσίας του κοπαδιού".

10. "Επίδραση του κλεισίματος των σχολείων στη θνησιμότητα από τη νόσο του κοροναϊού 2019: παλιές και νέες προβλέψεις" των Ken Rice, Ben Wynne, Victoria Martin, Graeme J Ackland. British Medical Journal, 15 Σεπτεμβρίου 2020. "Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι οι άμεσες παρεμβάσεις αποδείχθηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικές στη μείωση της αιχμής της ζήτησης για τη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) κλινών, αλλά επίσης παρατείνουν την επιδημία, σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγώντας μακροπρόθεσμα σε περισσότερους θανάτους. Αυτό συμβαίνει επειδή η θνησιμότητα που σχετίζεται με το covid-19 έχει μεγάλη διασπορά προς τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Ελλείπει ενός αποτελεσματικού προγράμματος εμβολιασμού, καμία από τις προτεινόμενες στρατηγικές μετριασμού στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν θα μείωνε τον προβλεπόμενο συνολικό αριθμό θανάτων κάτω από 200 000".

11. "Μοντελοποίηση στρατηγικών κοινωνικής αποστασιοποίησης για την πρόληψη της εξάπλωσης του SARS-CoV2 στο Ισραήλ- A Cost effectiveness analysis" των Amir Shlomain, Ari Leshno, Ella H Sklan, Moshe Leshno. MedRxiv Pre-Print. September 20, 2020. "Ένας πανεθνικός αποκλεισμός αναμένεται να σώσει κατά μέσο όρο 274 (διάμεση τιμή 124, διατεταρτημοριακό εύρος (IQR): 71-221) ζωές σε σύγκριση με την προσέγγιση "έλεγχος, εντοπισμός και απομόνωση". Ωστόσο, το ICER θα είναι κατά μέσο όρο 45.104.156 δολάρια (διάμεσος 49,6 εκατομμύρια δολάρια, IQR: 22,7-220,1) για την πρόληψη ενός περιστατικού θανάτου. Συμπεράσματα: Ο εθνικός αποκλεισμός έχει ένα μέτριο πλεονέκτημα στη διάσωση ζωών με τεράστιο κόστος και πιθανές συντριπτικές οικονομικές επιπτώσεις. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να βοηθήσουν τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων για την αντιμετώπιση πρόσθετων κυμάτων αυτής της πανδημίας".

12. Too Little of a Good Thing A Paradox of Moderate Infection Control, των Ted Cohen και Marc Lipsitch. *Επιδημιολογία*. 2008 Jul; 19(4): 588-589. "Η σχέση μεταξύ του περιορισμού της έκθεσης σε παθογόνα και της βελτίωσης της δημόσιας υγείας δεν είναι πάντα τόσο απλή. Η μείωση του κινδύνου να εκτεθεί κάθε μέλος μιας κοινότητας σε ένα παθογόνο έχει ως επακόλουθο την αύξηση της μέσης ηλικίας εμφάνισης των λοιμώξεων. Για παθογόνα που προκαλούν μεγαλύτερη νοσηρότητα σε μεγαλύτερες ηλικίες, οι παρεμβάσεις που μειώνουν αλλά δεν εξαλείφουν την έκθεση μπορούν παραδόξως να αυξήσουν τον αριθμό των περιπτώσεων σοβαρής νόσου μετατοπίζοντας το βάρος της λοίμωξης προς τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας".

13. " Έξυπνη σκέψη, κλειδίωμα και COVID-19: Implications for Public Policy" του Morris Altman. *Journal of Behavioral Economics for Policy*, 2020. "Η αντίδραση στο COVID-19 ήταν σε συντριπτικό βαθμό το κλειδίωμα μεγάλου μέρους των οικονομιών του κόσμου, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τα ποσοστά θανάτου καθώς και οι άμεσες αρνητικές επιπτώσεις του COVID-19. Υποστηρίζω ότι μια τέτοια πολιτική είναι πολύ συχνά αποδιάρθρωμένη, καθώς αγνοεί τις εξωτερικές επιδράσεις της πολιτικής, υποθέτει ότι οι υπολογισμοί των ποσοστών θανάτου είναι κατάλληλα ακριβείς και, καθώς επίσης, υποθέτει ότι η εστίαση στις άμεσες επιπτώσεις του Covid-19 για τη μεγιστοποίηση της ανθρώπινης ευημερίας είναι κατάλληλη. Ως αποτέλεσμα αυτής της προσέγγισης, η τρέχουσα πολιτική μπορεί να είναι λανθασμένη και με ιδιαίτερα αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη ευημερία. Επιπλέον, τέτοιες πολιτικές μπορεί ακούσια να οδηγήσουν στο να μην ελαχιστοποιηθούν καθόλου τα ποσοστά θανάτου (ενσωματώνοντας εξωτερικές επιδράσεις), ιδίως μακροπρόθεσμα. Μια τέτοια λανθασμένη και μη βέλτιστη πολιτική είναι προϊόν της χρήσης ακατάλληλων νοητικών μοντέλων από τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, τα οποία είναι ελλιπή σε διάφορους βασικούς τομείς: η αποτυχία να ληφθεί μια πιο ολοκληρωμένη μακροσκοπική προοπτική για την αντιμετώπιση του ιού, η χρήση κακών ευρετικών μεθόδων ή εργαλείων λήψης αποφάσεων, η μη αναγνώριση των διαφορικών επιπτώσεων του ιού και η υιοθέτηση της στρατηγικής του κοπαδιού (follow-the-leader) κατά την ανάπτυξη πολιτικής. Η βελτίωση του περιβάλλοντος λήψης αποφάσεων, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πιο ολοκληρωμένης διακυβέρνησης και της βελτίωσης των νοητικών μοντέλων, θα μπορούσε να έχει κλειδίωμα σε όλο τον κόσμο αποδίδοντας έτσι πολύ υψηλότερα επίπεδα ανθρώπινης ευημερίας".

14. "Κύματα SARS-CoV-2 στην Ευρώπη: A 2-stratum SEIRS model solution" των Levan Djaparidze και Federico Lois. *MedRxiv pre-print*, 23 Οκτωβρίου 2020. "Διαπιστώσαμε ότι η 180-ημερη υποχρεωτική απομόνωση σε υγιείς <60 (δηλ. κλειστά σχολεία και χώροι εργασίας) παράγει περισσότερους τελικούς θανάτους εάν η ημερομηνία εμβολιασμού είναι μεταγενέστερη από (Μαδρίτη: 23 Φεβρουαρίου 2021- Καταλονία: 28 Δεκεμβρίου 2020- Παρίσι: Ιανουάριος 2021- Λονδίνο: 14 Ιανουαρίου 2021: 22 Ιανουαρίου 2021). Μοντελοποιήσαμε επίσης πώς τα μέσα επίπεδα απομόνωσης μεταβάλλουν την πιθανότητα μόλυνσης για ένα μεμονωμένο άτομο που απομονώνεται διαφορετικά από το μέσο όρο. Αυτό μας οδήγησε στο να συνειδητοποιήσουμε ότι οι ζημιές ασθένειας σε τρίτους λόγω της εξάπλωσης του ιού μπορούν να υπολογιστούν και να διατυπώσουμε την άποψη ότι ένα άτομο έχει το δικαίωμα να αποφεύγει την απομόνωση κατά τη διάρκεια επιδημιών (SARS-CoV-2 ή οποιασδήποτε άλλης)".

15. "Did Lockdown Work? Η διακρατική σύγκριση ενός οικονομολόγου" του Christian Bjørnskov. *CEifo Economic Studies* 29 Μαρτίου 2021. "Το λουκέτο στις περισσότερες δυτικές χώρες έριξε τον κόσμο στην πιο σοβαρή ύφεση από τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο και στην πιο ταχέως εξελισσόμενη ύφεση που έχει παρατηρηθεί ποτέ στις ώριμες οικονομίες της αγοράς. Προκάλεσαν επίσης διάβρωση των θεμελιωδών δικαιωμάτων και της διάκρισης των εξουσιών σε μεγάλο μέρος του κόσμου, καθώς τόσο τα δημοκρατικά όσο και τα αυταρχικά καθεστώτα έκαναν κατάχρηση των εξουσιών έκτακτης ανάγκης και αγνόησαν τα συνταγματικά όρια στη χάραξη πολιτικής (Bjørnskov and Voigt, 2020). Επομένως, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί κατά πόσον και σε ποιο βαθμό τα μέτρα αποκλεισμού λειτούργησαν όπως επισήμως προβλεπόταν: να καταστείλουν την εξάπλωση του ιού SARS-CoV-2 και να αποτρέψουν τους θανάτους που συνδέονται με αυτόν. Συγκρίνοντας την εβδομαδιαία θνησιμότητα σε 24 ευρωπαϊκές χώρες, τα ευρήματα του παρόντος εγγράφου υποδηλώνουν ότι οι αυστηρότερες πολιτικές αποκλεισμού δεν έχουν συνδεθεί με χαμηλότερη θνησιμότητα. Με άλλα λόγια, τα μέτρα αποκλεισμού δεν λειτούργησαν όπως προβλεπόταν".

16. "Four Stylized Facts about COVID-19" (alt-link) των Andrew Atkeson, Karen Kopecky και Tao Zha. *NBER working paper 27719*, Αύγουστος 2020. "Ένα από τα κεντρικά ερωτήματα πολιτικής σχετικά με την πανδημία COVID-19 είναι το ερώτημα ποιες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν οι κυβερνήσεις για να επηρεάσουν τη μετάδοση της νόσου. Η ικανότητά μας να προσδιορίσουμε εμπειρικά ποιες μη

φαρμακευτικές αγωγές έχουν ποια επίδραση στη μετάδοση της νόσου εξαρτάται από το αν υπάρχει αρκετή ανεξάρτητη διακύμανση τόσο στις μη φαρμακευτικές αγωγές όσο και στη μετάδοση της νόσου σε διάφορες τοποθεσίες, καθώς και από το αν διαθέτουμε αξιόπιστες διαδικασίες για τον έλεγχο άλλων παρατηρούμενων και μη παρατηρούμενων παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν τη μετάδοση της νόσου. Τα γεγονότα που τεκμηριώνουμε σε αυτό το έγγραφο θέτουν υπό αμφισβήτηση αυτή την προϋπόθεση.... Η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η πολιτική για τα ΝΠΙ και η κοινωνική αποστασιοποίηση ήταν ουσιώδεις για τη μείωση της εξάπλωσης του COVID-19 και του αριθμού των θανάτων λόγω αυτής της θανατηφόρας πανδημίας. Τα τυποποιημένα γεγονότα που καθορίζονται σε αυτό το έγγραφο αμφισβητούν αυτό το συμπέρασμα".

17. "Πώς η Λευκορωσία έχει ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτων στην Ευρώπη;" της Kata Karáth. British Medical Journal, 15 Σεπτεμβρίου 2020. "Η ταλαιπωρημένη κυβέρνηση της Λευκορωσίας παραμένει ατάραχη από το covid-19. Ο πρόεδρος Αλεξάντερ Λουκασένκο, ο οποίος βρίσκεται στην εξουσία από το 1994, αρνείται κατηγορηματικά τη σοβαρότητα της πανδημίας, αρνούμενος να επιβάλει λουκέτο, να κλείσει σχολεία ή να ακυρώσει μαζικές εκδηλώσεις όπως το ποδοσφαιρικό πρωτάθλημα της Λευκορωσίας ή την παρέλαση για την Ημέρα της Νίκης. Ωστόσο, το ποσοστό θανάτων στη χώρα είναι από τα χαμηλότερα στην Ευρώπη - μόλις πάνω από 700 σε έναν πληθυσμό 9,5 εκατομμυρίων με πάνω από 73 000 επιβεβαιωμένα κρούσματα".

18. "Συσχέτιση μεταξύ της συμβίωσης με παιδιά και των αποτελεσμάτων του COVID-19: μια OpenSAFELY cohort study of 12 million adults in England" των Harriet Forbes, Caroline E Morton, Seb Bacon κ.ά., από το MedRxiv, 2 Νοεμβρίου 2020. "Μεταξύ 9.157.814 ενηλίκων ≤ 65 ετών, η συμβίωση με παιδιά 0-11 ετών δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καταγεγραμμένης λοίμωξης από SARS-CoV-2, εισαγωγής σε νοσοκομείο ή ΜΕΘ που σχετίζεται με COVID-19, αλλά συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου από COVID-19 (HR 0,75, 95%CI 0,62-0,92). Η συμβίωση με παιδιά ηλικίας 12-18 ετών συσχετίστηκε με μικρό αυξημένο κίνδυνο καταγεγραμμένης λοίμωξης από SARS-CoV-2 (HR 1,08, 95%CI 1,03-1,13), αλλά δεν συσχετίστηκε με άλλες εκβάσεις COVID-19. Η συμβίωση με παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από μη-COVID-19 αιτίες. Μεταξύ 2.567.671 ενηλίκων >65 ετών δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της συμβίωσης με παιδιά και των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τον SARS-CoV-2. Δεν παρατηρήσαμε σταθερές αλλαγές στον κίνδυνο μετά το κλείσιμο των σχολείων".

19. "Exploring inter-country coronavirus mortality" Από τους Trevor Nell, Ian McGorian, Nick Hudson. Pandata, 7 Ιουλίου 2020. "Για κάθε χώρα που προβάλλεται ως παράδειγμα, συνήθως σε κάποια σύγκριση ανά ζεύγη και με μια συνοδευτική εξήγηση μίας και μόνο αιτίας, υπάρχει ένα πλήθος χωρών που αποτυγχάνουν στην προσδοκία. Ξεκινήσαμε να μοντελοποιήσουμε την ασθένεια με κάθε προσδοκία αποτυχίας. Κατά την επιλογή των μεταβλητών ήταν εξ αρχής προφανές ότι θα υπήρχαν αντιφατικά αποτελέσματα στον πραγματικό κόσμο. Υπήρχαν όμως ορισμένες μεταβλητές που φάνηκαν να είναι αξιόπιστοι δείκτες, καθώς είχαν εμφανιστεί σε μεγάλο μέρος των μέσων ενημέρωσης και των προ-τυπωμένων εγγράφων. Αυτές περιλάμβαναν την ηλικία, τον επιπολασμό των συννοσηροτήτων και τα φαινομενικά ελαφριά ποσοστά θνησιμότητας του πληθυσμού στις φτωχότερες χώρες σε σχέση με αυτά των πλουσιότερων χωρών. Ακόμα και οι χειρότερες από τις αναπτυσσόμενες χώρες - μια ομάδα χωρών στην Ισημερινή Λατινική Αμερική - είχαν μικρότερη συνολική θνησιμότητα πληθυσμού από ό,τι ο ανεπτυγμένος κόσμος. Στόχος μας δεν ήταν επομένως να αναπτύξουμε την τελική απάντηση, αλλά να αναζητήσουμε μεταβλητές κοινής αιτίας που θα μπορούσαν να δώσουν κάποια εξήγηση και να διεγείρουν τη συζήτηση. Υπάρχουν ορισμένες πολύ προφανείς εξαιρέσεις σε αυτή τη θεωρία, με σημαντικότερη την Ιαπωνία. Δοκιμάζουμε και βρίσκουμε επιθυμητές τις δημοφιλείς αντιλήψεις ότι τα λουκέτα με τη συνακόλουθη κοινωνική αποστασιοποίηση και διάφορα άλλα ΜΔΠ παρέχουν προστασία".

20. "Θνησιμότητα Covid-19: Ένα θέμα ευπάθειας μεταξύ των εθνών που αντιμετωπίζουν περιορισμένα περιθώρια A daptation" των Quentin De Larochelambert, Andy Marc, Juliana Antero, Eric Le Bourg και Jean-François Toussaint. Frontiers in Public Health, 19 Νοεμβρίου 2020. "Υψηλότερα ποσοστά θανάτου του Covid παρατηρούνται στις περιοχές [25/65°] γεωγραφικού πλάτους και [-35/-125°] γεωγραφικού μήκους. Τα εθνικά κριτήρια που συνδέονται περισσότερο με το ποσοστό θνησιμότητας είναι το προσδόκιμο ζωής και η επιβράδυνσή του, το πλαίσιο της δημόσιας υγείας (επιβάρυνση από μεταβολικά και μη μεταδοτικά νοσήματα (ΜΜΚΝ) έναντι του επιπολασμού των λοιμωδών νοσημάτων), η οικονομία (ανάπτυξη του εθνικού προϊόντος, οικονομική στήριξη) και το περιβάλλον (θερμοκρασία, δείκτης υπεριώδους ακτινοβολίας). Η αυστηρότητα των μέτρων που ρυθμίστηκαν

για την καταπολέμηση της πανδημίας, συμπεριλαμβανομένου του αποκλεισμού, δεν φαίνεται να συνδέεται με το ποσοστό θνησιμότητας. Οι χώρες που είχαν ήδη βιώσει στασιμότητα ή οπισθοδρόμηση του προσδόκιμου ζωής, με υψηλό εισόδημα και υψηλά ποσοστά μη επιδημιολογικών νοσημάτων, είχαν το υψηλότερο τμήμα να πληρώσουν. Το βάρος αυτό δεν ανακουφίστηκε από αυστηρότερες δημόσιες αποφάσεις. Οι εγγενείς παράγοντες έχουν προκαθορίσει τη θνησιμότητα του Covid-19: η κατανόησή τους μπορεί να βελτιώσει τις στρατηγικές πρόληψης αυξάνοντας την ανθεκτικότητα του πληθυσμού μέσω της καλύτερης φυσικής κατάστασης και ανοσίας".

21. "Τα κράτη με τους λιγότερους περιορισμούς για τον κοροναϊό" του Adam McCann. WalletHub, 6 Οκτωβρίου 2020. Η μελέτη αυτή αξιολογεί και κατατάσσει τις αυστηρότητες στις Ηνωμένες Πολιτείες ανά πολιτεία. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται σε σχέση με τους κατά κεφαλήν θανάτους και την ανεργία. Τα γραφικά δεν αποκαλύπτουν καμία σχέση στο επίπεδο αυστηρότητας σε σχέση με τα ποσοστά θανάτων, αλλά διαπιστώνεται σαφής σχέση μεταξύ αυστηρότητας και ανεργίας.

22. Το μυστήριο της Ταϊβάν: Commentary on the Lancet Study of Taiwan and New Zealand, της Amelia Janaskie. Αμερικανικό Ινστιτούτο Οικονομικών Ερευνών, 2 Νοεμβρίου 2020. "Η περίπτωση της Ταϊβάν αποκαλύπτει κάτι εξαιρετικό σχετικά με την αντιμετώπιση της πανδημίας. Όσο κι αν οι αρχές δημόσιας υγείας φαντάζονται ότι η πορεία ενός νέου ιού μπορεί να επηρεαστεί ή ακόμη και να ελεγχθεί από πολιτικές και αντιδράσεις, οι τρέχουσες και προηγούμενες εμπειρίες του κοροναϊού καταδεικνύουν κάτι διαφορετικό. Η σοβαρότητα ενός νέου ιού μπορεί να έχει να κάνει πολύ περισσότερο με ενδογενείς παράγοντες εντός ενός πληθυσμού παρά με την πολιτική αντίδραση. Σύμφωνα με την αφήγηση περί αποκλεισμού, η Ταϊβάν έκανε σχεδόν τα πάντα "λάθος", αλλά δημιούργησε στην πραγματικότητα ίσως τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη δημόσια υγεία από οποιαδήποτε άλλη χώρα στον κόσμο".

23. "Predicting the Trajectory of Any COVID19 Epidemic From the Best Straight Line" των Michael Levitt, Andrea Scaiewicz, Francesco Zonta. MedRxiv, Pre-print, 30 Ιουνίου 2020. "Η σύγκριση των τοποθεσιών με πάνω από 50 θανάτους δείχνει ότι όλες οι επιδημίες έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό: Η $H(t)$ που ορίζεται ως $\log_e(X(t)/X(t-1))$ μειώνεται γραμμικά σε κλίμακα log, όπου $X(t)$ είναι ο συνολικός αριθμός των Περιπτώσεων ή των Θανάτων την ημέρα, t (χρησιμοποιούμε \ln για \log_e). Οι καθοδικές κλίσεις ποικίλλουν περίπου κατά έναν παράγοντα τρία με χρονικές σταθερές (1/κλίση) μεταξύ 1 και 3 εβδομάδων- αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι δυνατόν να προβλεφθεί πότε θα τελειώσει μια επιδημία. Είναι δυνατόν να προχωρήσουμε πέρα από αυτό και να κάνουμε πρώιμη πρόβλεψη της έκβασης όσον αφορά τον τελικό αριθμό οροφής των συνολικών επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ή των θανάτων; Εξετάζουμε αυτή την υπόθεση δείχνοντας ότι η πορεία των κρουσμάτων ή των θανάτων σε οποιαδήποτε επιδημία μπορεί να μετατραπεί σε ευθεία γραμμή. Συγκεκριμένα $Y(t) = -\ln(\ln(N/X(t)))$, είναι μια ευθεία γραμμή για τη σωστή τιμή οροφής N , η οποία καθορίζεται με μια νέα μέθοδο, την προσαρμογή καλύτερης γραμμής (BLF). Η BLF περιλαμβάνει μια ευθεία γραμμή διευκόλυνσης που απαιτείται για την πρόβλεψη- είναι τυφλά γρήγορη και επιδέχεται βελτιστοποίηση. Διαπιστώνουμε ότι σε ορισμένες τοποθεσίες ότι ολόκληρη η τροχιά μπορεί να προβλεφθεί νωρίς, ενώ άλλες χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να ακολουθήσουν αυτή την απλή λειτουργική μορφή".

24. "Τα κυβερνητικά επιβαλλόμενα λουκέτα δεν μειώνουν τους θανάτους από το Covid-19: επιπτώσεις για evaluating the stringent New Zealand response" του John Gibson. New Zealand Economic Papers, 25 Αυγούστου 2020. "Η πολιτική αντίδραση της Νέας Ζηλανδίας στον κοροναϊό ήταν η πιο αυστηρή στον κόσμο κατά τη διάρκεια του κλειδώματος επιπέδου 4. Έως και 10 δισεκατομμύρια δολάρια παραγωγής ($\approx 3,3\%$ του ΑΕΠ) χάθηκαν με τη μετάβαση στο επίπεδο 4 αντί να παραμείνει στο επίπεδο 2, σύμφωνα με υπολογισμούς του Υπουργείου Οικονομικών. Για να είναι βέλτιστο το κλειδώμα απαιτεί μεγάλα οφέλη για την υγεία ώστε να αντισταθμιστεί αυτή η απώλεια παραγωγής. Οι προβλεπόμενοι θάνατοι από επιδημιολογικά μοντέλα δεν είναι έγκυρα αντιπαραδείγματα, λόγω της κακής ταυτοποίησης. Αντ' αυτού, χρησιμοποιώ εμπειρικά δεδομένα, βασισμένα στη διακύμανση μεταξύ των κομητειών των Ηνωμένων Πολιτειών, πάνω από το ένα πέμπτο των οποίων είχαν απλώς κοινωνική απομάκρυνση αντί για εγκλεισμό. Οι πολιτικοί οδηγοί του κλειδώματος παρέχουν ταυτοποίηση. Τα λουκέτα δεν μειώνουν τους θανάτους από το Covid-19. Αυτό το μοτίβο είναι ορατό σε κάθε ημερομηνία που ελήφθησαν οι βασικές αποφάσεις για lockdown στη Νέα Ζηλανδία. Η προφανής αναποτελεσματικότητα των

lockdowns υποδηλώνει ότι η Νέα Ζηλανδία υπέστη μεγάλο οικονομικό κόστος για μικρό όφελος από την άποψη των σωζόμενων ζώων".

25. "Lockdowns and Closures vs COVID - 19: COVID Wins" του Surjit S Bhalla, εκτελεστικού διευθυντή για την Ινδία του Διεθνούς Νομισματικού Ταμείου. "Για πρώτη φορά στην ανθρώπινη ιστορία, τα λουκέτα χρησιμοποιήθηκαν ως στρατηγική για την αντιμετώπιση του ιού. Ενώ η συμβατική σοφία, μέχρι σήμερα, ήταν ότι τα lockdowns ήταν επιτυχημένα (από ήπια έως θεαματικά), δεν βρίσκουμε ούτε ένα στοιχείο που να υποστηρίζει αυτόν τον ισχυρισμό".

26. "Επιδράσεις των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στον COVID-19: A Tale of Three Models" των Vincent Chin, John P.A. Ioannidis, Martin A. Tanner, Sally Cripps, MedXriv, 22 Ιουλίου 2020. "Τα συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις των NPIs δεν είναι αξιόπιστα και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις προδιαγραφές του μοντέλου. Τα ισχυριζόμενα οφέλη του κλειδώματος εμφανίζονται υπερβολικά υπερβολικά".

27. "Αξιολόγηση των επιπτώσεων της υποχρεωτικής παραμονής στο σπίτι και του κλεισίματος επιχειρήσεων στην εξάπλωση των COVID-19" των Eran Bendavid, Christopher Oh, Jay Bhattacharya, John P.A. Ioannidis.

European Journal of Clinical Investigation, 5 Ιανουαρίου 2021. "Η εφαρμογή οποιουδήποτε NPI συνδέθηκε με σημαντική μείωση της αύξησης των κρουσμάτων σε 9 από τις 10 χώρες της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων της Νότιας Κορέας και της Σουηδίας που εφαρμόσαν μόνο IIRNPI (η Ισπανία είχε μη σημαντική επίδραση). Μετά την αφαίρεση των επιδημικών και IIRNPI επιδράσεων, δεν βρήκαμε καμία σαφή, σημαντική ευεργετική επίδραση των mIRNPIs στην αύξηση των κρουσμάτων σε καμία χώρα. Στη Γαλλία, π.χ., η επίδραση των mIRNPIs ήταν +7% (95CI -5%-19%) σε σύγκριση με τη Σουηδία και +13% (-12%-38%) σε σύγκριση με τη Νότια Κορέα (θετική σημαίνει υπέρ της μετάδοσης). Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης απέκλεισαν μειώσεις 30% και στις 16 συγκρίσεις και μειώσεις 15% σε 11/16 συγκρίσεις".

28. "Lockdown Effects on Sars-CoV-2 Transmission - The evidence from Northern Jutland" των Kasper Planeta Kepp και Christian Bjørnskov. MedXriv, 4 Ιανουαρίου /2021. "Η ακριβής επίδραση των lockdowns και άλλων NPIs στη μετάδοση του Sars-CoV-2 παραμένει αντικείμενο συζήτησης, καθώς τα πρώιμα μοντέλα υπέθεσαν 100% ευαίσθητους ομοιογενώς μεταδιδόμενους πληθυσμούς, μια υπόθεση που είναι γνωστό ότι υπερεκτιμά την αντιφατική μετάδοση, και δεδομένου ότι τα περισσότερα πραγματικά επιδημιολογικά δεδομένα υπόκεινται σε μαζικές συγχυτικές μεταβλητές. Εδώ, αναλύουμε το μοναδικό ελεγχόμενο κατά περίπτωση επιδημιολογικό σύνολο δεδομένων που προέκυψε από τον επιλεκτικό αποκλεισμό τμημάτων της Βόρειας Δανίας, αλλά όχι άλλων, ως συνέπεια της εξάπλωσης μεταλλάξεων που σχετίζονται με τη μινκ τον Νοέμβριο του 2020. Η ανάλυσή μας δείχνει ότι ενώ τα επίπεδα μόλυνσης μειώθηκαν, το έκαναν πριν από την έναρξη της ισχύος του lockdown, και οι αριθμοί των μολύνσεων μειώθηκαν επίσης σε γειτονικούς δήμους χωρίς εντολές. Η άμεση διάχυση στους γειτονικούς δήμους ή οι ταυτόχρονες μαζικές δοκιμές δεν εξηγούν αυτό το γεγονός. Αντίθετα, ο έλεγχος των θυλάκων μόλυνσης ενδεχομένως σε συνδυασμό με την εθελοντική κοινωνική συμπεριφορά ήταν προφανώς αποτελεσματικός πριν από την εντολή, εξηγώντας γιατί η μείωση των λοιμώξεων σημειώθηκε πριν και στις περιοχές με και χωρίς εντολή. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αποτελεσματική επιτήρηση των λοιμώξεων και η εθελοντική συμμόρφωση καθιστούν τον πλήρη αποκλεισμό περιττό, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις".

29. "Μια πρώτη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας: Lockdowns Had Only a Small Effect on COVID-19" του Jonas Herby, SSRN, 6 Ιανουαρίου 2021. "Πόσο σημαντικά ήταν τα οικονομικά λουκέτα την άνοιξη του 2020 για τον περιορισμό της πανδημίας COVID-19 και πόσο σημαντικό ήταν το λουκέτο σε σύγκριση με τις εθελοντικές αλλαγές στη συμπεριφορά; Την άνοιξη, η συνολική κοινωνική αντίδραση στην πανδημία COVID-19 αποτελούνταν από ένα μείγμα εθελοντικών και κυβερνητικά επιβεβλημένων αλλαγών συμπεριφοράς. Οι εθελοντικές αλλαγές συμπεριφοράς έγιναν με βάση πληροφορίες, όπως ο αριθμός των ατόμων που μολύνθηκαν, ο αριθμός των θανάτων από COVID-19 και με βάση την αξία του σήματος που σχετιζόταν με το επίσημο λουκέτο σε συνδυασμό με εκκλήσεις προς τον πληθυσμό να αλλάξει συμπεριφορά. Οι επιβεβλημένες αλλαγές συμπεριφοράς πραγματοποιήθηκαν ως αποτέλεσμα της απαγόρευσης ορισμένων δραστηριοτήτων που θεωρήθηκαν μη απαραίτητες. Μελέτες που διαφοροποιούν μεταξύ των δύο τύπων αλλαγής συμπεριφοράς διαπιστώνουν ότι, κατά μέσο όρο, οι υποχρεωτικές αλλαγές συμπεριφοράς αντιπροσωπεύουν μόνο το 9% (διάμεσος: 0%) της συνολικής

επίδρασης στην ανάπτυξη της πανδημίας που απορρέει από τις αλλαγές συμπεριφοράς. Το υπόλοιπο 91% (διάμεσος: 100%) της επίδρασης οφείλεται σε εθελοντικές αλλαγές συμπεριφοράς. Αυτό εξαιρεί την επίδραση της απαγόρευσης κυκλοφορίας και των προσωπίδων, η οποία δεν εφαρμόστηκε σε όλες τις χώρες".

30. "The effect of interventions on COVID-19" των Kristian Soltesz, Fredrik Gustafsson, Toomas Timpka, Joakim Jaldén, Carl Jidling, Albin Heimerson, Thomas B. Schön, Armin Spreco, Joakim Ekberg, Örjan Dahlström, Fredrik Bagge Carlson, Anna Jöud & Bo Bernhardsson . Nature, 23 Δεκεμβρίου 2020. "Οι Flaxman et al. ανέλαβαν την πρόκληση να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα πέντε κατηγοριών μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων (ΜΦΠ) - κοινωνική απομάκρυνση που ενθαρρύνεται, αυτοαπομόνωση, κλείσιμο σχολείων, απαγόρευση δημόσιων εκδηλώσεων και πλήρης αποκλεισμός - στην εξάπλωση του κοροναϊού του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2). Με βάση τα δεδομένα θνησιμότητας που συλλέχθηκαν μεταξύ Ιανουαρίου και αρχών Μαΐου 2020, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μόνο ένα από αυτά, το lockdown, ήταν αποτελεσματικό σε 10 από τις 11 ευρωπαϊκές χώρες που μελετήθηκαν. Ωστόσο, εδώ χρησιμοποιούμε προσομοιώσεις με τον αρχικό κώδικα του μοντέλου για να υποδείξουμε ότι τα συμπεράσματα των Flaxman et al. όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των επιμέρους ΜΑΠ δεν δικαιολογούνται. Παρόλο που τα ΝΠΙ που εξετάστηκαν συνέβαλαν αναμφισβήτητα στη μείωση της εξάπλωσης του ιού, η ανάλυσή μας δείχνει ότι η μεμονωμένη αποτελεσματικότητα αυτών των ΝΠΙ δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί αξιόπιστα".

31. "Η πολιτική της παραμονής στο σπίτι είναι μια περίπτωση πλάνης εξαίρεσης: μια οικολογική μελέτη με βάση το διαδίκτυο", των R. F. Savaris, G. Pumi, J. Dalzochio & R. Kunst. Nature, 5 Μαρτίου 2021. "Ένα πρόσφατο μαθηματικό μοντέλο υπέδειξε ότι η παραμονή στο σπίτι δεν έπαιξε κυρίαρχο ρόλο στη μείωση της μετάδοσης του COVID-19. Το δεύτερο κύμα κρουσμάτων στην Ευρώπη, σε περιοχές που θεωρούνταν ως ελεγχόμενες από το COVID-19, μπορεί να εγείρει κάποιες ανησυχίες. Στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε τη σχέση μεταξύ της παραμονής στο σπίτι (%) και της μείωσης/αύξησης του αριθμού των θανάτων λόγω COVID-19 σε διάφορες περιοχές του κόσμου.... Μετά την προεπεξεργασία των δεδομένων, συμπεριλήφθηκαν 87 περιοχές σε όλο τον κόσμο, με αποτέλεσμα να προκύψουν 3741 συγκρίσεις ανά ζεύγη για την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Μόνο 63 (1,6%) συγκρίσεις ήταν σημαντικές. Με τα αποτελέσματά μας, δεν ήμασταν σε θέση να εξηγήσουμε εάν η θνησιμότητα COVID-19 μειώνεται με την παραμονή στο σπίτι σε ~ 98% των συγκρίσεων μετά τις επιδημιολογικές εβδομάδες 9 έως 34.... Δεν μπορέσαμε να εξηγήσουμε τη διακύμανση των θανάτων/εκατομμύριο σε διάφορες περιοχές του κόσμου από την κοινωνική απομόνωση, εδώ αναλύονται ως διαφορές στην παραμονή στο σπίτι, σε σύγκριση με την αρχική κατάσταση. Στις περιοριστικές και παγκόσμιες συγκρίσεις, μόνο το 3% και το 1,6% των συγκρίσεων ήταν σημαντικά διαφορετικές, αντίστοιχα".

32. "Evaluating the effects of shelter-in-place policies during the COVID-19 pandemic" των Christopher R. Berry, Anthony Fowler, Tamara Glazer, Samantha Handel-Meyer και Alec MacMillen, Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 13 Απριλίου 2021. "Μελετάμε τις επιπτώσεις στην υγεία, τη συμπεριφορά και την οικονομία μιας από τις πιο αμφιλεγόμενες πολιτικά πολιτικές στην πρόσφατη μνήμη, τις εντολές για καταφύγιο στον τόπο κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Προηγούμενες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι οι εντολές καταφυγής σε τόπο έσωσαν χιλιάδες ζωές, αλλά επανεκτιμούμε αυτές τις αναλύσεις και δείχνουμε ότι δεν είναι αξιόπιστες. Διαπιστώνουμε ότι οι εντολές για καταφύγιο σε τόπο δεν είχαν κανένα ανιχνεύσιμο όφελος για την υγεία, μόνο μέτριες επιπτώσεις στη συμπεριφορά και μικρές αλλά δυσμενείς επιπτώσεις στην οικονομία. Για να είμαστε σαφείς, η μελέτη μας δεν πρέπει να ερμηνευθεί ως απόδειξη ότι οι συμπεριφορές κοινωνικής αποστασιοποίησης δεν είναι αποτελεσματικές. Πολλοί άνθρωποι είχαν ήδη αλλάξει τη συμπεριφορά τους πριν από την εισαγωγή των εντολών καταφυγής σε τόπο και οι εντολές καταφυγής σε τόπο φαίνεται ότι ήταν αναποτελεσματικές ακριβώς επειδή δεν άλλαξαν ουσιαστικά τη συμπεριφορά κοινωνικής αποστασιοποίησης".

33. "Εξαγωγή συμπερασμάτων για τις τροχιές θανατηφόρων λοιμώξεων του COVID-19 στο Ηνωμένο Βασίλειο από τα ημερήσια δεδομένα θνησιμότητας: Ήταν οι μολύνσεις σε πτώση πριν από τα λουκέτα στο Ηνωμένο Βασίλειο;" του Simon Wood. Biometric Practice, 30 Μαρτίου 2021. "Αυτό που δείχνουν τα αποτελέσματα είναι ότι, ελλείψει ισχυρών υποθέσεων, τα επί του παρόντος πιο αξιόπιστα ανοικτά διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν έντονα ότι η μείωση των λοιμώξεων στο Ηνωμένο Βασίλειο άρχισε πριν από το πρώτο πλήρες κλειδωμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα μέτρα που προηγήθηκαν του κλειδώματος μπορεί να ήταν επαρκή για να θέσουν την επιδημία υπό έλεγχο και ότι οι λοιμώξεις στην κοινότητα, σε αντίθεση με τους θανάτους, ήταν πιθανώς σε χαμηλό επίπεδο πολύ πριν από την ελάφρυνση του πρώτου κλειδώματος. Ένα τέτοιο σενάριο θα συμφωνούσε με το προφίλ των λοιμώξεων στη Σουηδία, η οποία άρχισε τη μείωση των θανατηφόρων λοιμώξεων λίγο μετά το Ηνωμένο Βασίλειο, αλλά το έκανε με βάση μέτρα πολύ πριν από την πλήρη απομόνωση".

34. "Πολιτικές αποκλεισμού COVID-19: Oliver Robinson, SSRN (υπό αναθεώρηση) 21 Φεβρουαρίου 2020. "Τα βιοϊατρικά στοιχεία από τους πρώτους μήνες της πανδημίας υποδηλώνουν ότι τα μέτρα αποκλεισμού συνδέονταν με μειωμένο ρυθμό αναπαραγωγής του ιού, αλλά και ότι τα λιγότερο περιοριστικά μέτρα είχαν επίσης παρόμοιο αποτέλεσμα. Τα lockdowns συνδέονται με μειωμένη θνησιμότητα σε μελέτες επιδημιολογικής μοντελοποίησης, αλλά όχι σε μελέτες που βασίζονται σε εμπειρικά δεδομένα από την πανδημία Covid-19. Ψυχολογικές έρευνες υποστηρίζουν την πρόταση ότι ο μακρύς αποκλεισμός μπορεί να επιδεινώσει στρεσογόνους παράγοντες, όπως η κοινωνική απομόνωση και η ανεργία, οι οποίοι έχουν αποδειχθεί ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση ασθένειας σε περίπτωση έκθεσης σε αναπνευστικό ιό. Μελέτες σε οικονομικό επίπεδο ανάλυσης υποδεικνύουν την πιθανότητα ότι οι θάνατοι που συνδέονται με οικονομικές ζημιές ή με την υποχρηματοδότηση άλλων θεμάτων υγείας μπορεί να υπερτερούν των θανάτων που σώζονται από τον εγκλεισμό και ότι το εξαιρετικά υψηλό οικονομικό κόστος του εγκλεισμού μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη συνολική υγεία του πληθυσμού, από την άποψη της μείωσης των πόρων για τη θεραπεία άλλων παθήσεων. Η έρευνα για τη δεοντολογία σε σχέση με τα λουκέτα επισημαίνει το αναπόφευκτο της κρίσης αξιών κατά την εξισορρόπηση των διαφόρων ειδών βλαβών και οφελών που προκαλούν τα λουκέτα".

35. "Κόστος/οφέλη αποκλεισμού του Covid: Douglas W. Allen. Έγγραφο εργασίας, Πανεπιστήμιο Simon Fraser, Απρίλιος 2021. "Η εξέταση περισσότερων από 80 μελετών του Covid-19 αποκαλύπτει ότι πολλές από αυτές στηρίχθηκαν σε υποθέσεις που ήταν λανθασμένες και οι οποίες έτειναν να υπερεκτιμούν τα οφέλη και να υποεκτιμούν το κόστος του κλειδώματος. Ως αποτέλεσμα, οι περισσότερες από τις πρώτες μελέτες κόστους/οφέλους κατέληξαν σε συμπεράσματα που διαψεύστηκαν αργότερα από τα δεδομένα, και τα οποία κατέστησαν λανθασμένα τα συμπεράσματα κόστους/οφέλους τους. Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν τους τελευταίους έξι μήνες έδειξαν ότι τα λουκέτα είχαν, στην καλύτερη περίπτωση, οριακή επίδραση στον αριθμό των θανάτων από το Covid-19. Σε γενικές γραμμές, η αναποτελεσματικότητα του κλειδώματος απορρέει από εθελοντικές αλλαγές στη συμπεριφορά. Οι δικαιοδοσίες που είχαν κλειδώσει δεν μπόρεσαν να αποτρέψουν τη μη συμμόρφωση και οι δικαιοδοσίες που δεν είχαν κλειδώσει επωφεληθήκαν από εθελοντικές αλλαγές στη συμπεριφορά που μιμούνταν τις κλειδαριές. Η περιορισμένη αποτελεσματικότητα του κλειδώματος εξηγεί γιατί, μετά από ένα έτος, οι άνευ όρων αθροιστικοί θάνατοι ανά εκατομμύριο και το μοτίβο των ημερήσιων θανάτων ανά εκατομμύριο δεν συσχετίζονται αρνητικά με την αυστηρότητα του κλειδώματος σε όλες τις χώρες. Χρησιμοποιώντας μια μέθοδο κόστους/οφέλους που προτάθηκε από τον καθηγητή Bryan Carlan και χρησιμοποιώντας δύο ακραίες παραδοχές για την αποτελεσματικότητα του κλειδώματος, ο λόγος κόστους/οφέλους του κλειδώματος στον Καναδά, σε όρους σωζόμενων ετών ζωής, είναι μεταξύ 3,6-282. Δηλαδή, είναι πιθανό ότι το lockdown θα καταγραφεί ως μία από τις μεγαλύτερες αποτυχίες πολιτικής σε καιρό ειρήνης στην ιστορία του Καναδά".

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ STANFORD ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ LOCKDOWNS

Τέσσερις επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ στην Καλιφόρνια αποκαλύπτουν ότι τα lockdowns δεν έχουν καμία επίδραση στον περιορισμό της εξάπλωσης ενός ιού.



DR. ERAN BENDAVID (Orcid ID : 0000-0002-8364-4711)

PROF. JOHN IOANNIDIS (Orcid ID : 0000-0003-3118-6859)

Article type : Original Paper

**ASSESSING MANDATORY STAY-AT-HOME AND BUSINESS CLOSURE EFFECTS ON
THE SPREAD OF COVID-19**

Eran Bendavid^{1,2}, Christopher Oh¹, Jay Bhattacharya², John P.A. Ioannidis^{1,3,4,5,6}

¹ Department of Medicine, Stanford University Stanford, CA

² Center for Health Policy and the Center for Primary Care and Outcomes Research, Stanford University, Stanford, CA

³ Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University, Stanford, CA

⁴ Department of Biomedical Data Science, Stanford University, Stanford, CA

⁵ Department of Statistics, Stanford University, Stanford, CA

⁶ Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, CA

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as [doi: 10.1111/ECL.13484](https://doi.org/10.1111/ECL.13484)

This article is protected by copyright. All rights reserved

Corresponding author: Eran Bendavid, Department of Medicine, Stanford University, Stanford CA 94305. Telephone: +1-650-723-2363, Fax: +1-650-723-8596, email: ebd@stanford.edu.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

Abstract

Background and Aims: The most restrictive non-pharmaceutical interventions (NPIs) for controlling the spread of COVID-19 are mandatory stay-at-home and business closures. Given the consequences of these policies, it is important to assess their effects. We evaluate the effects on epidemic case growth of more restrictive NPIs (mrNPIs), above and beyond those of less restrictive NPIs (lrNPIs).

Methods: We first estimate COVID-19 case growth in relation to any NPI implementation in subnational regions of 10 countries: England, France, Germany, Iran, Italy, Netherlands, Spain, South Korea, Sweden, and the US. Using first-difference models with fixed effects, we isolate the effects of mrNPIs by subtracting the combined effects of lrNPIs and epidemic dynamics from all NPIs. We use case growth in Sweden and South Korea, two countries that did not implement mandatory stay-at-home and business closures, as comparison countries for the other 8 countries (16 total comparisons).

Results: Implementing any NPIs was associated with significant reductions in case growth in 9 out of 10 study countries, including South Korea and Sweden that implemented only lrNPIs (Spain had a non-significant effect). After subtracting the epidemic and lrNPI effects, we find no clear, significant beneficial effect of mrNPIs on case growth in any country. In France, e.g., the effect of mrNPIs was +7% (95CI -5%-19%) when compared with Sweden, and +13% (-12%-38%) when compared with South Korea (positive means pro-contagion). The 95% confidence intervals excluded 30% declines in all 16 comparisons and 15% declines in 11/16 comparisons.

Conclusions: While small benefits cannot be excluded, we do not find significant benefits on case growth of more restrictive NPIs. Similar reductions in case growth may be achievable with less restrictive interventions.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Introduction

The spread of COVID-19 has led to multiple policy responses that aim to reduce the transmission of the SARS-CoV-2. The principal goal of these so-called non-pharmaceutical interventions (NPI) is to reduce transmission in the absence of pharmaceutical options in order to reduce resultant death, disease, and health system overload. Some of the most restrictive NPI policies include mandatory stay-at-home and business closure orders (“lockdowns”). The early adoption of these more restrictive non-pharmaceutical interventions (mrNPIs) in early 2020 was justified because of the rapid spread of the disease, overwhelmed health systems in some hard-hit places, and substantial uncertainty about the virus’ morbidity and mortality.¹

Because of the potential harmful health effects of mrNPI – including hunger², opioid-related overdoses³, missed vaccinations^{4,5}, increase in non-COVID diseases from missed health services⁶⁻⁹, domestic abuse¹⁰, mental health and suicidality^{11,12}, as well as a host of economic consequences with health implications^{13,14} – it is increasingly recognized that their postulated benefits deserve careful study. One approach to evaluating NPI benefits uses disease modeling approaches. One prominent modeling analysis estimated that, across Europe, mrNPIs accounted for 81% of the reduction in the effective reproduction number (R_t), a measure of disease transmission.¹⁵ However, in the absence of empirical assessment of the policies, their effects on reduced transmission are assumed rather than assessed.^{16,17} That analysis attributes nearly all the reduction in transmission to the last intervention, whichever intervention happened to be last, complete lockdowns in France, or banning of public events in Sweden.¹⁶

Another, more empirically-grounded approach to assessing NPI effects uses statistical regression models and exploits variation in the location and timing of NPI implementations to identify changes in epidemic spread following various policies.¹⁸ These empirical studies find large reductions in the growth rate of new cases that are attributable to NPIs. An important challenge with these analyses is that they use pre-policy growth rates to determine the “counterfactual” trajectory of new cases – the expected case growth rate in the absence of NPIs. This is problematic because it is widely recognized that epidemic dynamics are time-varying, and brakes on disease transmission occur without any interventions (through resolution of infections), as well as from behavior changes unrelated to the NPIs.^{19,20} These epidemic dynamics are demonstrated by an analysis showing that

This article is protected by copyright. All rights reserved

slowing of COVID-19 epidemic growth was similar in many contexts, in a way that is more consistent with natural dynamics than policy prescriptions.²¹

These challenges suggest that assessing the impact of mrNPIs is important, yet difficult. We propose an approach that balances the strengths of empirical analyses while taking into consideration underlying epidemic dynamics. We compare epidemic spread in places that implemented mrNPIs to counterfactuals that implemented only less-restrictive NPIs (lrNPIs). In this way, it may be possible to isolate the role of mrNPIs, net of lrNPIs *and* epidemic dynamics.

Here, we use Sweden and South Korea as the counterfactuals to isolate the effects of mrNPIs in countries that implemented mrNPIs as well as lrNPIs. Unlike most of its neighbors that implemented mandatory stay-at-home and business closures, Sweden's approach in the early stages of the pandemic relied entirely on lrNPIs, including social distancing guidelines, discouraging of international and domestic travel, and a ban on large gatherings.^{22,23} South Korea also did not implement mrNPIs. Its strategy relied on intensive investments in testing, contact tracing, and isolation of infected cases and close contacts.^{24,25}

Methods

We isolate the effect of more restrictive NPIs (mrNPIs) by comparing the combined effect size of all NPIs in eight countries that implemented more restrictive policies (England, France, Germany, Iran, Italy, the Netherlands, Spain, and the United States) with the effect size of all NPIs in the two countries that only implemented less restrictive NPIs (lrNPIs). In effect, we follow the general scheme:

$$\begin{aligned} \text{Effects of mrNPI} \\ &= \text{Effects of (mrNPI + lrNPI + epidemic dynamics)} - \text{Effects of (lrNPI +} \\ &\quad \text{epidemic dynamics)} \end{aligned}$$

We analyze only these countries because the analysis depends on sub-national data, which was only available for those countries, as explained further below.

The conceptual model underlying this approach is that, prior to meaningful population immunity, individual behavior is the primary driver of reductions in transmission rate, and that any NPI may provide a nudge towards individual behavior change, with response rates that vary between individuals and over time. lrNPIs could have large anti-contagion effects if individual behavioral

This article is protected by copyright. All rights reserved

response is large, in which case additional, more restrictive NPIs may not provide much additional benefit. On the other hand, if lrNPIs provide relatively small nudges to individual behavior, then mrNPIs may result in large behavioral effects at the margin, and large reductions in the growth of new cases. However, because underlying epidemic dynamics are imprecisely characterized and are important for estimating the policy effects, our models test the extent to which mrNPIs had additional effect on reducing transmission by differencing the sum of NPI effects and epidemic dynamics in countries that did not enact mrNPIs from the sum of NPI effects and epidemic dynamics in countries that did.

We estimate the unique effects of mrNPIs on case growth rate during the northern hemispheric spring of 2020 in England, France, Germany, Iran, Italy, the Netherlands, Spain, and the United States by comparing the effect of NPIs in these countries to those in Sweden and South Korea (separately).

The data we use builds on an analysis of NPI effects and consists of daily case numbers in subnational administrative regions of each country (e.g. regions in France, provinces in Iran, states in the US, and counties in Sweden), merged with the type and timing of policies in each administrative region.^{18,26}

We use data from a COVID-19 policy databank and previous analyses of policy impacts to determine the timing and location of each NPI.^{18,27} Each observation in the data, then, is identified by the subnational administrative region and the date, with data on the number of cases on that date and indicators characterizing the presence of each policy. We include indicators for changes in case definitions or testing technologies to capture abrupt changes in case counts that are not the result of the underlying epidemic (these are mostly single-day indicators), as suggested in a previous analysis.¹⁸

We define the dependent variable as the daily difference in the natural log of the number of confirmed cases, which approximates the daily growth rate of infections (g). We then estimate the following linear models:

$$g_{cit} = \theta_{0,ci} + \delta_{ct} + \sum_{p=1}^{p_c} (\gamma_{pc} Policy_{pcit}) + \mu_{cit} + \varepsilon_{cit}$$

The model terms are indexed by country (c), sub-national unit (i), day (t), and NPI indicator (p). $\theta_{0,ci}$ are a series of fixed effects for the subnational unit, and δ_{ct} are country-specific day-of-week fixed effects. The parameters of interest are γ_{pc} , which identify the effect of each policy on the growth rate

This article is protected by copyright. All rights reserved

in cases. The parameters μ_{cit} are the single-day indicators that model changes in case definitions that result in short discontinuities in case counts that are not due to underlying epidemic changes.

We estimate these models separately for each pair of countries (one with mrNPIs, one without), for a total of 16 models. We then add the coefficients of all the policies for the country with mrNPIs (yielding the combined effects of all NPIs in the mrNPI country) and subtract the combined effects of all NPIs in the comparator country without mrNPI. As noted above, the difference isolates the effect of mrNPIs on case growth rates. We estimate robust standard errors throughout, with clustering at the day-of-week level to account for serial correlation.

It is important to note that because the true number of infections is not visible in any country, it is impossible to assess the impact of national policies on transmission of new infections.²⁸ Instead, we follow other studies evaluating the effects of NPIs that use case numbers, implicitly assuming that their observed dynamics may represent a consistent shadow of the underlying infection dynamics.¹⁸

The code for the data preparation, analysis, and visualization is provided along with the article.

Results

The growth rate in new cases prior to implementation of any NPIs was positive in all study countries (Figure 1). The figure shows that, across all subnational units in all ten countries, the average growth rate prior to NPIs ranged from 0.23 in Spain (23% daily growth; 95CI 0.13 to 0.34) to 0.47 (95CI 0.39 to 0.55) in the Netherlands. The average across all 10 countries was 0.32, and in South Korea and Sweden, the two countries without mrNPIs, the pre-NPI growth rates were 0.25 and 0.33, respectively. The variation of pre-policy growth rates in cases may reflect epidemic intensity, testing coverage (higher growth may be a reflection of expanding testing capacity and of more people wishing to be tested), and pre-policy behavior changes that led to increased or decreased transmission.

Figure 2 and Figure 3 demonstrate the effects of individual NPIs (Figure 2) and all NPIs combined (Figure 3) on daily growth in case counts. While the effects of 3 individual NPIs were positive – that is, contributing paradoxically to case growth – and significant (one in Germany, one in Italy, and one in Spain, out of 51 individual NPIs in all 10 countries), the effects of about half of individual NPIs were negative and significant. The combined effects of all NPIs (Figure 3) were

This article is protected by copyright. All rights reserved

negative and significant in 9 out of 10 countries, where their combined effects ranged from -0.10 (95CI -0.06 to -0.13) in England to -0.33 (95CI -0.09 to -0.57) in South Korea. Spain was the only country where the effect of NPIs was not distinguishable from 0 (-0.02; 95CI -0.12 to 0.07).

Figure 4 shows the effect of mrNPIs in the 8 countries where mrNPIs were implemented, after accounting for the effects of lrNPIs and underlying epidemic dynamics. In none of the 8 countries and in none out of the 16 comparisons (against Sweden or South Korea) were the effects of mrNPIs significantly negative (beneficial). The point estimates were positive (point in the direction of mrNPIs resulting in increased daily growth in cases) in 12 out of 16 comparisons (significantly positive in 3 of the 12, in Spain and in England compared with Sweden). The only country where the point estimates of the effects of mrNPIs were negative in both comparisons was Iran (-0.07 [95CI -0.21 - 0.07] compared with Sweden; -0.02 [95CI -0.28 - 0.25] compared with South Korea). The 95% confidence intervals excluded a 30% reduction in daily growth in all 16 comparisons.

Discussion

In the framework of this analysis, there is no evidence that more restrictive non-pharmaceutical interventions (“lockdowns”) contributed substantially to bending the curve of new cases in England, France, Germany, Iran, Italy, the Netherlands, Spain, or the United States in early 2020. By comparing the effectiveness of NPIs on case growth rates in countries that implemented more restrictive measures with those that implemented less restrictive measures, the evidence points away from indicating that mrNPIs provided additional meaningful benefit above and beyond lrNPIs. While modest decreases in daily growth (under 30%) cannot be excluded in a few countries, the possibility of large decreases in daily growth due to mrNPIs is incompatible with the accumulated data.

The direction of the effect size in most scenarios point towards an *increase* in the case growth rate, though these estimates are only distinguishable from zero in Spain (consistent with non-beneficial effect of lockdowns). Only in Iran do the estimates consistently point in the direction of additional reduction in the growth rate, yet those effects are statistically indistinguishable from zero. While it is hard to draw firm conclusions from these estimates, they are consistent with a recent analysis that identified increase transmission and cases in Hunan, China during the period of stay-at-

This article is protected by copyright. All rights reserved

home orders from increased intra-household density and transmission.²⁹ In other words, it is possible that stay-at-home orders may facilitate transmission if they increase person-to-person contact where transmission is efficient such as closed spaces.

Our study builds on the findings of overall effectiveness of NPIs in reducing case growth rate. This has a plausible underlying behavioral mechanism: NPIs are motivated by the notion that they lead to anti-contagion behavior changes, either directly through personal compliance with the interventions, or by providing a signal about disease risk, as communicated by policy makers, which is used in deciding on individual behaviors. The degree to which risk communications motivate personal behaviors has been used to explain South Korea's response to NPIs, where large personal behavior changes were observed following less restrictive NPIs.³⁰

This analysis ties together observations about the possible effectiveness of NPIs with COVID-19 epidemic case growth changes that appear surprisingly similar despite wide variation in national policies.³¹⁻³³ Our behavioral model of NPIs – that their effectiveness depends on individual behavior for which policies provide a noisy nudge – help explain why the degree of NPI restrictiveness does not seem to explain the decline in case growth rate. Data on individual behaviors such as visits to businesses, walking, or driving show dramatic declines days to weeks prior to the implementation of business closures and mandatory stay-at-home orders in our study countries, consistent with the behavioral mechanisms noted above.³⁴⁻³⁶ These observations are consistent with a model where the severity of the risk perceived by individuals was a stronger driver of anti-contagion behaviors than the specific nature of the NPIs. In other words, reductions in social activities that led to reduction in case growth were happening prior to implementation of mrNPIs because populations in affected countries were internalizing the impact of the pandemic in China, Italy, and New York, and noting a growing set of recommendations to reduce social contacts, all of which happened before mrNPIs. This may also explain the highly variable effect sizes of the same NPI in different countries. For example the effects of international travel bans were positive (unhelpful) in Germany and negative (beneficial) in the Netherlands (Figure 2).

While this study casts doubt on any firm conclusions about the effectiveness of restrictive NPIs, it also underscores the importance of more definitive evaluations of NPI effects. NPIs can also

This article is protected by copyright. All rights reserved

have harms, besides any questionable benefits, and the harms may be more prominent for some NPIs than for others. For example, school closures may have very serious harms, estimated at an equivalent of 5.5 million life years for children in the US during the spring school closures alone.³⁷

Considerations of harms should play a prominent role in policy decisions, especially if an NPI is ineffective at reducing the spread of infections. Of note, Sweden did not close primary schools throughout 2020 as of this writing.

While we find no evidence of large anti-contagion effects from mandatory stay-at-home and business closure policies, we should acknowledge that the underlying data and methods have important limitations. First, cross-country comparisons are difficult: countries may have different rules, cultures, and relationships between the government and citizenry. For that reason, we collected information on all countries for which subnational data on case growth was obtainable. Of course, these differences may also exist across subnational units, as demonstrated in the case of different states in the US. Additional countries could provide more evidence, especially countries that had meaningful epidemic penetration and did not use mNPIs for epidemic control. Second, confirmed case counts are a noisy measure of disease transmission. Testing availability, personal demand for or fear of getting tested, testing guidelines, changing test characteristics, and viral evolution all interfere in the relationship between the underlying infections and case counts. Because the location and timing of policies is endogenous to perceived epidemic stage, the noise in case counts is associated with the policies, making bias possible and very difficult to eradicate. The fixed effects approach provides unbiased estimates so long as the location or timing of policies is quasi-arbitrary with respect to the outcome. This may fail to hold in this assessment of NPI effects because the underlying epidemic dynamics are non-linear, and the policies respond to – and modify – the epidemic stage. This limitation also holds for all other empirical assessments of NPI effects.¹⁸

Third, our findings rest on a conceptualization, common in the literature, of NPIs as “reduced-form” interventions: an upstream policy has expected downstream effects on transmission. This allows us to use Sweden and South Korea as comparators, since they had applied less-restrictive interventions, which then enables netting out the combined effect of lnNPIs and the underlying epidemic dynamics. While contextual factors that mediate the effects of NPIs are important –

This article is protected by copyright. All rights reserved

countries implemented different variants of the same NPI, and the population responded differently – many analyses examining the effects of NPIs have a similar “reduced-form” structure.^{18,31,38} In that sense our comparison is positioned squarely within the literature on the effects of NPIs.

During the northern hemisphere fall and winter of 2020, many countries, especially in Europe and the US, experienced a large wave of COVID-19 morbidity and mortality. Those waves were met with new (or renewed) NPIs, including mrNPIs in some countries (e.g. England) and lrNPIs in others (e.g. Portugal) that had used mrNPIs in the first wave. The spread of infections in countries that were largely spared in the spring (e.g. Austria and Greece) further highlight the challenges and limited ability of NPIs to control the spread of this highly transmissible respiratory virus. Empirical data for the characteristics of fatalities in the later wave before mrNPIs were adopted as compared with the first wave (when mrNPIs had been used) shows that the proportion of COVID-19 deaths that occurred in nursing homes was often higher under mrNPIs rather than under less restrictive measures.³⁹ This further suggest that restrictive measures do not clearly achieve protection of vulnerable populations. Some evidence also suggests⁴⁰ that sometimes under more restrictive measures, infections may be more frequent in settings where vulnerable populations reside relative to the general population.⁴⁰

In summary, we fail to find strong evidence supporting a role for more restrictive NPIs in the control of COVID in early 2020. We do not question the role of all public health interventions, or of coordinated communications about the epidemic, but we fail to find an additional benefit of stay-at-home orders and business closures. The data cannot fully exclude the possibility of some benefits. However, even if they exist, these benefits may not match the numerous harms of these aggressive measures. More targeted public health interventions that more effectively reduce transmissions may be important for future epidemic control without the harms of highly restrictive measures.

This article is protected by copyright. All rights reserved

References

1. Bassett BA. Strict Lower Bound on the COVID-19 Fatality Rate in Overwhelmed Healthcare Systems. *medRxiv*. Published online April 27, 2020:2020.04.22.20076026. doi:10.1101/2020.04.22.20076026
2. Virus-linked hunger tied to 10,000 child deaths each month. AP NEWS. Published July 27, 2020. Accessed August 26, 2020. <https://apnews.com/5cbee9693c52728a3808f4e7b4965cbd>
3. Issue brief: Reports of increases in opioid related overdose and other concerns during the COVID pandemic. Accessed August 26, 2020. <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-08/issue-brief-increases-in-opioid-related-overdose.pdf>
4. Guha-Sapir D, Moitinho de Almeida M, Keita M, Greenough G, Bendavid E. COVID-19 policies: Remember measles. Sills J, ed. *Science*. 2020;369(6501):261–261. doi:10.1126/science.abc8637
5. O’Leary ST, Trefren L, Roth H, Moss A, Severson R, Kempe A. Number of Childhood and Adolescent Vaccinations Administered Before and After the COVID-19 Outbreak in Colorado. *JAMA Pediatrics*. Published online December 7, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4733
6. Report 18 - The potential public health impact of COVID-19 on malaria in Africa. Imperial College London. Accessed August 26, 2020. <http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-18-malaria/>
7. Report 19 - The Potential Impact of the COVID-19 Epidemic on HIV, TB and Malaria in Low- and Middle-Income Countries. Imperial College London. Accessed August 26, 2020. <http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-19-hiv-tb-malaria/>

This article is protected by copyright. All rights reserved

8. Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2017267-e2017267. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17267
9. Fragala MS, Kaufman HW, Meigs JB, Niles JK, McPhaul MJ. Consequences of the COVID-19 Pandemic: Reduced Hemoglobin A1c Diabetes Monitoring. *Population Health Management*. Published online June 29, 2020. doi:10.1089/pop.2020.0134
10. Wenham C, Smith J, Davies SE, et al. Women are most affected by pandemics — lessons from past outbreaks. *Nature*. 2020;583(7815):194-198. doi:10.1038/d41586-020-02006-z
11. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-1239.e3. doi:10.1016/j.jaac.2020.05.009
12. Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM*. 2020;113(10):707-712. doi:10.1093/qjmed/hcaa202
13. Cahan E. Charities that fund research face deep revenue declines. *Science*. 2020;368(6498):1412-1412. doi:10.1126/science.368.6498.1412
14. Roelfs DJ, Shor E, Davidson KW, Schwartz JE. Losing life and livelihood: A systematic review and meta-analysis of unemployment and all-cause mortality. *Social Science & Medicine*. 2011;72(6):840-854. doi:10.1016/j.socscimed.2011.01.005
15. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020;584(7820):257-261. doi:10.1038/s41586-020-2405-7
16. Bryant P, Eloffson A. The limits of estimating COVID-19 intervention effects using Bayesian models. *medRxiv*. Published online August 16, 2020:2020.08.14.20175240. doi:10.1101/2020.08.14.20175240

This article is protected by copyright. All rights reserved

17. Lockdowns, science and voodoo magic. *Nec Pluribus Impar*. Published December 4, 2020. Accessed December 7, 2020. <https://necpluribusimpar.net/lockdowns-science-and-voodoo-magic/>
18. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2020;584(7820):262-267. doi:10.1038/s41586-020-2404-8
19. Kermack WO, McKendrick AG, Walker GT. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1927;115(772):700-721. doi:10.1098/rspa.1927.0118
20. Philipson T. Chapter 33 Economic epidemiology and infectious diseases. In: *Handbook of Health Economics*. Vol 1. Elsevier; 2000:1761-1799. doi:10.1016/S1574-0064(00)80046-3
21. Atkeson A, Kopecky K, Zha T. *Four Stylized Facts about COVID-19*. National Bureau of Economic Research; 2020. doi:10.3386/w27719
22. Baker S. Sweden’s no-lockdown strategy is beginning to look like less of an outlier, but still doesn’t compare well to other countries. *Business Insider*. Accessed August 31, 2020. <https://www.businessinsider.com/sweden-coronavirus-rates-fall-but-other-countries-still-fare-better-2020-8>
23. Habib H. Has Sweden’s controversial covid-19 strategy been successful? *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/bmj.m2376
24. Normile Mar. 17 D, 2020, Am 8:00. Coronavirus cases have dropped sharply in South Korea. What’s the secret to its success? *Science | AAAS*. Published March 17, 2020. Accessed August 31, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success>
25. Yoon D. South Korea, Facing Coronavirus Surge, Resists Tightest Restrictions. *Wall Street Journal*. <https://www.wsj.com/articles/south-korea-facing-coronavirus-surge-resists-tightest-restrictions-11598440860>. Published August 26, 2020. Accessed August 31, 2020.

This article is protected by copyright. All rights reserved

26. Sweden: coronavirus cases by region. Statista. Accessed August 27, 2020.
<https://www.statista.com/statistics/1103949/number-of-coronavirus-covid-19-cases-in-sweden-by-region/>
27. Coronavirus Government Response Tracker. Accessed August 27, 2020.
<https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/coronavirus-government-response-tracker>
28. Peirlinck M, Linka K, Sahli Costabal F, et al. Visualizing the invisible: The effect of asymptomatic transmission on the outbreak dynamics of COVID-19. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. Published online September 8, 2020:113410.
doi:10.1016/j.cma.2020.113410
29. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science*. Published online November 24, 2020. doi:10.1126/science.abe2424
30. Travaglino GA, Moon C. *Explaining Compliance with Social Distancing During the COVID-19 Pandemic: The Roles of Cultural Orientations, Trust and Self-Conscious Emotions in the US, Italy, and South Korea*. PsyArXiv; 2020. doi:10.31234/osf.io/8yn5b
31. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(18):7582-7587.
doi:10.1073/pnas.0610941104
32. Cheatley J, Vuik S, Devaux M, et al. The effectiveness of non-pharmaceutical interventions in containing epidemics: a rapid review of the literature and quantitative assessment. *medRxiv*. Published online April 10, 2020:2020.04.06.20054197. doi:10.1101/2020.04.06.20054197
33. Garchitorena A, Gruson H, Cazelles B, Roche B. Quantifying the efficiency of non-pharmaceutical interventions against SARS-COV-2 transmission in Europe. *medRxiv*. Published online August 18, 2020:2020.08.17.20174821. doi:10.1101/2020.08.17.20174821
34. COVID-19 - Mobility Trends Reports. Apple. Accessed August 28, 2020.
<https://www.apple.com/covid19/mobility>

This article is protected by copyright. All rights reserved

35. Valentino-DeVries J, Koeze E, Maheshwari S. Virus Alters Where People Open Their Wallets, Hinting at a Halting Recovery. *The New York Times*.
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/08/18/business/economy/coronavirus-economic-recovery-states.html>. Published August 19, 2020. Accessed August 28, 2020.
36. Badr HS, Du H, Marshall M, Dong E, Squire MM, Gardner LM. Association between mobility patterns and COVID-19 transmission in the USA: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;0(0). doi:10.1016/S1473-3099(20)30553-3
37. Christakis DA, Van Cleve W, Zimmerman FJ. Estimation of US Children’s Educational Attainment and Years of Life Lost Associated With Primary School Closures During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2028786. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.28786
38. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(19):1915-1923. doi:10.1001/jama.2020.6130
39. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Second versus first wave of COVID-19 deaths: shifts in age distribution and in nursing home fatalities. *medRxiv*. Published online November 30, 2020:2020.11.28.20240366. doi:10.1101/2020.11.28.20240366
40. Ioannidis JPA. Precision shielding for COVID-19: metrics of assessment and feasibility of deployment. *medRxiv*. Published online November 4, 2020:2020.11.01.20224147. doi:10.1101/2020.11.01.20224147

This article is protected by copyright. All rights reserved

Figures

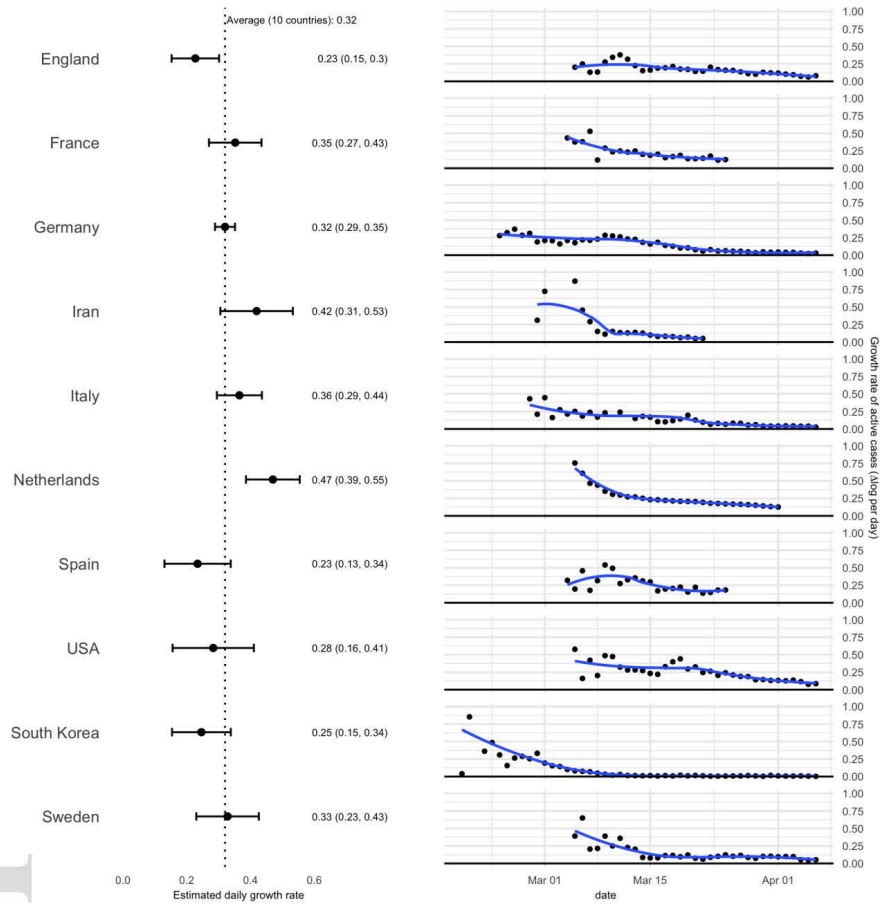


Figure 1: Growth rate in cases for study countries. The black bars demonstrate the average growth rate in cases in each subnational unit (95% CI) prior to any policies implemented. The figures to the right show the daily growth rate in cases for each of the countries and demonstrate the shared decline in case growth across all countries, including the countries that did not implement mrNPIs (South Korea and Sweden).

This article is protected by copyright. All rights reserved

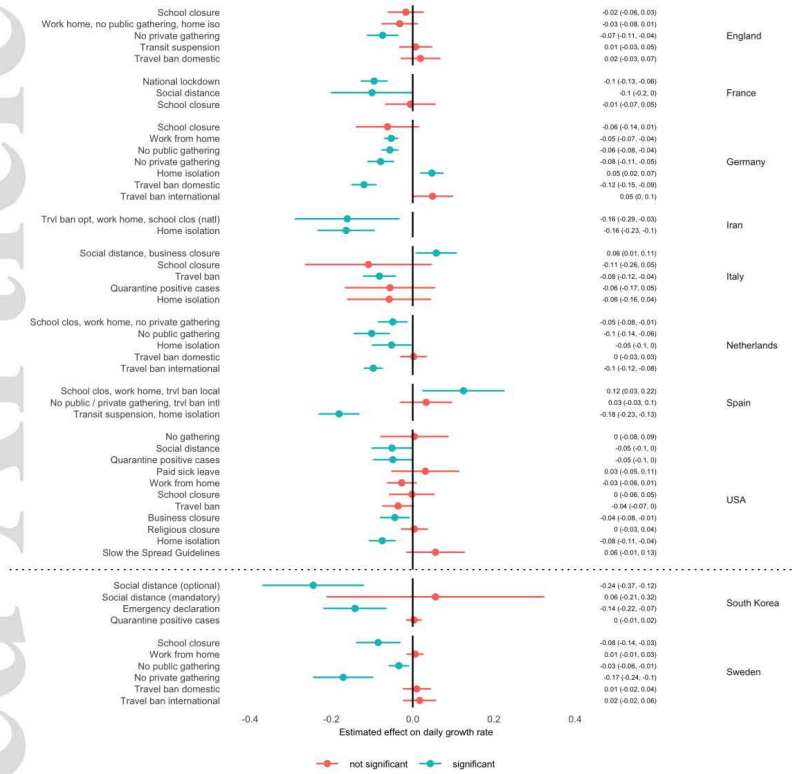


Figure 2: Effects of individual NPIs in all study countries. The variation in the timing and location of NPI implementation allows us to identify the effects of individual NPIs on the daily growth rate of cases. Where multiple NPIs were implemented simultaneously (in the same day) across all subnational units (e.g. school closure, work from home, and no private gatherings in Spain), their overall effect cannot be identified individually and is shown combined.

This article is protected by copyright. All rights reserved

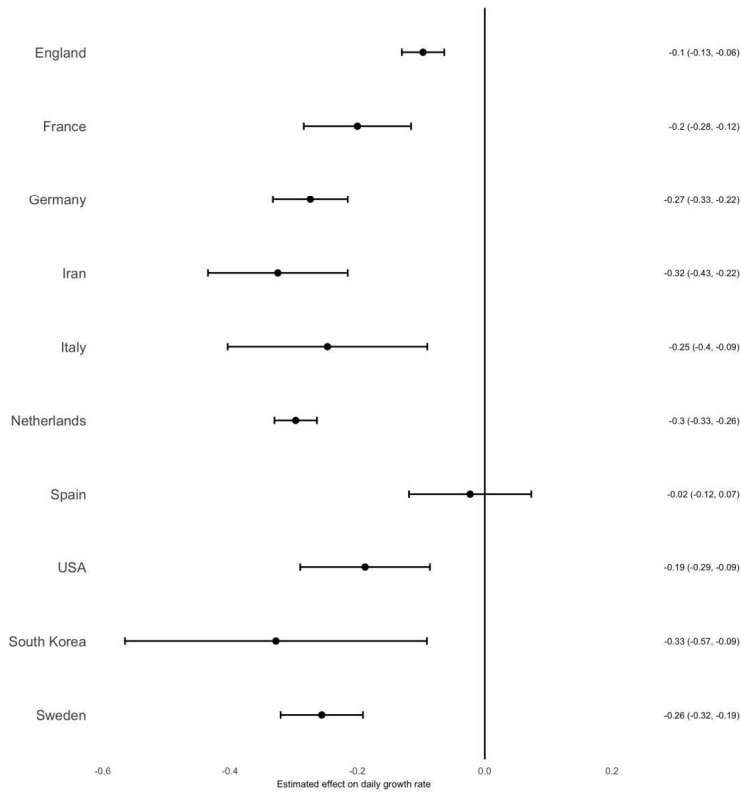


Figure 3: Combined effects of all NPIs in study countries. The point estimate and 95% CI of the combined effect of NPIs on growth rate in cases, estimated from a combination of individual NPIs. The estimates show significant effects in all countries except Spain, and range from a 33% (9-57%) decline in South Korea to 10% (6%-13%) in England. The point estimate of the effect in Spain is also negative but small (2%) and not significant.

This article is protected by copyright. All rights reserved

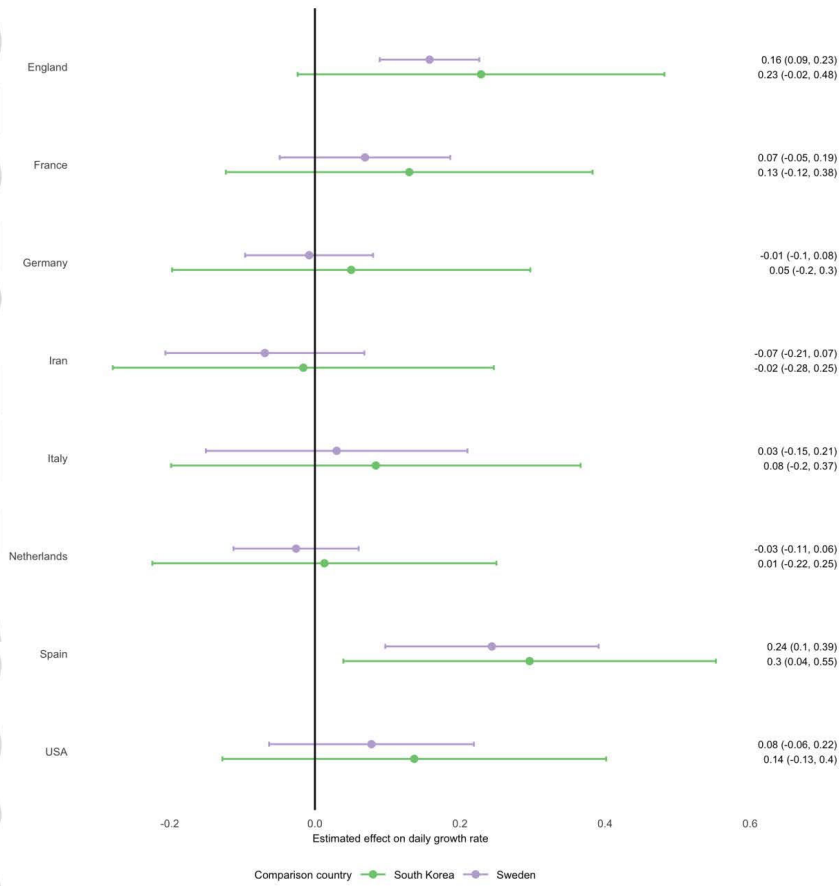


Figure 4: Effect of mrNPIs on daily growth rates after accounting for the effects of lrNPIs in South Korea and Sweden. Under no comparison is there evidence of reduction in case growth rates from mrNPIs, in any country. The point estimates are positive (point in the direction of mrNPIs resulting in *increased* daily growth in cases) in 12 out of 16 comparisons.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Author Contributions

EB conceived the project; EB and CO designed the analyses, prepared the data and executed the analyses; JB and JPAI were involved in discussing, interpreting the results, drafting, revising, and improving the manuscript. All authors have approved the final manuscript.

Funding/Support

The study was funded with support from the Stanford COVID-19 Seroprevalence Studies Fund.

Role of the Funding Organization or Sponsor

The funding organizations had no role in the design or execution of this analysis.

This article is protected by copyright. All rights reserved

DR. ERAN BENDAVID (Orcid ID : 0000-0002-8364-4711) PROF. JOHN IOANNIDIS (Orcid ID : 0000-0003-3118-6859)

Τύπος άρθρου : Τύπος άρθρου: Πρωτότυπη εργασία

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΛΕΙΣΙΜΑΤΟΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΞΑΠΛΩΣΗ ΤΟΥ COVID-19

Eran Bendavid^{1,2}, Christopher Oh¹, Jay Bhattacharya², John P.A. Ioannidis^{1,3,4,5,6}

1. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Στάνφορντ Στάνφορντ, Καλιφόρνια

2. Center for Health Policy and the Center for Primary Care and Outcomes Research, Πανεπιστήμιο Stanford, Stanford, CA

3. Τμήμα Επιδημιολογίας και Υγείας του Πληθυσμού, Πανεπιστήμιο Stanford, Stanford, CA 4. Τμήμα Βιοϊατρικής Επιστήμης Δεδομένων, Πανεπιστήμιο Stanford, Stanford, CA 5. Τμήμα Στατιστικής, Πανεπιστήμιο Stanford, Stanford, CA

6. Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Πανεπιστήμιο Stanford, Stanford, CA

Αυτό το άρθρο έχει γίνει δεκτό για δημοσίευση και έχει υποβληθεί σε πλήρη αξιολόγηση από ομοτίμους, αλλά δεν έχει περάσει από τη διαδικασία της επιμέλειας κειμένων, της στοιχειοθεσίας, της σελιδοποίησης και της διόρθωσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορές μεταξύ αυτής της έκδοσης και της έκδοσης του αρχείου. Παρακαλείστε να αναφέρετε αυτό το άρθρο ως doi: 10.1111/ECL.13484

Συγγραφέας που ανταποκρίνεται: Eran Bendavid, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Stanford, Stanford CA 94305. Τηλέφωνο: +1-650-723-2363, Fax: +1-650-723-8596, email: ebd@stanford.edu.

Περίληψη

Ιστορικό και στόχοι: Οι πιο περιοριστικές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (ΜΦΠ) για τον έλεγχο της εξάπλωσης του COVID-19 είναι η υποχρεωτική παραμονή στο σπίτι και το κλείσιμο των επιχειρήσεων. Δεδομένων των συνεπειών αυτών των πολιτικών, είναι σημαντικό να εκτιμηθούν τα αποτελέσματά τους. Αξιολογούμε τις επιπτώσεις στην αύξηση των κρουσμάτων επιδημίας των πιο περιοριστικών ΜΔΠ (mrNPIs), πέραν εκείνων των λιγότερο περιοριστικών ΜΔΠ (lrNPIs).

Μέθοδοι: Αρχικά εκτιμούμε την αύξηση των κρουσμάτων COVID-19 σε σχέση με την εφαρμογή οποιουδήποτε ΝΠΙ σε υποεθνικές περιοχές 10 χωρών: Αγγλία, Γαλλία, Γερμανία, Ιράν, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Ισπανία, Νότια Κορέα, Σουηδία και ΗΠΑ. Χρησιμοποιώντας μοντέλα πρώτης διαφοράς με σταθερές επιδράσεις, απομονώνουμε τις επιδράσεις των mrNPIs αφαιρώντας τις συνδυασμένες επιδράσεις των lrNPIs και της επιδημικής δυναμικής από όλες τις ΝΠΙs. Χρησιμοποιούμε την αύξηση των κρουσμάτων στη Σουηδία και τη Νότια Κορέα, δύο χώρες που δεν εφάρμοσαν την υποχρεωτική παραμονή στο σπίτι και το κλείσιμο των επιχειρήσεων, ως χώρες σύγκρισης για τις άλλες 8 χώρες (16 συνολικά συγκρίσεις).

Αποτελέσματα: Η εφαρμογή οποιωνδήποτε ΝΠΙ συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στην αύξηση των περιπτώσεων σε 9 από τις 10 χώρες της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων της Νότιας Κορέας και της Σουηδίας που εφάρμοσαν μόνο τα lrNPI (η Ισπανία είχε μη σημαντική επίδραση). Μετά την αφαίρεση των επιδημικών και lrNPI επιδράσεων, δεν βρήκαμε καμία σαφή, σημαντική ευεργετική επίδραση των mrNPIs στην αύξηση των κρουσμάτων σε καμία χώρα. Στη Γαλλία, π.χ., η επίδραση των mrNPIs ήταν +7% (95CI -5%-19%) σε σύγκριση με τη Σουηδία και +13% (-12%-38%) σε σύγκριση με τη Νότια Κορέα (θετική σημαίνει υπέρ της μετάδοσης). Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης απέκλεισαν μειώσεις 30% και στις 16 συγκρίσεις και μειώσεις 15% σε 11/16 συγκρίσεις.

Συμπεράσματα: Παρόλο που δεν μπορούν να αποκλειστούν μικρά οφέλη, δεν διαπιστώνουμε σημαντικά οφέλη στην αύξηση των περιπτώσεων από πιο περιοριστικές ΕΑΠ. Παρόμοιες μειώσεις στην αύξηση των περιπτώσεων μπορεί να επιτευχθούν με λιγότερο περιοριστικές παρεμβάσεις.

Εισαγωγή

Η εξάπλωση του COVID-19 οδήγησε σε πολλαπλές πολιτικές απαντήσεις που αποσκοπούν στη μείωση της μετάδοσης του SARS-CoV-2. Ο κύριος στόχος αυτών των λεγόμενων μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων (ΜΦΠ) είναι η μείωση της μετάδοσης ελλείψει φαρμακευτικών επιλογών, προκειμένου να μειωθούν οι επακόλουθοι θάνατοι, οι ασθένειες και η υπερφόρτωση του συστήματος υγείας. Ορισμένες από τις πιο περιοριστικές πολιτικές NPI περιλαμβάνουν υποχρεωτική παραμονή στο σπίτι και εντολές κλεισίματος επιχειρήσεων ("lockdowns"). Η έγκαιρη υιοθέτηση αυτών των πιο περιοριστικών μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων (mrNPIs) στις αρχές του 2020 δικαιολογήθηκε λόγω της ταχείας εξάπλωσης της νόσου, της υπερφόρτωσης των συστημάτων υγείας σε ορισμένα μέρη που έχουν πληγεί σοβαρά και της σημαντικής αβεβαιότητας σχετικά με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα του ιού.¹

Λόγω των πιθανών επιβλαβών επιπτώσεων των mrNPI στην υγεία - συμπεριλαμβανομένων της πείνας², των υπερβολικών δόσεων που σχετίζονται με οπιοειδή³, των παραλειφθέντων εμβολιασμών^{4,5}, της αύξησης των ασθενειών που δεν σχετίζονται με τον ιό COVID από τις παραλειφθείσες υπηρεσίες υγείας⁶⁻⁹, της ενδοοικογενειακής κακοποίησης¹⁰, της ψυχικής υγείας και της αυτοκτονικότητας^{11,12}, καθώς και πλήθους οικονομικών συνεπειών με επιπτώσεις στην υγεία^{13,14} - αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι τα υποτιθέμενα οφέλη τους χρήζουν προσεκτικής μελέτης. Μια προσέγγιση για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων των NPI χρησιμοποιεί προσεγγίσεις μοντελοποίησης ασθενειών. Μια εξέχουσα ανάλυση μοντελοποίησης εκτίμησε ότι, σε ολόκληρη την Ευρώπη, οι mrNPIs ευθύνονται για το 81% της μείωσης του αποτελεσματικού αριθμού αναπαραγωγής (R_t), ενός μέτρου της μετάδοσης της νόσου.¹⁵ Ωστόσο, ελλείψει εμπειρικής αξιολόγησης των πολιτικών, τα αποτελέσματά τους στη μειωμένη μετάδοση υποθέτονται αντί να αξιολογούνται.^{16,17} Η εν λόγω ανάλυση αποδίδει σχεδόν όλη τη μείωση της μετάδοσης στην τελευταία παρέμβαση, όποια παρέμβαση έτυχε να είναι η τελευταία, το πλήρες κλείδωμα στη Γαλλία ή η απαγόρευση δημόσιων εκδηλώσεων στη Σουηδία.¹⁶

Μια άλλη, πιο εμπειρικά τεκμηριωμένη προσέγγιση για την αξιολόγηση των επιπτώσεων των ΜΑΠ χρησιμοποιεί μοντέλα στατιστικής παλινδρόμησης και εκμεταλλεύεται τη διακύμανση της τοποθεσίας και του χρόνου εφαρμογής των ΜΑΠ για να εντοπίσει τις αλλαγές στην εξάπλωση της επιδημίας μετά από διάφορες πολιτικές.¹⁸ Αυτές οι εμπειρικές μελέτες διαπιστώνουν μεγάλες μειώσεις στο ρυθμό αύξησης των νέων κρουσμάτων που αποδίδονται στις ΜΑΠ. Μια σημαντική πρόκληση με αυτές τις αναλύσεις είναι ότι χρησιμοποιούν τους ρυθμούς αύξησης πριν από την εφαρμογή της πολιτικής για να προσδιορίσουν την "αντιφατική" πορεία των νέων κρουσμάτων - τον αναμενόμενο ρυθμό αύξησης των κρουσμάτων ελλείψει των ΜΑΠ. Αυτό είναι προβληματικό, διότι είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι η δυναμική της επιδημίας είναι χρονικά μεταβαλλόμενη και τα φρένα στη μετάδοση της νόσου εμφανίζονται χωρίς καμία παρέμβαση (μέσω της επίλυσης των λοιμώξεων), καθώς και από αλλαγές στη συμπεριφορά που δεν σχετίζονται με τα NPI.^{19,20} Αυτή η δυναμική της επιδημίας καταδεικνύεται από μια ανάλυση που δείχνει ότι η επιβράδυνση της αύξησης της επιδημίας COVID-19 ήταν παρόμοια σε πολλά πλαίσια, με τρόπο που συνάδει περισσότερο με τη φυσική δυναμική παρά με τις συνταγές πολιτικής.²¹

Αυτές οι προκλήσεις υποδηλώνουν ότι η αξιολόγηση του αντίκτυπου των mrNPIs είναι σημαντική, αλλά δύσκολη. Προτείνουμε μια προσέγγιση που εξισορροπεί τα πλεονεκτήματα των εμπειρικών αναλύσεων, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη την υποκείμενη δυναμική της επιδημίας. Συγκρίνουμε την εξάπλωση της επιδημίας σε μέρη που εφάρμοσαν mrNPIs με αντιπαραδείγματα που εφάρμοσαν μόνο λιγότερο περιοριστικές NPIs (lrNPIs). Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να είναι δυνατή η απομόνωση του ρόλου των mrNPIs, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι lrNPIs και η δυναμική της επιδημίας.

Εδώ, χρησιμοποιούμε τη Σουηδία και τη Νότια Κορέα ως αντιπαραδείγματα για να απομονώσουμε τις επιπτώσεις των mrNPIs σε χώρες που εφάρμοσαν mrNPIs καθώς και lrNPIs. Σε αντίθεση με τους περισσότερους γείτονές της που εφάρμοσαν υποχρεωτική παραμονή στο σπίτι και κλείσιμο των επιχειρήσεων, η προσέγγιση της Σουηδίας στα αρχικά στάδια της πανδημίας βασίστηκε εξ ολοκλήρου σε lrNPIs, συμπεριλαμβανομένων κατευθυντήριων γραμμών κοινωνικής αποστασιοποίησης, αποθάρρυνσης των διεθνών και εγχώριων ταξιδιών και απαγόρευσης μεγάλων συγκεντρώσεων.^{22,23} Η Νότια Κορέα επίσης δεν εφάρμοσε mrNPIs. Η στρατηγική της βασίστηκε σε εντατικές επενδύσεις σε εξετάσεις, εντοπισμό επαφών και απομόνωση των μολυσμένων κρουσμάτων και των στενών επαφών^{24,25}.

Μέθοδοι

Απομονώσαμε την επίδραση των πιο περιοριστικών ΜΑΠ (mrNPIs) συγκρίνοντας το συνδυασμένο μέγεθος της επίδρασης όλων των ΜΑΠ σε οκτώ χώρες που εφάρμοσαν πιο περιοριστικές πολιτικές (Αγγλία, Γαλλία, Γερμανία, Ιράν, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Ισπανία και Ηνωμένες Πολιτείες) με το μέγεθος της επίδρασης όλων των ΜΑΠ στις δύο χώρες που εφάρμοσαν μόνο λιγότερο περιοριστικές ΜΑΠ (lrNPIs). Στην πραγματικότητα, ακολουθούμε το γενικό σχήμα:

Effects of mrNPI

= *Effects of (mrNPI + lrNPI + epidemic dynamics) - Effects of (lrNPI + epidemic dynamics)*

epidemic dynamics)

Αναλύουμε μόνο αυτές τις χώρες, διότι η ανάλυση εξαρτάται από τα υποεθνικά δεδομένα, τα οποία ήταν διαθέσιμα μόνο για αυτές τις χώρες, όπως εξηγείται παρακάτω.

Το εννοιολογικό μοντέλο που διέπει αυτή την προσέγγιση είναι ότι, πριν από την ουσιαστική ανοσία του πληθυσμού, η ατομική συμπεριφορά είναι ο κύριος μοχλός μείωσης του ρυθμού μετάδοσης και ότι κάθε ΜΑΠ μπορεί να παρέχει ένα σπρώξιμο προς την αλλαγή της ατομικής συμπεριφοράς, με ποσοστά ανταπόκρισης που ποικίλλουν μεταξύ των ατόμων και με την πάροδο του χρόνου. Οι ΜΑΠ θα μπορούσαν να έχουν μεγάλα αποτελέσματα κατά της μετάδοσης, εάν η ατομική συμπεριφορά ή ανταπόκριση είναι μεγάλη, οπότε οι πρόσθετες, πιο περιοριστικές ΝΠΙ μπορεί να μην παρέχουν μεγάλο πρόσθετο όφελος. Από την άλλη πλευρά, εάν οι lrNPIs παρέχουν σχετικά μικρές ωθήσεις στην ατομική συμπεριφορά, τότε οι mrNPIs μπορεί να οδηγήσουν σε μεγάλες συμπεριφορικές επιδράσεις στο περιθώριο και σε μεγάλες μειώσεις στην αύξηση των νέων περιπτώσεων. Ωστόσο, επειδή η υποκείμενη δυναμική της επιδημίας χαρακτηρίζεται με ασαφή τρόπο και είναι σημαντική για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της πολιτικής, τα μοντέλα μας ελέγχουν τον βαθμό στον οποίο τα mrNPIs είχαν πρόσθετη επίδραση στη μείωση της μετάδοσης, διαχωρίζοντας το άθροισμα των αποτελεσμάτων των ΝΠΙ και της δυναμικής της επιδημίας στις χώρες που δεν θέσπισαν mrNPIs από το άθροισμα των αποτελεσμάτων των ΝΠΙ και της δυναμικής της επιδημίας στις χώρες που θέσπισαν.

Εκτιμούμε τις μοναδικές επιδράσεις των mrNPIs στον ρυθμό αύξησης των κρουσμάτων κατά τη διάρκεια της άνοιξης του 2020 στο βόρειο ημισφαίριο στην Αγγλία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, το Ιράν, την Ιταλία, τις Κάτω Χώρες, την Ισπανία και τις Ηνωμένες Πολιτείες συγκρίνοντας την επίδραση των ΝΠΙ σε αυτές τις χώρες με εκείνες στη Σουηδία και τη Νότια Κορέα (ξεχωριστά). Τα δεδομένα που χρησιμοποιούμε βασίζονται σε μια ανάλυση των επιδράσεων των ΝΠΙ και αποτελούνται από ημερήσιους αριθμούς περιπτώσεων σε υποεθνικές διοικητικές περιφέρειες κάθε χώρας (π.χ. περιφέρειες στη Γαλλία, επαρχίες στο Ιράν, πολιτείες στις ΗΠΑ και κομητείες στη Σουηδία), συγχωνευμένα με τον τύπο και το χρονοδιάγραμμα των πολιτικών σε κάθε διοικητική περιφέρεια.^{18,26} Χρησιμοποιούμε δεδομένα από μια τράπεζα δεδομένων πολιτικών COVID-19 και προηγούμενες αναλύσεις των επιπτώσεων των πολιτικών για να προσδιορίσουμε τον χρόνο και τον τόπο κάθε ΝΠΙ.^{18,27} Κάθε παρατήρηση στα δεδομένα, λοιπόν, προσδιορίζεται από την υποεθνική διοικητική περιφέρεια και την ημερομηνία, με δεδομένα για τον αριθμό των περιπτώσεων κατά την ημερομηνία αυτή και δείκτες που χαρακτηρίζουν την παρουσία κάθε πολιτικής. Περιλαμβάνουμε δείκτες για αλλαγές στους ορισμούς των κρουσμάτων ή στις τεχνολογίες εξέτασης για να καταγράψουμε απότομες αλλαγές στον αριθμό των κρουσμάτων που δεν είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης επιδημίας (πρόκειται κυρίως για δείκτες μιας ημέρας), όπως προτάθηκε σε προηγούμενη ανάλυση.¹⁸

Ορίζουμε την εξαρτημένη μεταβλητή ως την ημερήσια διαφορά του φυσικού λογαρίθμου του αριθμού των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων, η οποία προσεγγίζει τον ημερήσιο ρυθμό αύξησης των λοιμώξεων (g). Στη συνέχεια εκτιμούμε τα ακόλουθα γραμμικά μοντέλα:

pc

$$gcit = \theta_0,ci + \delta ct + \sum(\gamma pcPolicypcit) + \mu cit + \epsilon cit$$

$p = 1$

Οι όροι του υποδείγματος είναι δεικτοδοτημένοι ανά χώρα (c), υποεθνική μονάδα (i), ημέρα (t) και δείκτη ΝΠΙ (p). Τα θ_0,ci είναι μια σειρά σταθερών επιδράσεων για την υποεθνική μονάδα και τα δct είναι σταθερές επιδράσεις για την ημέρα της εβδομάδας ανά χώρα. Οι παράμετροι που μας ενδιαφέρουν είναι οι γpc , οι οποίες προσδιορίζουν την επίδραση κάθε πολιτικής στον ρυθμό ανάπτυξης

σε περιπτώσεις. Οι παράμετροι *μ_{cit}* είναι οι δείκτες μιας ημέρας που μοντελοποιούν τις αλλαγές στους ορισμούς των κρουσμάτων που οδηγούν σε σύντομες ασυνέχειες στον αριθμό των κρουσμάτων που δεν οφείλονται σε υποκείμενες επιδημικές αλλαγές.

Εκτιμούμε αυτά τα μοντέλα ξεχωριστά για κάθε ζεύγος χωρών (μία με m_rNPIs, μία χωρίς), για συνολικά 16 μοντέλα. Στη συνέχεια, προσθέτουμε τους συντελεστές όλων των πολιτικών για τη χώρα με m_rNPIs (αποδίδοντας τις συνδυασμένες επιδράσεις όλων των NPIs στη χώρα με m_rNPIs) και αφαιρούμε τις συνδυασμένες επιδράσεις όλων των NPIs στη συγκριτική χώρα χωρίς m_rNPIs. Όπως προαναφέρθηκε, η διαφορά απομονώνει την επίδραση των m_rNPIs στους ρυθμούς αύξησης των περιπτώσεων. Εκτιμούμε σταθερά τυπικά σφάλματα σε όλη την έκταση, με ομαδοποίηση σε επίπεδο ημέρας εβδομάδας για να ληφθεί υπόψη η σειριακή συσχέτιση.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, επειδή ο πραγματικός αριθμός των λοιμώξεων δεν είναι ορατός σε καμία χώρα, είναι αδύνατο να εκτιμηθεί η επίδραση των εθνικών πολιτικών στη μετάδοση των νέων λοιμώξεων.²⁸ Αντ' αυτού, ακολουθούμε άλλες μελέτες που αξιολογούν τις επιπτώσεις των ΜΔΝ που χρησιμοποιούν αριθμούς κρουσμάτων, υποθέτοντας σιωπηρά ότι η παρατηρούμενη δυναμική τους μπορεί να αποτελεί μια συνεπή σκιά της υποκείμενης δυναμικής των λοιμώξεων.¹⁸

Ο κώδικας για την προετοιμασία των δεδομένων, την ανάλυση και την οπτικοποίηση παρέχεται μαζί με το άρθρο.

Αποτελέσματα

Ο ρυθμός αύξησης των νέων κρουσμάτων πριν από την εφαρμογή οποιουδήποτε NPI ήταν θετικός σε όλες τις χώρες της μελέτης (Σχήμα 1). Το σχήμα δείχνει ότι, σε όλες τις υποεθνικές μονάδες και στις δέκα χώρες, ο μέσος ρυθμός αύξησης πριν από τις NPI κυμαινόταν από 0,23 στην Ισπανία (23% ημερήσια αύξηση- 95CI 0,13 έως 0,34) έως 0,47 (95CI 0,39 έως 0,55) στις Κάτω Χώρες. Ο μέσος όρος και για τις 10 χώρες ήταν 0,32, ενώ στη Νότια Κορέα και τη Σουηδία, τις δύο χώρες χωρίς m_rNPIs, οι ρυθμοί αύξησης πριν από τις NPIs ήταν 0,25 και 0,33, αντίστοιχα. Η διακύμανση των ρυθμών αύξησης των κρουσμάτων πριν από την εφαρμογή της πολιτικής μπορεί να αντανάκλα την ένταση της επιδημίας, την κάλυψη των εξετάσεων (η υψηλότερη αύξηση μπορεί να αντικατοπτρίζει την επέκταση της ικανότητας εξέτασης και τα περισσότερα άτομα που επιθυμούν να εξεταστούν) και τις αλλαγές συμπεριφοράς πριν από την εφαρμογή της πολιτικής που οδήγησαν σε αυξημένη ή μειωμένη μετάδοση.

Τα Σχήματα 2 και 3 παρουσιάζουν τις επιδράσεις των μεμονωμένων ΜΔΠ (Σχήμα 2) και όλων των ΜΔΠ μαζί (Σχήμα 3) στην ημερήσια αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων. Ενώ οι επιδράσεις 3 μεμονωμένων ΜΔΠ ήταν θετικές -δηλαδή συνέβαλαν παραδόξως στην αύξηση των κρουσμάτων- και σημαντικές (μία στη Γερμανία, μία στην Ιταλία και μία στην Ισπανία, από τις 51 μεμονωμένες ΜΔΠ και στις 10 χώρες), οι επιδράσεις περίπου των μισών μεμονωμένων ΜΔΠ ήταν αρνητικές και σημαντικές. Οι συνδυασμένες επιδράσεις όλων των ΜΔΠ (διάγραμμα 3) ήταν αρνητικές και σημαντικές σε 9 από τις 10 χώρες, όπου οι συνδυασμένες επιδράσεις τους κυμαίνονταν από -0,10 (95CI -0,06 έως -0,13) στην Αγγλία έως -0,33 (95CI -0,09 έως -0,57) στη Νότια Κορέα. Η Ισπανία ήταν η μόνη χώρα στην οποία η επίδραση των NPI δεν ήταν διακριτή από το 0 (-0,02- 95CI -0,12 έως 0,07).

Το Σχήμα 4 δείχνει την επίδραση των m_rNPIs στις 8 χώρες όπου εφαρμόστηκαν m_rNPIs, αφού ληφθούν υπόψη οι επιδράσεις των l_rNPIs και η υποκείμενη δυναμική της επιδημίας. Σε καμία από τις 8 χώρες και σε καμία από τις 16 συγκρίσεις (έναντι της Σουηδίας ή της Νότιας Κορέας) οι επιδράσεις των m_rNPIs δεν ήταν σημαντικά αρνητικές (ευεργετικές). Οι σημειακές εκτιμήσεις ήταν θετικές (δείχνουν προς την κατεύθυνση ότι τα m_rNPIs οδηγούν σε αυξημένη ημερήσια αύξηση των κρουσμάτων) σε 12 από τις 16 συγκρίσεις (σημαντικά θετικές σε 3 από τις 12, στην Ισπανία και στην Αγγλία σε σύγκριση με τη Σουηδία). Η μόνη χώρα όπου οι σημειακές εκτιμήσεις των επιπτώσεων των m_rNPIs ήταν αρνητικές και στις δύο συγκρίσεις ήταν το Ιράν (-0,07 [95CI -0,21 - 0,07] σε σύγκριση με τη Σουηδία- -0,02 [95CI -0,28 - 0,25] σε σύγκριση με τη Νότια Κορέα). Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης απέκλεισαν τη μείωση της ημερήσιας ανάπτυξης κατά 30% και στις 16 συγκρίσεις.

Συζήτηση

Στο πλαίσιο αυτής της ανάλυσης, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πιο περιοριστικές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ("lockdowns") συνέβαλαν ουσιαστικά στην κάμψη της καμπύλης των νέων κρουσμάτων στην Αγγλία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, το Ιράν, την Ιταλία, τις Κάτω Χώρες, την Ισπανία ή τις Ηνωμένες Πολιτείες στις αρχές του 2020. Συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα των μη περιοριστικών μέτρων στους ρυθμούς αύξησης των κρουσμάτων στις χώρες που εφάρμοσαν πιο περιοριστικά μέτρα με εκείνες που εφάρμοσαν λιγότερο περιοριστικά μέτρα, τα στοιχεία δείχνουν ότι δεν υποδεικνύουν ότι τα mNPIs παρείχαν πρόσθετο ουσιαστικό όφελος πέραν των I-NPIs. Ενώ δεν μπορούν να αποκλειστούν μέτριες μειώσεις στην ημερήσια ανάπτυξη (κάτω του 30%) σε μερικές χώρες, η πιθανότητα μεγάλων μειώσεων στην ημερήσια ανάπτυξη λόγω των mNPIs δεν είναι συμβατή με τα συσσωρευμένα δεδομένα.

Η κατεύθυνση του μεγέθους της επίδρασης στα περισσότερα σενάρια υποδεικνύει αύξηση του ρυθμού αύξησης των περιπτώσεων, αν και οι εκτιμήσεις αυτές διακρίνονται από το μηδέν μόνο στην Ισπανία (σύμφωνα με τη μη ευεργετική επίδραση των κλειδωμάτων). Μόνο στο Ιράν οι εκτιμήσεις δείχνουν σταθερά προς την κατεύθυνση της πρόσθετης μείωσης του ρυθμού αύξησης, ωστόσο οι εν λόγω επιδράσεις δεν διακρίνονται στατιστικά από το μηδέν. Αν και είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα από αυτές τις εκτιμήσεις, συνάδουν με μια πρόσφατη ανάλυση που εντόπισε αύξηση της μετάδοσης και των κρουσμάτων στη Hunan της Κίνας κατά την περίοδο των διαταγών παραμονής στο σπίτι από την αύξηση της πυκνότητας και της μετάδοσης εντός του νοικοκυριού.²⁹ Με άλλα λόγια, είναι πιθανό οι διαταγές παραμονής στο σπίτι να διευκολύνουν τη μετάδοση, εάν αυξάνουν την επαφή από άτομο σε άτομο εκεί όπου η μετάδοση είναι αποτελεσματική, όπως οι κλειστοί χώροι.

Η μελέτη μας στηρίζεται στα ευρήματα της συνολικής αποτελεσματικότητας των NPIs στη μείωση του ρυθμού αύξησης των περιπτώσεων.

Αυτό έχει έναν εύλογο υποκείμενο μηχανισμό συμπεριφοράς: Τα NPIs παρακινούνται από την ιδέα ότι οδηγούν σε αλλαγές συμπεριφοράς κατά της μετάδοσης, είτε άμεσα μέσω της προσωπικής συμμόρφωσης με τις παρεμβάσεις, είτε παρέχοντας ένα σήμα σχετικά με τον κίνδυνο νόσου, όπως κοινοποιείται από τους φορείς χάραξης πολιτικής, το οποίο χρησιμοποιείται για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τις ατομικές συμπεριφορές. Ο βαθμός στον οποίο οι επικοινωνίες κινδύνου παρακινούν τις προσωπικές συμπεριφορές χρησιμοποιήθηκε για να εξηγήσει την ανταπόκριση της Νότιας Κορέας στις ΜΑΠ, όπου παρατηρήθηκαν μεγάλες προσωπικές αλλαγές στη συμπεριφορά μετά από λιγότερο περιοριστικές ΜΑΠ30.

Η ανάλυση αυτή συνδέει τις παρατηρήσεις σχετικά με την πιθανή αποτελεσματικότητα των NPIs με τις μεταβολές στην αύξηση των επιδημικών κρουσμάτων COVID-19, οι οποίες εμφανίζονται εκπληκτικά παρόμοιες παρά τις μεγάλες διαφορές στις εθνικές πολιτικές.³¹⁻³³ Το μοντέλο συμπεριφοράς των NPIs που εφαρμόζουμε - ότι η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από την ατομική συμπεριφορά για την οποία οι πολιτικές παρέχουν ένα θορυβώδες ώθηση - συμβάλλει στην εξήγηση του γιατί ο βαθμός περιοριστικότητας των NPIs δεν φαίνεται να εξηγεί τη μείωση του ρυθμού αύξησης των κρουσμάτων. Τα δεδομένα σχετικά με τις ατομικές συμπεριφορές, όπως οι επισκέψεις σε επιχειρήσεις, το περπάτημα ή η οδήγηση, παρουσιάζουν δραματική μείωση ημέρες έως εβδομάδες πριν από την εφαρμογή του κλεισίματος επιχειρήσεων και των υποχρεωτικών εντολών παραμονής στο σπίτι στις χώρες της μελέτης μας, γεγονός που συνάδει με τους συμπεριφορικούς μηχανισμούς που σημειώθηκαν παραπάνω.³⁴⁻³⁶ Οι παρατηρήσεις αυτές συνάδουν με ένα μοντέλο όπου η σοβαρότητα του κινδύνου που αντιλαμβάνονται τα άτομα ήταν ισχυρότερος μοχλός για τη συμπεριφορά κατά της μετάδοσης από ό,τι η συγκεκριμένη φύση των NPI. Με άλλα λόγια, οι μειώσεις των κοινωνικών δραστηριοτήτων που οδήγησαν σε μείωση της αύξησης των κρουσμάτων συνέβαιναν πριν από την εφαρμογή των mNPIs, επειδή οι πληθυσμοί στις πληγείσες χώρες είχαν εσωτερικεύσει τις επιπτώσεις της πανδημίας στην Κίνα, την Ιταλία και τη Νέα Υόρκη και σημείωναν ένα αυξανόμενο σύνολο συστάσεων για τη μείωση των κοινωνικών επαφών, τα οποία συνέβησαν πριν από τα mNPIs. Αυτό μπορεί επίσης να εξηγήσει τα εξαιρετικά μεταβλητά μεγέθη επίδρασης του ίδιου NPI σε διαφορετικές χώρες. Για παράδειγμα, οι επιπτώσεις των απαγορεύσεων διεθνών ταξιδιών ήταν θετικές (μη βοηθητικές) στη Γερμανία και αρνητικές (ευεργετικές) στις Κάτω Χώρες (Σχήμα 2).

Ενώ η μελέτη αυτή θέτει υπό αμφισβήτηση οποιαδήποτε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των περιοριστικών ΜΑΠ, υπογραμμίζει επίσης τη σημασία πιο οριστικών αξιολογήσεων των αποτελεσμάτων των ΜΑΠ. Οι NPI μπορεί επίσης να έχουν βλάβες, εκτός από τα αμφισβητήσιμα οφέλη, και οι βλάβες μπορεί να είναι πιο εμφανείς για ορισμένες NPI από ό,τι για άλλες. Για παράδειγμα, το κλείσιμο των

σχολείων μπορεί να έχει πολύ σοβαρές βλάβες, οι οποίες υπολογίζονται σε 5,5 εκατομμύρια έτη ζωής για τα παιδιά στις ΗΠΑ μόνο κατά τη διάρκεια του ανοιξιάτικου κλεισίματος των σχολείων³⁷. Σημειωτέον, η Σουηδία δεν έκλεισε τα δημοτικά σχολεία καθ' όλη τη διάρκεια του 2020 μέχρι τη στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο.

Παρόλο που δεν βρίσκουμε στοιχεία για μεγάλα αποτελέσματα κατά της μετάδοσης από τις πολιτικές υποχρεωτικής παραμονής στο σπίτι και κλεισίματος επιχειρήσεων, θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι τα υποκείμενα δεδομένα και οι μέθοδοι έχουν σημαντικούς περιορισμούς. Πρώτον, οι συγκρίσεις μεταξύ χωρών είναι δύσκολες: οι χώρες μπορεί να έχουν διαφορετικούς κανόνες, κουλτούρες και σχέσεις μεταξύ κυβέρνησης και πολιτών. Για το λόγο αυτό, συλλέξαμε πληροφορίες για όλες τις χώρες για τις οποίες ήταν δυνατό να ληφθούν υποεθνικά δεδομένα σχετικά με την αύξηση των περιπτώσεων. Φυσικά, αυτές οι διαφορές μπορεί να υπάρχουν και μεταξύ των υποεθνικών μονάδων, όπως αποδεικνύεται στην περίπτωση των διαφορετικών πολιτειών στις ΗΠΑ. Πρόσθετες χώρες θα μπορούσαν να παράσχουν περισσότερα στοιχεία, ιδίως χώρες που είχαν σημαντική διείσδυση επιδημίας και δεν χρησιμοποιούσαν mNPIs για τον έλεγχο της επιδημίας. Δεύτερον, οι επιβεβαιωμένοι αριθμοί κρουσμάτων είναι ένα θορυβώδες μέτρο της μετάδοσης της νόσου. Η διαθεσιμότητα των δοκιμών, η προσωπική ζήτηση ή ο φόβος να εξεταστούν, οι κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές, τα μεταβαλλόμενα χαρακτηριστικά των δοκιμών και η εξέλιξη του ιού παρεμβαίνουν στη σχέση μεταξύ των υποκείμενων λοιμώξεων και του αριθμού των κρουσμάτων. Επειδή η θέση και ο χρόνος εφαρμογής των πολιτικών είναι ενδογενείς στο αντιληπτό στάδιο της επιδημίας, ο θόρυβος στις μετρήσεις των κρουσμάτων σχετίζεται με τις πολιτικές, καθιστώντας τη μεροληψία πιθανή και πολύ δύσκολα εξαλειψίμη. Η προσέγγιση των σταθερών επιδράσεων παρέχει αμερόληπτες εκτιμήσεις εφόσον η θέση ή ο χρονισμός των πολιτικών είναι οιοσδήποτε αυθαίρετος σε σχέση με το αποτέλεσμα. Αυτό μπορεί να μην ισχύει σε αυτή την αξιολόγηση των επιπτώσεων των ΜΑΦ, επειδή η υποκείμενη δυναμική της επιδημίας είναι μη γραμμική και οι πολιτικές ανταποκρίνονται στο στάδιο της επιδημίας και το τροποποιούν. Αυτός ο περιορισμός ισχύει επίσης για όλες τις άλλες εμπειρικές εκτιμήσεις των επιπτώσεων των ΜΔΠ18.

Τρίτον, τα συμπεράσματά μας βασίζονται σε μια σύλληψη, κοινή στη βιβλιογραφία, των ΜΔΠ ως παρεμβάσεων "μειωμένης μορφής": μια πολιτική που εφαρμόζεται σε προγενέστερο στάδιο έχει αναμενόμενες επιπτώσεις στη μετάδοση. Αυτό μας επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε τη Σουηδία και τη Νότια Κορέα ως συγκριτικά στοιχεία, δεδομένου ότι είχαν εφαρμόσει λιγότερο περιοριστικές παρεμβάσεις, γεγονός που επιτρέπει στη συνέχεια τον συμψηφισμό της συνδυασμένης επίδρασης των IIRNPI και της υποκείμενης δυναμικής της επιδημίας. Παρόλο που οι παράγοντες του πλαισίου που μεσολαβούν στις επιπτώσεις των ΜΔΝ είναι σημαντικοί - οι χώρες εφαρμόσαν διαφορετικές παραλλαγές του ίδιου ΜΔΠ και ο πληθυσμός ανταποκρίθηκε διαφορετικά - πολλές αναλύσεις που εξετάζουν τις επιδράσεις των ΜΔΠ έχουν παρόμοια δομή "μειωμένης μορφής".^{18,31,38} Με αυτή την έννοια, η σύγκρισή μας τοποθετείται ακριβώς εντός της βιβλιογραφίας σχετικά με τις επιδράσεις των ΜΔΠ.

Κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και του χειμώνα του 2020 στο βόρειο ημισφαίριο, πολλές χώρες, ιδίως στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, βίωσαν ένα μεγάλο κύμα νοσηρότητας και θνησιμότητας COVID-19. Αυτά τα κύματα αντιμετωπίστηκαν με νέα (ή ανανεωμένα) NPIs, συμπεριλαμβανομένων των mNPIs σε ορισμένες χώρες (π.χ. Αγγλία) και των IIRNPIs σε άλλες (π.χ. Πορτογαλία) που είχαν χρησιμοποιήσει mNPIs στο πρώτο κύμα. Η εξάπλωση των λοιμώξεων σε χώρες που είχαν σε μεγάλο βαθμό γλιτώσει την άνοιξη (π.χ. Αυστρία και Ελλάδα) αναδεικνύει περαιτέρω τις προκλήσεις και την περιορισμένη ικανότητα των NPIs να ελέγχουν την εξάπλωση αυτού του εξαιρετικά μεταδοτικού αναπνευστικού ιού. Εμπειρικά δεδομένα για τα χαρακτηριστικά των θανάτων στο μεταγενέστερο κύμα πριν από την υιοθέτηση των mNPIs σε σύγκριση με το πρώτο κύμα (όταν είχαν χρησιμοποιηθεί τα mNPIs) δείχνουν ότι το ποσοστό των θανάτων από COVID-19 που συνέβησαν σε οίκους ευγηρίας ήταν συχνά υψηλότερο υπό τα mNPIs παρά υπό λιγότερο περιοριστικά μέτρα.³⁹ Αυτό υποδηλώνει περαιτέρω ότι τα περιοριστικά μέτρα δεν επιτυγχάνουν σαφώς την προστασία των ευάλωτων πληθυσμών.

Ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν επίσης⁴⁰ ότι μερικές φορές, υπό πιο περιοριστικά μέτρα, οι λοιμώξεις μπορεί να είναι συχνότερες σε περιβάλλοντα όπου διαμένουν ευάλωτοι πληθυσμοί σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό 40.

Συνοψίζοντας, δεν βρίσκουμε ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν το ρόλο των πιο περιοριστικών ΜΑΠ στον έλεγχο της COVID στις αρχές του 2020. Δεν αμφισβητούμε τον ρόλο όλων των παρεμβάσεων δημόσιας υγείας ή της συντονισμένης επικοινωνίας σχετικά με την επιδημία, αλλά δεν βρίσκουμε πρόσθετο όφελος από τις εντολές παραμονής στο σπίτι και το κλείσιμο επιχειρήσεων. Τα δεδομένα δεν μπορούν να αποκλείσουν πλήρως την πιθανότητα κάποιων οφελών.

Ωστόσο, ακόμη και αν υπάρχουν, τα οφέλη αυτά μπορεί να μην αντιστοιχούν στις πολυάριθμες βλάβες αυτών των επιθετικών μέτρων. Πιο στοχευμένες παρεμβάσεις δημόσιας υγείας που μειώνουν αποτελεσματικότερα τις μεταδόσεις μπορεί να είναι σημαντικές για τον μελλοντικό έλεγχο της επιδημίας χωρίς τις βλάβες των ιδιαίτερα περιοριστικών μέτρων.

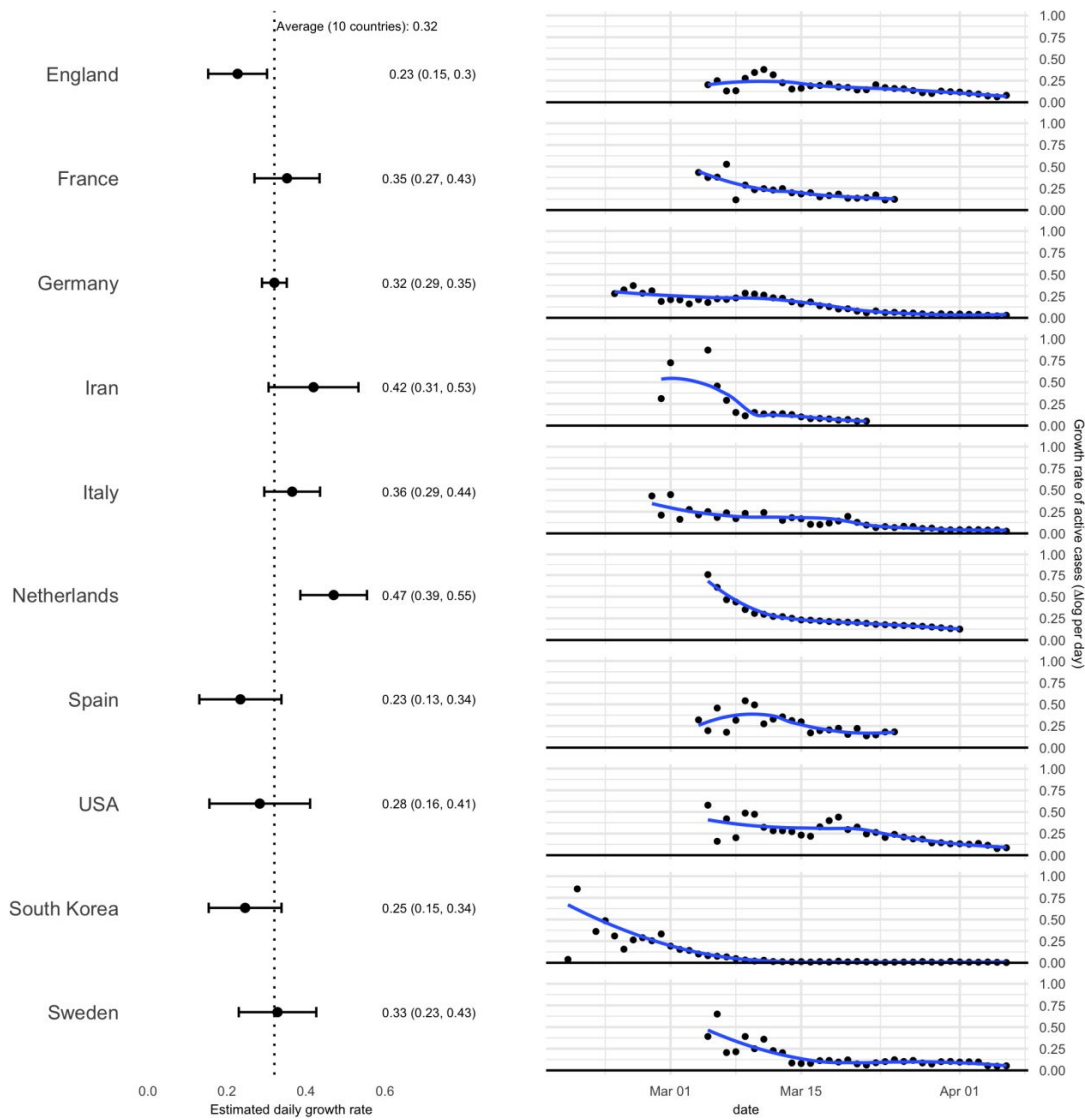
Παραπομπές

1. Bassett BA. Strict Lower Bound on the COVID-19 Fatality Rate in Overwhelmed Healthcare Systems. medRxiv. Δημοσιεύθηκε στο διαδίκτυο στις 27 Απριλίου 2020:2020.04.22.20076026. doi:10.1101/2020.04.22.20076026.
2. Η πείνα που συνδέεται με ιούς συνδέεται με 10.000 θανάτους παιδιών κάθε μήνα. AP NEWS. Δημοσιεύθηκε στις 27 Ιουλίου 2020. Πρόσβαση στις 26 Αυγούστου 2020.
<https://apnews.com/5cbee9693c52728a3808f4e7b4965cbd>
3. Ενημέρωση για το θέμα: Αναφορές για αύξηση της υπερβολικής δόσης που σχετίζεται με οπιοειδή και άλλες ανησυχίες κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID. Πρόσβαση στις 26 Αυγούστου 2020. <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-08/issue-brief-in-creases-in-opioid-related-overdose.pdf>
4. Guha-Sapir D, Moitinho de Almeida M, Keita M, Greenough G, Bendavid E. COVID-19 policies: Θυμηθείτε την ιλαρά. Sills J, ed. Science. 2020;369(6501):261–261. doi:10.1126/science.abc8637
5. O'Leary ST, Trefren L, Roth H, Moss A, Severson R, Kempre A. Αριθμός παιδικών και εφηβικών εμβολιασμών που χορηγήθηκαν πριν και μετά την επιδημία COVID-19 στο Κολοράντο. JAMA Pediatrics. Δημοσιεύθηκε στο διαδίκτυο στις 7 Δεκεμβρίου 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4733
6. Έκθεση 18 - Ο πιθανός αντίκτυπος του COVID-19 στη δημόσια υγεία για την ελονοσία στην Αφρική. Imperial College του Λονδίνου. Πρόσβαση στις 26 Αυγούστου 2020.
<http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-18-malaria/>
7. Έκθεση 19 - Ο δυνητικός αντίκτυπος της επιδημίας COVID-19 στον HIV, τη φυματίωση και την ελονοσία σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Imperial College του Λονδίνου. Accessed August 26, 2020. <http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-19-hiv-tb-malaria/>
8. Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Μεταβολές στον αριθμό των ασθενών στις ΗΠΑ με νεοαναγνωρισμένο καρκίνο πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2017267-e2017267. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.17267
9. Fragala MS, Kaufman HW, Meigs JB, Niles JK, McPhaul MJ. Συνέπειες της πανδημίας COVID-19: Α1c για τον διαβήτη. Διαχείριση της υγείας του πληθυσμού. Published online June 29, 2020. doi:10.1089/pop.2020.0134.
10. Wenham C, Smith J, Davies SE, et al. Οι γυναίκες επηρεάζονται περισσότερο από τις πανδημίες - διδάγματα από προηγούμενες επιδημίες. Nature. 2020;583(7815):194-198. doi:10.1038/d41586-020-02006-z
11. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020;59(11):1218-1239.e3. doi:10.1016/j.jaac.2020.05.009
12. Sher L. Ο αντίκτυπος της πανδημίας COVID-19 στα ποσοστά αυτοκτονιών. QJM. 2020;113(10):707-712. doi:10.1093/qjmed/hcaa202
13. Cahan E. Τα φιλανθρωπικά ιδρύματα που χρηματοδοτούν την έρευνα αντιμετωπίζουν βαθιά μείωση των εσόδων. Science. 2020;368(6498):1412-1412. doi:10.1126/science.368.6498.1412
14. Roelfs DJ, Shor E, Davidson KW, Schwartz JE. Η απώλεια της ζωής και του βιοπορισμού: A systematic review and meta-analysis of unemployment and all-cause mortality. Social Science & Medicine. 2011;72(6):840-854. doi:10.1016/j.socscimed.2011.01.005

15. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020;584(7820):257-261. doi:10.1038/s41586-020-2405-7
16. Bryant P, Elofsson A. The limits of estimating COVID-19 intervention effects using Bayesian models. medRxiv. Δημοσιεύθηκε στο διαδίκτυο στις 16 Αυγούστου 2020:2020.08.14.20175240. doi:10.1101/2020.08.14.20175240.
17. Κλείδωμα, επιστήμη και μαγεία βουντού. *Nec Pluribus Impar*. Δημοσιεύθηκε στις 4 Δεκεμβρίου 2020. Accessed December 7, 2020. <https://necpluribusimpar.net/lockdowns-science-and-vooodoo-magic/>
18. Hsiang S, Allen D, Annan-Phan S, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2020;584(7820):262-267. doi:10.1038/s41586-020-2404-8
19. Kermack WO, McKendrick AG, Walker GT. Συμβολή στη μαθηματική θεωρία των επιδημιών. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1927;115(772):700-721. doi:10.1098/rspa.1927.0118
20. Philipson T. Chapter 33 Economic epidemiology and infectious diseases. In: *Health Economics: Handbook of Health Economics*. Τόμος 1. Elsevier, 2000:1761-1799. doi:10.1016/S1574-0064(00)80046-3.
21. Atkeson A, Kopecky K, Zha T. Four Stylized Facts about COVID-19. National Bureau of Economic Research; 2020. doi:10.3386/w27719
22. Baker S. Η στρατηγική της Σουηδίας για μη αποκλεισμό αρχίζει να μοιάζει λιγότερο με εξαίρεση, αλλά εξακολουθεί να μην συγκρίνεται καλά με άλλες χώρες. *Business Insider*. Accessed August 31, 2020. <https://www.businessinsider.com/sweden-coronavirus-rates-fall-but-other-countries-still-fare-better-2020-8>
23. Habib H. Ήταν επιτυχής η αμφιλεγόμενη στρατηγική covid-19 της Σουηδίας; *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/bmj.m2376
24. NormileMar. 17 D, 2020, Am 8:00. Τα κρούσματα του κοροναϊού έχουν μειωθεί απότομα στη Νότια Κορέα. Ποιο είναι το μυστικό της επιτυχίας της; *Science | AAAS*. Δημοσιεύθηκε 17 Μαρτίου 2020. Accessed August 31, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success-success>.
25. Yoon D. South Korea, Facing Coronavirus Surge, Resists Tightest Restrictions. *Wall Street Journal*. <https://www.wsj.com/articles/south-korea-facing-coronavirus-surge-resists-tightest-restrictions-11598440860>. Δημοσιεύθηκε στις 26 Αυγούστου 2020. Πρόσβαση στις 31 Αυγούστου 2020.
26. Σουηδία: κρούσματα κοροναϊού ανά περιοχή. *Statista*. Accessed August 27, 2020. <https://www.statista.com/statistics/1103949/number-of-coronavirus-covid-19-cases-in-sweden-by-region/>
27. Coronavirus Government Response Tracker. Πρόσβαση στις 27 Αυγούστου 2020. <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/coronavirus-government-response-tracker>
28. Peirlinck M, Linka K, Sahli Costabal F, et al. Visualizing the invisible: The effect of asymptomatic transmission on the outbreak dynamics of COVID-19. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. Published online September 8, 2020:113410. doi:10.1016/j.cma.2020.113410.
29. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science*. Δημοσιευμένο στο διαδίκτυο στις 24 Νοεμβρίου 2020. doi:10.1126/science.abe2424
30. Travaglino GA, Moon C. Explaining Compliance with Social Distancing During the COVID-19 Pandemic: The Roles of Cultural Orientations, Trust and Self-Conscious Emotions in the US, Italy, and South Korea. *PsyArXiv*; 2020. doi:10.31234/osf.io/8yn5b
31. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Παρεμβάσεις δημόσιας υγείας και ένταση επιδημίας κατά τη διάρκεια της πανδημίας γρίπης του 1918. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(18):7582-7587. doi:10.1073/pnas.0610941104

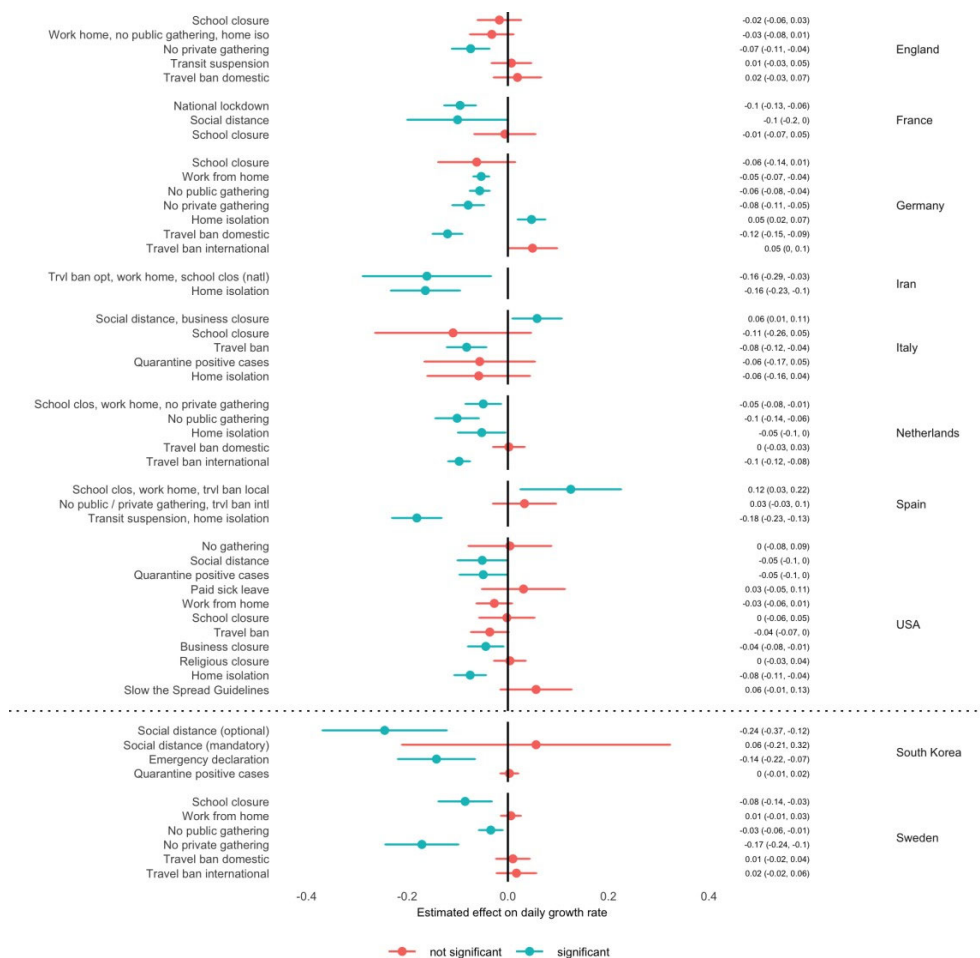
32. Cheatley J, Vuik S, Devaux M, et al. The effectiveness of non-pharmaceutical interventions in containing epidemics: a rapid review of the literature and quantitative assessment. medRxiv. Δημοσιεύθηκε στο διαδίκτυο στις 10 Απριλίου 2020:2020.04.06.20054197. doi:10.1101/2020.04.06.20054197.
33. Garchitorena A, Gruson H, Cazelles B, Roche B. Quantifying the efficiency of non- pharmaceutical interventions against SARS-COV-2 transmission in Europe. medRxiv. Δημοσιεύθηκε στο διαδίκτυο στις 18 Αυγούστου 2020:2020.08.17.20174821. doi:10.1101/2020.08.17.20174821.
34. COVID-19 - Εκθέσεις για τις τάσεις κινητικότητας. Apple. Πρόσβαση στις 28 Αυγούστου 2020. <https://www.apple.com/covid19/mobility>
35. Valentino-DeVries J, Koeze E, Maheshwari S. Virus Alters Where People Open Their Wallets, Hinting at a Halting Recovery. The New York Times.
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/08/18/business/economy/coronavirus-economic-recovery-states.html>. Δημοσιεύθηκε στις 19 Αυγούστου 2020. Πρόσβαση στις 28 Αυγούστου 2020.
36. Badr HS, Du H, Marshall M, Dong E, Squire MM, Gardner LM. Συσχέτιση μεταξύ των προτύπων κινητικότητας και της μετάδοσης του COVID-19 στις ΗΠΑ: μελέτη μαθηματικής μοντελοποίησης. The Lancet Infectious Diseases. 2020;0(0). doi:10.1016/S1473-3099(20)30553-3
37. Christakis DA, Van Cleve W, Zimmerman FJ. Estimation of US Children's Educational Attainment and Years of Life Lost Associated With Primary School Closures During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. JAMA Netw Open. 2020;3(11):e2028786. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.28786
38. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(19):1915-1923. doi:10.1001/jama.2020.6130
39. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Δεύτερο έναντι πρώτου κύματος θανάτων COVID-19: μετατοπίσεις στην ηλικιακή κατανομή και στους θανάτους σε οίκους ευγηρίας. medRxiv. Published online November 30, 2020:2020.11.28.20240366. doi:10.1101/2020.11.28.20240366.
40. Ioannidis JPA. Θωράκιση ακριβείας για το COVID-19: μετρικές αξιολόγησης και σκοπιμότητα ανάπτυξης. medRxiv. Διαδικτυακή δημοσίευση 4 Νοεμβρίου 2020:2020.11.01.20224147. doi:10.1101/2020.11.01.20224147.

Σχήματα

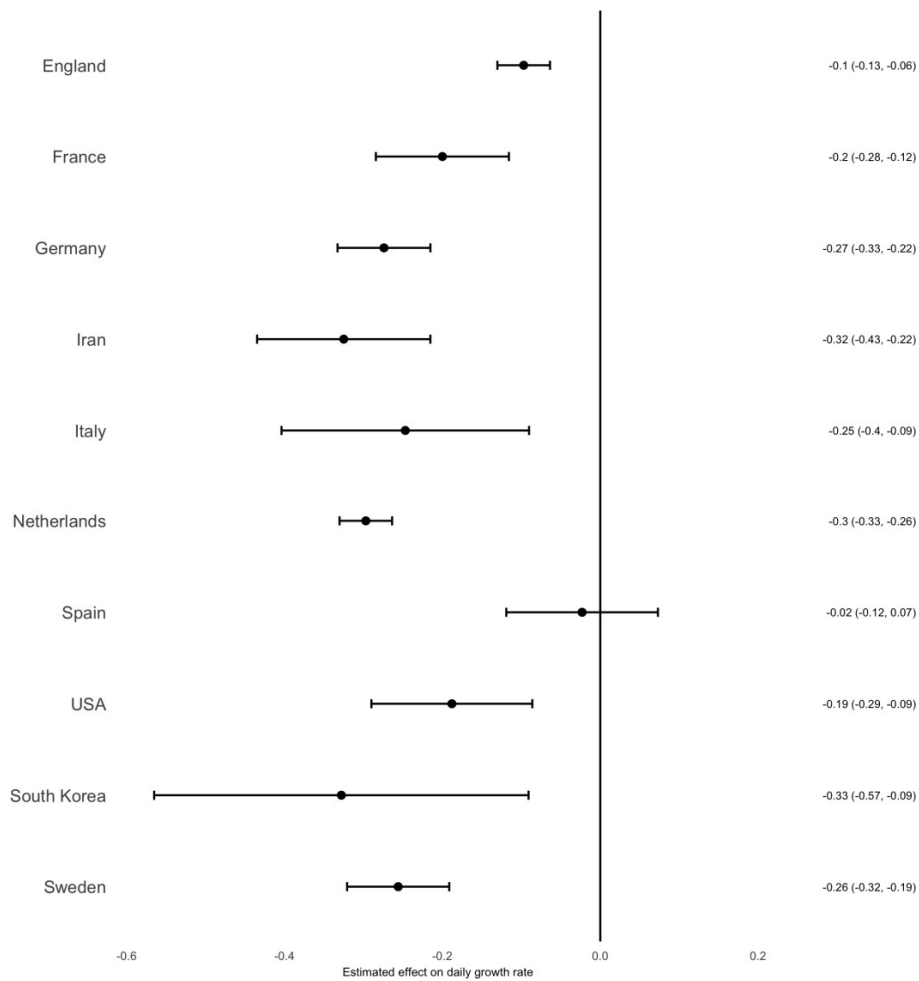


Σχήμα 1: Ρυθμός αύξησης των περιπτώσεων για τις χώρες της μελέτης. Οι μαύρες μπάρες καταδεικνύουν το μέσο ρυθμό αύξησης των περιπτώσεων σε κάθε υποεθνική μονάδα (95% ΔΕ) πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε πολιτικής. Τα σχήματα στα δεξιά δείχνουν τον ημερήσιο ρυθμό αύξησης των περιπτώσεων για κάθε μία από τις χώρες και καταδεικνύουν την κοινή μείωση της αύξησης των περιπτώσεων σε όλες τις χώρες, συμπεριλαμβανομένων των χωρών που δεν εφάρμοσαν mNPI (Νότια Κορέα και Σουηδία).

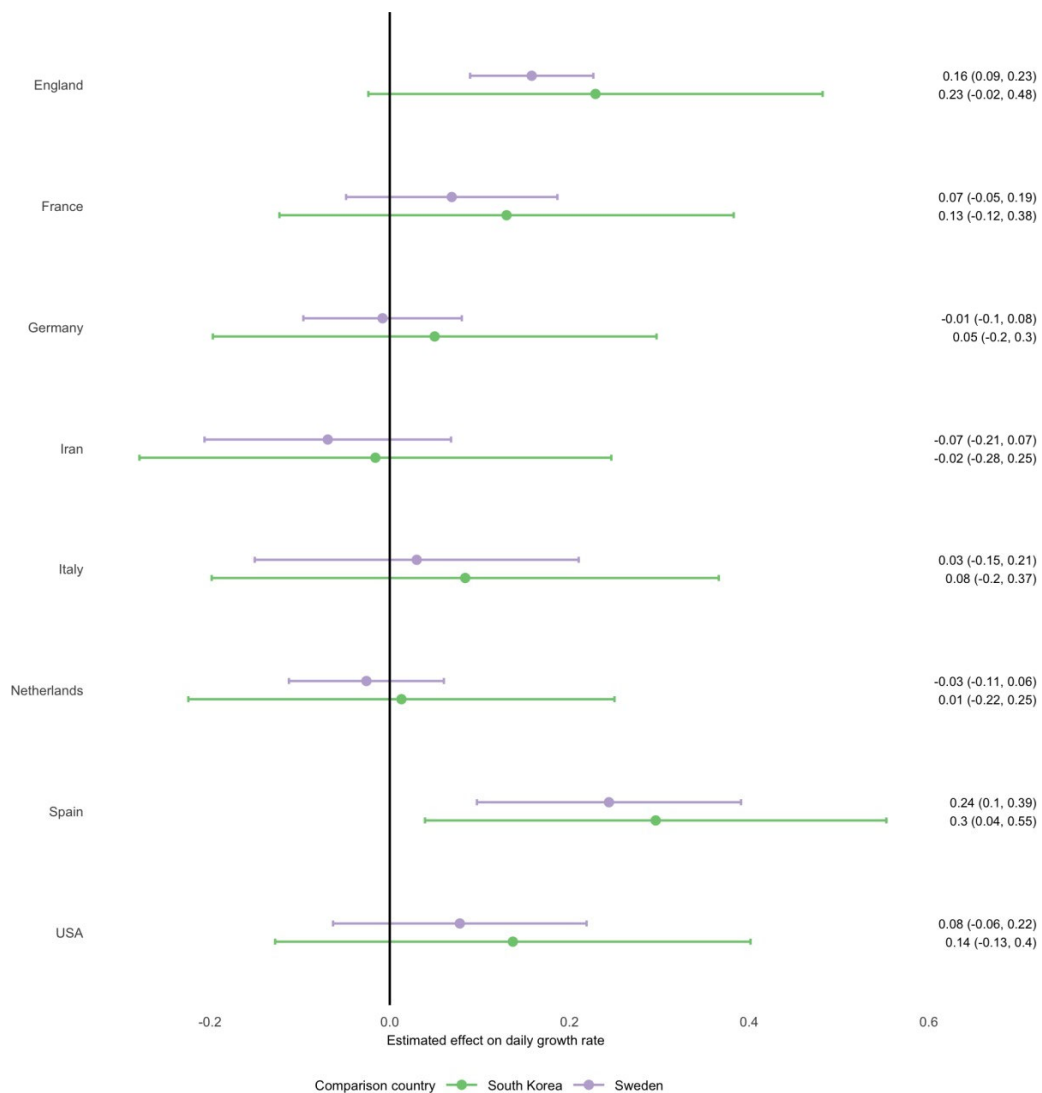
ΙΑΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ COVID-19 – ΣΤΟΙΧΕΙΑ & ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ – ΔΕΜΕΡΤΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ



Σχήμα 2: Επιπτώσεις των επιμέρους ΜΔΠ σε όλες τις χώρες της μελέτης. Η διαφοροποίηση του χρόνου και του τύπου εφαρμογής των ΝΠΙ μας επιτρέπει να προσδιορίσουμε τις επιδράσεις των επιμέρους ΝΠΙ στον ημερήσιο ρυθμό αύξησης των περιπτώσεων. Όπου πολλαπλές ΝΠΙ εφαρμόστηκαν ταυτόχρονα (την ίδια ημέρα) σε όλες τις υποεθνικές μονάδες (π.χ. κλείσιμο των σχολείων, εργασία από το σπίτι και απαγόρευση ιδιωτικών συγκεντρώσεων στην Ισπανία), η συνολική επίδρασή τους δεν μπορεί να προσδιοριστεί μεμονωμένα και παρουσιάζεται συνδυαστικά.



Σχήμα 3: Συνδυασμένες επιδράσεις όλων των ΜΔΠ στις χώρες μελέτης. Η σημειακή εκτίμηση και το 95% ΔΕ της συνδυασμένης επίδρασης των ΝΠΙ στο ρυθμό ανάπτυξης των περιπτώσεων, που εκτιμάται από το συνδυασμό των μεμονωμένων ΝΠΙ. Οι εκτιμήσεις δείχνουν σημαντικές επιδράσεις σε όλες τις χώρες εκτός από την Ισπανία και κυμαίνονται από 33% (9-57%) μείωση στη Νότια Κορέα έως 10% (6%-13%) στην Αγγλία. Η σημειακή εκτίμηση της επίδρασης στην Ισπανία είναι επίσης αρνητική αλλά μικρή (2%) και μη σημαντική.



Σχήμα 4: Επίδραση των mNPIs στους ημερήσιους ρυθμούς ανάπτυξης μετά τη συνεκτίμηση των επιπτώσεων των lnNPIs στη Νότια Κορέα και τη Σουηδία. Υπό καμία σύγκριση δεν υπάρχουν ενδείξεις μείωσης των ρυθμών ανάπτυξης των περιπτώσεων από τα mNPIs, σε καμία χώρα. Οι σημειακές εκτιμήσεις είναι θετικές (δείχνουν προς την κατεύθυνση των mNPIs που οδηγούν σε αύξηση της ημερήσιας αύξησης των περιπτώσεων) σε 12 από τις 16 συγκρίσεις.

Συγγραφικές συνεισφορές

Η ΕΒ σχεδίασε το έργο- η ΕΒ και ο CO σχεδίασαν τις αναλύσεις, προετοίμασαν τα δεδομένα και εκτέλεσαν τις αναλύσεις- οι JB και JPAI συμμετείχαν στη συζήτηση, την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, τη σύνταξη, την αναθεώρηση και τη βελτίωση του χειρογράφου. Όλοι οι συγγραφείς ενέκριναν το τελικό χειρόγραφο.

Χρηματοδότηση/υποστήριξη

Η μελέτη χρηματοδοτήθηκε με την υποστήριξη του Stanford COVID-19 Seroprevalence Studies Fund.

Ρόλος του χρηματοδοτικού οργανισμού ή χορηγού

Οι χρηματοδοτικοί οργανισμοί δεν είχαν κανένα ρόλο στο σχεδιασμό ή την εκτέλεση αυτής της ανάλυσης.

ΒΛΑΒΕΡΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΩΝ LOCKDOWNS

Οι Αμερικανοί Frontline Doctors έκαναν αυτή την επισκόπηση των αποδεδειγμένων βλαβερών επιπτώσεων των lockdowns στον πληθυσμό.

AFLDS policy statement on the harmful health effects of lockdowns. **STOP LOCKDOWNS**

Lockdowns are not effective, as seen by many scientific studies, common sense, and worldwide observation. Locking down entire communities was never before done in all of recorded human history, but it swept the globe in 2020. In addition to not stopping the transmission of a tiny respiratory virus that fortunately does not permanently harm the vast majority of people, lockdowns cause insurmountable negative health effects. These range from the worsening of chronic stable conditions, to missing new serious diagnoses, to missing necessary treatments, and very often death. And where lack of medical care and social isolation intersect, the tragedy of addiction, substance abuse, depression, trauma, and crime repeats itself in ever escalating numbers. The death and illness due to lockdowns is exponentially higher than deaths due to Covid-19. This is all the more tragic because most Covid19 deaths are at or after the average life expectancy but most of the death and illness due to lockdowns is in younger persons.

ECONOMIC DAMAGE

1. February-April **unemployment** increased by 12% women and 10% men
<https://www.bls.gov/charts/employment-situation/civilian-unemployment-rate.htm>
2. In March 39% of people living with a household **income of ≤ \$40,000** lost their job
<https://www.federalreserve.gov/publications/files/2019-report-economic-well-being-us-households-202005.pdf>
3. 40% **restaurants** expect to be out of business by March 2021
<https://www.qsrmagazine.com/consumer-trends/only-45-percent-restaurants-are-confident-theyll-last-year> and 75% independent restaurants have new debt >\$50,000
<https://www.fsrmagazine.com/finance/some-independent-restaurants-arent-sure-theyll-make-it-november>
4. The **long-term unemployed**, defined as those out of work for 27 weeks or more, hit its highest-ever month-to-month increase last summer.
<https://www.nelp.org/blog/unemployment-payments-running-millions-even-long-term-unemployment-surges/>

HEALTHCARE

1. **Emergency** visits declined 42% from 2.1 million to 1.2 million/week CDC
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e1.htm>
2. **Chemotherapy** admissions down 45-66% and urgent cancer referrals 70-89% decrease
https://www.researchgate.net/publication/340984562_Estimating_excess_mortality_in_people_with_cancer_and_multimorbidity_in_the_COVID-19_emergency
3. 38% decrease in serious **heart attack** treatments in the USA
<https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2020.04.011>

4. 40% nationwide decrease in **stroke cases**.

https://www.medscape.com/viewarticle/930374?src=wnl_edit_tpal&uac=75658DK&impID=2380219&faf=1

5. 51.8% drop in **breast cancer** diagnosis vs. 2018

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768946>

6. **Hospital** financial losses \$323.1 billion in 2020

<https://revcycleintelligence.com/news/aha-projects-323b-in-covid-19-hospital-financial-losses-in-2020>

MENTAL HEALTH

1. More than 40 states report increase in **opioid overdose**

<https://www.ama-assn.org/system/files/2020-11/issue-brief-increases-in-opioid-related-overdose.pdf>

2. 13% more people using **drugs**

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932a1.htm>

3. In New York, google searches for “**anxiety, panic attack, insomnia**” increased about 20% <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771502>

4. More than twice as many **suicide thoughts** (10.7% vs. 4.2%) and age 18-24, 25.5%, three times higher **anxiety**, and four times higher rates of **depression**.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932a1.htm>

CHILDREN/YOUTH

1. Decrease in **life expectancy** by 5.53 million years of life due to COVID school closures <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/10.1001/jamanetworkopen.2020.28786>

2. Decrease in overall **life options/choices** (>30,000 internships were lost 52%) March 9-April 13 <https://www.glassdoor.com/research/internship-hiring-coronavirus/>

3. Rate of **food insecurity** (2018-2020) has doubled from 14% to 32% for households with children

[https://www.brookings.edu/research/ten-facts-about-covid-19-and-the-u-s-economy/#:~:text=The%20COVID%2D19%20crisis%20also,\(U.S.%20Census%20Bureau%202020a\).](https://www.brookings.edu/research/ten-facts-about-covid-19-and-the-u-s-economy/#:~:text=The%20COVID%2D19%20crisis%20also,(U.S.%20Census%20Bureau%202020a).)

4. Emergency visits for **mental health** for age 5-11 increased 24% and 12-17 increased 31%, year over year

https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6945a3.htm?s_cid=mm6945a3_w

HOMICIDE

1. January-June 2020: **murder and manslaughter** increased nearly 15%, **arson** increased nearly 20% (and more than 50% in dense cities)

<https://www.fbi.gov/news/pressrel/press-releases/overview-of-preliminary-uniform-crime-report-january-june-2020>

2. June-August 2020 **homicides** increased 53% compared to 2019
<https://covid19.counciloncj.org/2020/09/26/impact-report-covid-19-and-crime/>

Δήλωση πολιτικής του FLDS σχετικά με τις βλαβερές συνέπειες / επιπτώσεις των Lockdowns στην υγεία.

STOP LOCKDOWNS

Τα λουκέτα δεν είναι αποτελεσματικά, όπως προκύπτει από πολλές επιστημονικές μελέτες, την κοινή λογική και την παγκόσμια παρατήρηση. Το κλείδωμα ολόκληρων κοινοτήτων δεν είχε ξαναγίνει σε όλη την καταγεγραμμένη ανθρώπινη ιστορία, αλλά σάρωσε τον πλανήτη το 2020. Εκτός του ότι δεν σταματά η μετάδοση ενός μικροσκοπικού αναπνευστικού ιού που ευτυχώς δεν βλάπτει μόνιμα τη συντριπτική πλειονότητα των ανθρώπων, τα λουκέτα προκαλούν ανυπέρβλητες αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Αυτές κυμαίνονται από την επιδείνωση χρόνιων σταθερών καταστάσεων, τη μη ύπαρξη νέων σοβαρών διαγνώσεων, τη μη ύπαρξη απαραίτητων θεραπειών και πολύ συχνά το θάνατο. Και όπου η έλλειψη ιατρικής περίθαλψης και η κοινωνική απομόνωση διασταυρώνονται, η τραγωδία του εθισμού, της κατάχρησης ουσιών, της κατάθλιψης, του τραύματος και της εγκληματικότητας επαναλαμβάνεται σε συνεχώς αυξανόμενους αριθμούς. Οι θάνατοι και οι ασθένειες που οφείλονται σε εγκλεισμούς είναι εκθετικά υψηλότεροι από τους θανάτους που οφείλονται στο Covid-19. Αυτό είναι ακόμη πιο τραγικό επειδή οι περισσότεροι θάνατοι από το Covid19 συμβαίνουν στο μέσο προσδόκιμο ζωής ή μετά από αυτό, αλλά οι περισσότεροι θάνατοι και ασθένειες που οφείλονται σε αποκλεισμούς αφορούν νεότερα άτομα.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΖΗΜΙΑ

1. Η ανεργία Φεβρουαρίου-Απριλίου αυξήθηκε κατά 12% στις γυναίκες και 10% στους άνδρες.

<https://www.bls.gov/charts/employment-situation/civilian-unemployment-rate.htm>

2. Τον Μάρτιο το 39% των ατόμων που ζουν με εισόδημα νοικοκυριού ≤ 40.000 δολάρια έχασαν τη δουλειά τους. <https://www.federalreserve.gov/publications/files/2019-report-economic-well-being-us-households-202005.pdf>

3. Το 40% των εστιατορίων αναμένει να κλείσει τη λειτουργία του μέχρι τον Μάρτιο του 2021. <https://www.qsrmagazine.com/consumer-trends/only-45-percent-restaurants-are-confident-theyll-last-year> και το 75% των ανεξάρτητων εστιατορίων έχει νέο χρέος >\$50.000 <https://www.fsrmagazine.com/finance/some-independent-restaurants-arent-sure-theyll-make-it-november>

4. Οι μακροχρόνια άνεργοι, που ορίζονται ως όσοι είναι άνεργοι για 27 εβδομάδες ή περισσότερο, σημείωσαν το περασμένο καλοκαίρι τη μεγαλύτερη αύξηση από μήνα σε μήνα. <https://www.nelp.org/blog/unemployment-payments-running-millions-even-long-term-unemployment-surges/>

ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

1. Οι επισκέψεις στα επείγοντα μειώθηκαν κατά 42% από 2,1 εκατομμύρια σε 1,2 εκατομμύρια/εβδομάδα CDC. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e1.htm>

2. Οι εισαγωγές για χημειοθεραπεία μειώθηκαν κατά 45-66% και οι επείγουσες παραπομπές για καρκίνο κατά 70-89%.

https://www.researchgate.net/publication/340984562_Estimating_excess_mortality_in_people_with_cancer_and_multimorbidity_in_the_COVID-19_emergency

3. Μείωση κατά 38% στις θεραπείες σοβαρών καρδιακών προσβολών στις ΗΠΑ.

<https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2020.04.011>

4. Μείωση κατά 40% σε εθνικό επίπεδο των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου. https://www.medscape.com/viewarticle/930374?src=wnl_edit_tpal&uac=75658DK&impID=2380219&faf=1

5. Μείωση κατά 51,8% των διαγνώσεων καρκίνου του μαστού σε σχέση με το 2018.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768946>

6. Οικονομικές απώλειες των νοσοκομείων 323,1 δισ. δολάρια το 2020. <https://revcycleintelligence.com/news/aha-projects-323b-in-covid-19-hospital-financial-losses-in-2020>

ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

1. Περισσότερες από 40 πολιτείες αναφέρουν αύξηση της υπερβολικής δόσης οπιοειδών.

<https://www.ama-assn.org/system/files/2020-11/issue-brief-increases-in-opioid-related-overdose.pdf>

2. 13% περισσότεροι άνθρωποι κάνουν χρήση ναρκωτικών.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932a1.htm>

3. Στη Νέα Υόρκη, οι αναζητήσεις στο google για "άγχος, κρίση πανικού, αϋπνία" αυξήθηκαν κατά 20% περίπου.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771502>

4. Υπερδιπλάσιες σκέψεις αυτοκτονίας (10,7% έναντι 4,2%) και ηλικίας 18-24 ετών, 25,5%, τριπλάσια ποσοστά άγχους και τετραπλάσια ποσοστά κατάθλιψης. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932a1.htm>

ΠΑΙΔΙΑ/ΝΕΟΙ

1. Μείωση του προσδόκιμου ζωής κατά 5,53 εκατομμύρια έτη ζωής λόγω του κλεισίματος των σχολείων COVID.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/10.1001/jamanetworkopen.2020.28786>

2. Μείωση των συνολικών επιλογών/επιλογών ζωής (>30.0000 θέσεις πρακτικής άσκησης χάθηκαν κατά 52%) 9 Μαρτίου-13 Απριλίου. <https://www.glassdoor.com/research/internship-hiring-coronavirus/>

3. Το ποσοστό επισιστικής ανασφάλειας (2018-2020) έχει διπλασιαστεί από 14% σε 32% για τα νοικοκυριά με παιδιά.

[https://www.brookings.edu/research/ten-facts-about-covid-19-and-the-u-s-economy/#:~:text=The%20COVID%2D19%20crisis%20also,\(U.S.%20Census%20Bureau%202020a\).](https://www.brookings.edu/research/ten-facts-about-covid-19-and-the-u-s-economy/#:~:text=The%20COVID%2D19%20crisis%20also,(U.S.%20Census%20Bureau%202020a).)

4. Οι επείγουσες επισκέψεις για ψυχική υγεία για τις ηλικίες 5-11 ετών αυξήθηκαν κατά 24% και 12-17 ετών κατά 31%, σε ετήσια βάση. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6945a3.htm?s_cid=mm6945a3_w

ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ

1. Ιανουάριος-Ιούνιος 2020: οι δολοφονίες και οι ανθρωποκτονίες αυξήθηκαν σχεδόν 15%, οι εμπρησμοί αυξήθηκαν σχεδόν 20% (και πάνω από 50% στις πυκνοκατοικημένες πόλεις).

<https://www.fbi.gov/news/pressrel/press-releases/overview-of-preliminary-uniform-crime-report-january-june-2020>

-report-january-june-2020

2. Ιούνιος-Αύγουστος 2020: Οι ανθρωποκτονίες αυξήθηκαν κατά 53% σε σύγκριση με το 2019.

<https://covid19.counciloncj.org/2020/09/26/impact-report-covid-19-and-crime/>

20+ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ ΕΚΘΕΤΟΥΝ ΤΑ ΤΕΣΤ PCR ΩΣ ΑΠΑΤΗ

DROSTEN RETRACTION PAPER

Πάνω από είκοσι ιδιαίτερα καταξιωμένοι επιστήμονες αποκαλύπτουν πώς το τεστ PCR του Christian Drosten δεν έχει καμία ικανότητα να ανιχνεύσει μια μόλυνση και παράγει ένα υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

External peer review of the RTPCR test to detect SARS-CoV-2 reveals 10 major scientific flaws at the molecular and methodological level: consequences for false positive results.

Pieter Borger^(1 *), Bobby Rajesh Malhotra⁽²⁾, Michael Yeadon⁽³⁾, Clare Craig⁽⁴⁾
Kevin McKernan⁽⁵⁾, Klaus Steger⁽⁶⁾, Paul McSheehy⁽⁷⁾, Lidiya Angelova⁽⁸⁾
Fabio Franchi⁽⁹⁾, Thomas Binder⁽¹⁰⁾, Henrik Ullrich⁽¹¹⁾, Makoto Ohashi⁽¹²⁾
Stefano Scoglio⁽¹³⁾, Marjolein Doesburg-van Kleffens⁽¹⁴⁾, Dorothea Gilbert⁽¹⁵⁾
Rainer Klement⁽¹⁶⁾, Ruth Schrufer⁽¹⁷⁾, Berber W. Pieksma⁽¹⁸⁾, Jan Bonte⁽¹⁹⁾
Bruno H. Dalle Carbonare⁽²⁰⁾, Kevin P. Corbett⁽²¹⁾, Ulrike Kämmerer⁽²²⁾

* Corresponding Author

ABSTRACT

"In the publication entitled "Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR" (Eurosurveillance 25(8) 2020) the authors present a diagnostic workflow and RT-qPCR protocol for detection and diagnostics of 2019-nCoV (now known as SARS-CoV-2), which they claim to be validated, as well as being a robust diagnostic methodology for use in public-health laboratory settings.

In light of all the consequences resulting from this very publication for societies worldwide, a group of independent researchers performed a point-by-point review of the aforesaid publication in which 1) all components of the presented test design were cross checked, 2) the RT-qPCR protocol-recommendations were assessed with respect to good laboratory practice, and 3) parameters examined against relevant scientific literature covering the field.

The published RT-qPCR protocol for detection and diagnostics of 2019-nCoV and the manuscript suffer from numerous technical and scientific errors, including insufficient primer design, a problematic and insufficient RT-qPCR protocol, and the absence of an accurate test validation. Neither the presented test nor the manuscript itself fulfils the requirements for an acceptable scientific publication. Further, serious conflicts of interest of the authors are not mentioned. Finally, the very short timescale between submission and acceptance of the publication (24 hours) signifies that a systematic peer review process was either not performed here, or of problematic poor quality.

We provide compelling evidence of several scientific inadequacies, errors and flaws. Considering the scientific and methodological blemishes presented here, we are confident that the editorial board of Eurosurveillance has no other choice but to retract the publication."

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

CONCISE REVIEW REPORT

This paper will show numerous serious flaws in the Corman-Drosten paper, the significance of which has led to worldwide misdiagnosis of infections attributed to SARS-CoV-2 and associated with the disease COVID-19. We are confronted with stringent lockdowns which have destroyed many people's lives and livelihoods, limited access to education and these imposed restrictions by governments around the world are a direct attack on people's basic rights and their personal freedoms, resulting in collateral damage for entire economies on a global scale.

There are ten fatal problems with the Corman-Drosten paper which we will outline and explain in greater detail in the following sections.

The first and major issue is that the novel Coronavirus SARS-CoV-2 (in the publication named 2019-nCoV and in February 2020 named SARS-CoV-2 by an international consortium of virus experts) is based on in silico (theoretical) sequences, supplied by a laboratory in China [1], because at the time neither control material of infectious ("live") or inactivated SARS-CoV-2 nor isolated genomic RNA of the virus was available to the authors. To date no validation has been performed by the authorship based on isolated SARS-CoV-2 viruses or full length RNA thereof. According to Corman et al.:

"We aimed to develop and deploy robust diagnostic methodology for use in public health laboratory settings without having virus material available." [1]

The focus here should be placed upon the two stated aims: a) *development* and b) *deployment of a diagnostic test for use in public health laboratory settings*. These aims are not achievable without having any actual virus material available (e.g. for determining the infectious viral load). In any case, only a protocol with maximal accuracy can be the mandatory and primary goal in any scenario-outcome of this magnitude. Critical viral load determination is mandatory information, and it is in Christian Drosten's group responsibility to perform these experiments and provide the crucial data.

Nevertheless these in silico sequences were used to develop a RT-PCR test methodology to identify the aforesaid virus. This model was based on the assumption that the novel virus is very similar to SARS-CoV from 2003 as both are beta-coronaviruses.

The PCR test was therefore designed using the genomic sequence of SARS-CoV as a control material for the Sarbeco component; we know this from our personal email-communication with [2] one of the co-authors of the Corman-Drosten paper. This method to model SARS-CoV-2 was described in the Corman-Drosten paper as follows:

"the establishment and validation of a diagnostic workflow for 2019-nCoV screening and specific confirmation, designed in absence of available virus isolates or original

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

patient specimens. Design and validation were enabled by the close genetic relatedness to the 2003 SARS-CoV, and aided by the use of synthetic nucleic acid technology.”

The Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) is an important biomolecular technology to rapidly detect rare RNA fragments, which are known in advance. In the first step, RNA molecules present in the sample are reverse transcribed to yield cDNA. The cDNA is then amplified in the polymerase chain reaction using a specific primer pair and a thermostable DNA polymerase enzyme. The technology is highly sensitive and its detection limit is theoretically 1 molecule of cDNA. The specificity of the PCR is highly influenced by biomolecular design errors.

What is important when designing an RT-PCR Test and the quantitative RT-qPCR test described in the Corman-Drosten publication?

1. The primers and probes:

- a) the concentration of primers and probes must be of optimal range (100-200 nM)
- b) must be specific to the target-gene you want to amplify
- c) must have an optimal percentage of GC content relative to the total nitrogenous bases (minimum 40%, maximum 60%)
- d) for virus diagnostics at least 3 primer pairs must detect 3 viral genes (preferably as far apart as possible in the viral genome)

2. The temperature at which all reactions take place:

- a) DNA melting temperature (>92°)
- b) DNA amplification temperature (TaqPol specific)
- c) T_m; the annealing temperature (the temperature at which the primers and probes reach the target binding/detachment, not to exceed 2°C per primer pair). T_m heavily depends on GC content of the primers

3. The number of amplification cycles (less than 35; preferably 25-30 cycles);

In case of virus detection, >35 cycles only detects signals which do not correlate with infectious virus as determined by isolation in cell culture [reviewed in 2]; if someone is tested by PCR as positive when a threshold of 35 cycles or higher is used (as is the case in most laboratories in Europe & the US), the probability that said person is actually infected is less than 3%, the probability that said result is a false positive is 97% [reviewed in 3]

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

4. Molecular biological validations; amplified PCR products must be validated either by running the products in a gel with a DNA ruler, or by direct DNA sequencing

5. Positive and negative controls should be specified to confirm/refute specific virus detection

6. There should be a Standard Operational Procedure (SOP) available

SOP unequivocally specifies the above parameters, so that all laboratories are able to set up the exact same test conditions. To have a validated universal SOP is essential, because it enables the comparison of data within and between countries.

MINOR CONCERNS WITH THE CORMAN-DROSTEN PAPER

1. In Table 1 of the Corman-Drosten paper, different abbreviations are stated - “nM” is specified, “nm” isn’t. Further in regards to correct nomenclature, nm means “nanometer” therefore nm should read nM here.

2. It is the general consensus to write genetic sequences always in the 5’-3’ direction, including the reverse primers. It is highly unusual to do alignment with reverse complementary writing of the primer sequence as the authors did in figure 2 of the Corman-Drosten paper. Here, in addition, a wobble base is marked as “y” without description of the bases the Y stands for.

3. Two misleading pitfalls in the Corman-Drosten paper are that their Table 1 does not include T_m-values (annealing-temperature values), neither does it show GC-values (number of G and C in the sequences as %-value of total bases).

MAJOR CONCERNS WITH THE CORMAN-DROSTEN PAPER

A) BACKGROUND

The authors introduce the background for their scientific work as: “The ongoing outbreak of the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) poses a challenge for public health laboratories as virus isolates are unavailable while there is growing evidence that the outbreak is more widespread than initially thought, and international spread through travelers does already occur”.

According to BBC News [4] and Google Statistics [5] there were 6 deaths world-wide on January 21st 2020 - the day when the manuscript was submitted. Why did the authors assume a challenge for public health laboratories while there was no substantial evidence at that time to indicate that the outbreak was more widespread than initially thought?

As an aim the authors declared to develop and deploy robust diagnostic methodology for use in public health laboratory settings without having virus material available. Further, they acknowledge

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

that “The present study demonstrates the enormous response capacity achieved through coordination of academic and public laboratories in national and European research networks.”

B) METHODS AND RESULTS

1. Primer & Probe Design

1a) *Erroneous primer concentrations*

Reliable and accurate PCR-test protocols are normally designed using between 100 nM and 200 nM per primer [7]. In the Corman-Drosten paper, we observe unusually high and varying primer concentrations for several primers (table 1). For the RdRp_SARSr-F and RdRp_SARSr-R primer pairs, 600 nM and 800 nM are described, respectively. Similarly, for the N_Sarbeco_F and N_Sarbeco_R primer set, they advise 600 nM and 800 nM, respectively [1].

It should be clear that these concentrations are far too high to be optimal for specific amplifications of target genes. **There exists no specified reason to use these extremely high concentrations of primers in this protocol. Rather, these concentrations lead to increased unspecific binding and PCR product amplification.**

Table1: Primers and probes (adapted from Corman-Drosten paper; erroneous primer concentrations are highlighted)

Assay/use	Oligonucleotide	Sequence ^a	Concentration ^b
RdRP gene	RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGGCGG	Use 600 nM per reaction
	RdRp_SARSr-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ	Specific for 2019-nCoV, will not detect SARS-CoV.
	RdRp_SARSr-P1	FAM-CCAGGTGGWACRATCMGGTGATGC-BBQ	Use 100 nM per reaction and mix with P1 Pan Sarbeco-Probe will detect 2019-nCoV, SARS-CoV and bat-SARS-related CoVs.
	RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	Use 800 nM per reaction Use 100 nM per reaction and mix with P2
E gene	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT	Use 400 nM per reaction
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BBQ	Use 200 nM per reaction
	E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	Use 400 nM per reaction
N gene	N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC	Use 600 nM per reaction
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ	Use 200 nM per reaction
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Use 800 nM per reaction

^a W is A/T; R is G/A; M is A/C; S is G/C. FAM: 6-carboxyfluorescein; BBQ: blackberry quencher.
^b Optimised concentrations are given in nanomol per litre (nM) based on the final reaction mix, e.g. 1.5 µL of a 10 µM primer stock solution per 25 µL total reaction volume yields a final concentration of 600 nM as indicated in the table.

1b) *Unspecified (“Wobbly”) primer and probe sequences*

To obtain reproducible and comparable results, it is essential to distinctively define the primer pairs. In the Corman-Drosten paper we observed six unspecified positions, indicated by the letters R, W, M and S (Table 2). The letter W means that at this position there can be

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

either an A or a T; R signifies there can be either a G or an A; M indicates that the position may either be an A or a C; the letter S indicates there can be either a G or a C on this position. This high number of variants not only is unusual, but it also is highly confusing for laboratories. These six unspecified positions could easily result in the design of several different alternative primer sequences which do not relate to SARS-CoV-2 (2 distinct RdRp_SARsR_F primers + 8 distinct RdRp_SARS_P1 probes + 4 distinct RdRp_SARsR_R). The design variations will inevitably lead to results that are not even SARS CoV-2 related. Therefore, the confusing unspecific description in the Corman-Drosten paper is not suitable as a Standard Operational Protocol. These unspecified positions should have been designed unequivocally.

These wobbly sequences have already created a source of concern in the field and resulted in a Letter to the Editor authored by Pillonel *et al.* [8] regarding blatant errors in the described sequences. These errors are self-evident in the Corman *et al.* supplement as well.

Table 2: Primers and probes (adapted from Corman-Drosten paper; unspecified (“Wobbly”) nucleotides in the primers are highlighted)

Assay/use	Oligonucleotide	Sequence ^a	Concentration ^b
RdRp gene	RdRp_SARsR-F	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG	Use 600 nM per reaction
	RdRp_SARsR-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ	Specific for 2019-nCoV, will not detect SARS-CoV. Use 100 nM per reaction and mix with P1
	RdRp_SARsR-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BBQ	Pan Sarbeco-Probe will detect 2019-nCoV, SARS-CoV and bat-SARS-related CoVs. Use 100 nM per reaction and mix with P2
	RdRp_SARsR-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	Use 800 nM per reaction
E gene	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT	Use 400 nm per reaction
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BBQ	Use 200 nm per reaction
	E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	Use 400 nm per reaction
N gene	N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC	Use 600 nm per reaction
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ	Use 200 nm per reaction
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Use 800 nm per reaction

W is A/T; R is G/A; M is A/C; S is G/C. FAM: 6-carboxyfluorescein; BBQ: blackberry quencher.
^b Optimised concentrations are given in nanomol per litre (nM) based on the final reaction mix, e.g. 1.5 µL of a 10 µM primer stock solution per 25 µL total reaction volume yields a final concentration of 600 nM as indicated in the table.

The WHO-protocol (Figure 1), which directly derives from the Corman-Drosten paper, concludes that in order to confirm the presence of SARS-CoV-2, two control genes (the E-and the RdRp-genes) must be identified in the assay. It should be noted, that the RdPd-gene has one uncertain position (“wobbly”) in the forward-primer (R=G/A), two uncertain positions in the reverse-primer (R=G/A; S=G/C) and it has three uncertain positions in the RdRp-probe (W=A/T; R=G/A; M=A/C). So, two different forward primers,

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) -
Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

four different reverse primers, and eight distinct probes can be synthesized for the RdPd-gene. Together, there are 64 possible combinations of primers and probes!

The Corman-Drosten paper further identifies a third gene which, according to the WHO protocol, was not further validated and deemed unnecessary:

“Of note, the N gene assay also performed well but was not subjected to intensive further validation because it was slightly less sensitive.”

This was an unfortunate omission as it would be best to use all three gene PCRs as confirmatory assays, and this would have resulted in an almost sufficient virus RNA detection diagnostic tool protocol. Three confirmatory assay-steps would at least minimize-out errors & uncertainties at every fold-step in regards to “Wobbly”-spots. (Nonetheless, the protocol would still fall short of any “good laboratory practice”, when factoring in all the other design-errors).

As it stands, the N gene assay is regrettably neither proposed in the WHO-recommendation (Figure 1) as a mandatory and crucial third confirmatory step, nor is it emphasized in the Corman-Drosten paper as important optional reassurance “for a routine workflow” (Table 2).

Consequently, in nearly all test procedures worldwide, merely 2 primer matches were used instead of all three. This oversight renders the entire test-protocol useless with regards to delivering accurate test-results of real significance in an ongoing pandemic.

Figure 1: The N-Genes confirmatory-assay is neither emphasized as necessary third step in the official WHO Drosten-Corman protocol-recommendation below [8] nor is it required as a crucial step for higher test-accuracy in the Eurosurveillance publication.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

Background

We used known SARS- and SARS-related coronaviruses (bat viruses from our own studies as well as literature sources) to generate a non-redundant alignment (excerpts shown in Annex). We designed candidate diagnostic RT-PCR assays before release of the first sequence of 2019-nCoV. Upon sequence release, the following assays were selected based on their matching to 2019-nCoV as per inspection of the sequence alignment and initial evaluation (Figures 1 and 2).

All assays can use SARS-CoV genomic RNA as positive control. Synthetic control RNA for 2019-nCoV E gene assay is available via EVAg. Synthetic control for 2019-nCoV RdRp is expected to be available via EVAg from Jan 21st onward.

**First line screening assay: E gene assay
Confirmatory assay: RdRp gene assay**

1c) Erroneous GC-content (discussed in 2c, together with annealing temperature (T_m))

1d) Detection of viral genes

RT-PCR is not recommended for primary diagnostics of infection. This is why the RT-PCR Test used in clinical routine for detection of COVID-19 is not indicated for COVID-19 diagnosis on a regulatory basis.

“Clinicians need to recognize the enhanced accuracy and speed of the molecular diagnostic techniques for the diagnosis of infections, but also to understand their limitations. Laboratory results should always be interpreted in the context of the clinical presentation of the patient, and appropriate site, quality, and timing of specimen collection are required for reliable test results”. [9]

However, it may be used to help the physician’s differential diagnosis when he or she has to discriminate between different infections of the lung (Flu, Covid-19 and SARS have very similar symptoms). For a confirmative diagnosis of a specific virus, at least 3 specific primer pairs must be applied to detect 3 virus-specific genes. Preferably, these target genes should be located with the greatest distance possible in the viral genome (opposite ends included).

Although the Corman-Drosten paper describes 3 primers, these primers only cover roughly half of the virus’ genome. This is another factor that decreases specificity for detection of intact COVID-19 virus RNA and increases the quote of false positive test results.

Therefore, even if we obtain three positive signals (i.e. the three primer pairs give 3 different amplification products) in a sample, this does not prove the presence of a virus. A better primer design would have terminal primers on both ends of the viral genome. This is

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) -
Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

because the whole viral genome would be covered and three positive signals can better discriminate between a complete (and thus potentially infectious) virus and fragmented viral genomes (without infectious potency). In order to infer anything of significance about the infectivity of the virus, the Orf1 gene, which encodes the essential replicase enzyme of SARS-CoV viruses, should have been included as a target (Figure 2). The positioning of the targets in the region of the viral genome that is most heavily and variably transcribed is another weakness of the protocol.

Kim et al. demonstrate a highly variable 3' expression of subgenomic RNA in Sars-CoV-2 [23]. These RNAs are actively monitored as signatures for asymptomatic and non-infectious patients [10]. It is highly questionable to screen a population of asymptomatic people with qPCR primers that have 6 base pairs primer-dimer on the 3 prime end of a primer (Figure 3).

Apparently the WHO recommends these primers. We tested all the wobble derivatives from the Corman-Drosten paper with Thermofisher's primer dimer web tool [11]. The RdRp forward primer has 6bp 3prime homology with Sarbeco E Reverse. At high primer concentrations this is enough to create inaccuracies.

Of note: There is a perfect match of one of the N primers to a clinical pathogen (Pantoea), found in immuno-compromised patients. The reverse primer hits Pantoea as well but not in the same region (Figure 3).

These are severe design errors, since the test cannot discriminate between the whole virus and viral fragments. The test cannot be used as a diagnostic for SARS-viruses.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

Figure 2: Relative positions of amplicon targets on the SARS coronavirus and the 2019 novel coronavirus genome. ORF: open reading frame; RdRp: RNA-dependent RNA polymerase. Numbers below amplicon are genome positions according to SARS-CoV, NC_004718 [1];

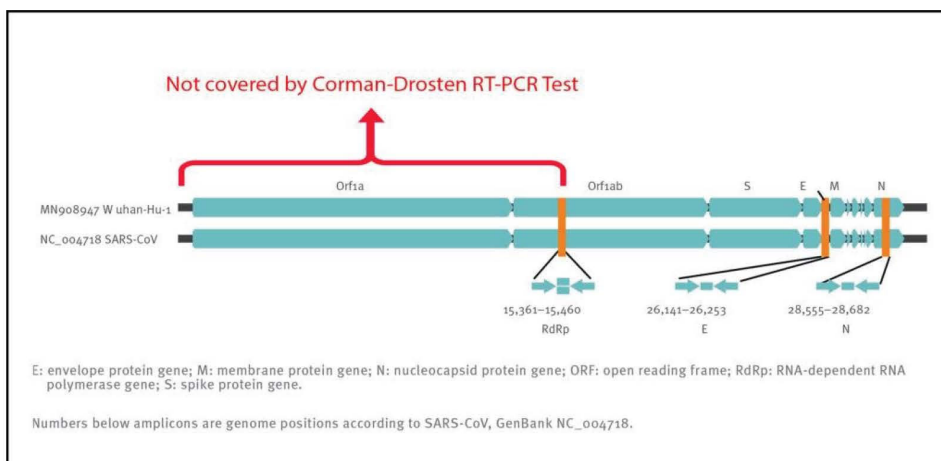


Figure 3: A test with Thermofischer's primer dimer web tool reveals that the RdRp forward primer has a 6bp 3'prime homology with Sarbeco E Reverse (left box). Another test reveals that there is a perfect match for one of the N-primers to a clinical pathogen (Pantoea) found in immuno-compromised patients (right box).

Cross Primer Dimers:

Corman_RdRp_SARs_F1 with Corman_E_Sarbeco_R
Corman_RdRp_SARs_F1
5-gtgaaatggtcatgtgtggcgg->
|||||
<-acacacgcatgacgacgttata-5

Corman_RdRp_SARs_F2 with Corman_E_Sarbeco_R
Corman_RdRp_SARs_F2
5-gtgagatggtcatgtgtggcgg->
|||||
<-acacacgcatgacgacgttata-5

>Corman_N_Sarbeco_F
CACATTGGCACCCGCAATC

Pantoea agglomerans strain ASB05 chromosome, complete genome
Sequence ID: [CP046722.1](#) Length: 4022781 Number of Matches: 2

Range 1: 2326019 to 2326037 [GenBank](#) [Graphics](#) ▼ Next Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.2 bits(19)	2.2	19/19(100%)	0/19(0%)	Plus/Plus
Query 1	CACATTGGCACCCGCAATC	19		
Sbjct 2326019	CACATTGGCACCCGCAATC	2326037		

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

2. Reaction temperature

2a) DNA melting temperature (>92°).

Adequately addressed in the Corman-Drosten paper.

2b) DNA amplification temperature.

Adequately addressed in the Corman-Drosten paper.

2c) Erroneous GC-contents and Tm

The annealing-temperature determines at which temperature the primer attaches/detaches from the target sequence. For an efficient and specific amplification, GC content of primers should meet a minimum of 40% and a maximum of 60% amplification. As indicated in table 3, three of the primers described in the Corman-Drosten paper are not within the normal range for GC-content. Two primers (RdRp_SARSr_F and RdRp_SARSr_R) have unusual and very low GC-values of 28%-31% for all possible variants of wobble bases, whereas primer E_Sarbeco_F has a GC-value of 34.6% (Table 3 and second panel of Table 3).

It should be noted that the GC-content largely determines the binding to its specific target due to its three hydrogen bonds in base pairing. Thus, the lower the GC-content of the primer, the lower its binding-capability to its specific target gene sequence (i.e. the gene to be detected). This means for a target-sequence to be recognized we have to choose a temperature which is as close as possible to the actual annealing-temperature (best practise-value) for the primer not to detach again, while at the same time specifically selecting the target sequence.

If the Tm-value is very low, as observed for all wobbly-variants of the RdRp reverse primers, the primers can bind non-specifically to several targets, decreasing specificity and increasing potential false positive results.

The annealing temperature (Tm) is a crucial factor for the determination of the specificity/accuracy of the qPCR procedure and essential for evaluating the accuracy of qPCR-protocols. Best-practice recommendation: Both primers (forward and reverse) should have an almost similar value, preferably the identical value.

We used the freely available primer design software Primer-BLAST [12, 25] to evaluate the best-practise values for all primers used in the Corman-Drosten paper (Table 3). We attempted to find a Tm-value of 60° C, while similarly seeking the highest possible GC%-value for all primers. A maximal Tm difference of 2° C within primer pairs was considered acceptable. Testing the primer pairs specified in the Corman-Drosten paper, we observed a difference of 10° C with respect to the annealing temperature Tm for primer pair1 (RdRp_SARSr_F and RdRp_SARSr_R). This is a very serious error and makes the protocol useless as a specific diagnostic tool.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) -
Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

Additional testing demonstrated that only the primer pair designed to amplify the N-gene (N_Sarbeco_F and N_Sarbeco_R) reached the adequate standard to operate in a diagnostic test, since it has a sufficient GC-content and the T_m difference between the primers (N_Sarbeco_F and N_Sarbeco_R) is 1.85° C (below the crucial maximum of 2° C difference). Importantly, this is the gene which was neither tested in the virus samples (Table 2) nor emphasized as a confirmatory test. In addition to highly variable melting temperatures and degenerate sequences in these primers, there is another factor impacting specificity of the procedure: the dNTPs (0.4uM) are 2x higher than recommended for a highly specific amplification. There is additional magnesium sulphate added to the reaction as well. This procedure combined with a low annealing temperature can create non-specific amplifications. When additional magnesium is required for qPCR, specificity of the assay should be further scrutinized.

The design errors described here are so severe that it is highly unlikely that specific amplification of SARS-CoV-2 genetic material will occur using the protocol of the Corman-Drosten paper.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

Table 3: GC-content of the primers and probes (adapted from Corman-Drosten paper; aberrations from optimized GC-contents are highlighted. Second Panel shows a table-listing of all Primer-BLAST best practices values for all primers and probes used in the Corman-Drosten paper by Prof. Dr. Ulrike Kämmerer & her team.

Normal ranges for GC%: 40 - 60%; normal ranges for TM: 55-65*; Best-practise for qPCR in our case: 60° for both primers (reverse & forward)

Assay/use	Oligonucleotide	Sequence*	Concentration†
RdRp gene	RdRp_SARs-F	GTGARATGGTCATGTGGCGG	Use 600 nM per reaction
	RdRp_SARs-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ	Specific for 2019-nCoV, will not detect SARS-CoV.
	RdRp_SARs-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BBQ	Use 500 nM per reaction and mix with P1 Pan Sarbeco-Probe will detect 2019-nCoV, SARS-CoV and bat-SARS-related CoVs.
	RdRp_SARs-R	CARATGTTAAACACACTATTAGCATA	Use 800 nM per reaction
E gene	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTAAATAGCGT	Use 400 nM per reaction
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCTCTACTGGCTTCG-BBQ	Use 200 nM per reaction
	E_Sarbeco_R	ATATTGCCAGCACTACGCACACA	Use 400 nM per reaction
N gene	N_Sarbeco_F	CACATGGCACCCGAATC	Use 600 nM per reaction
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCTCTCAAGGAACAACATGCCA-BBQ	Use 200 nM per reaction
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Use 800 nM per reaction

* W is A/T; R is G/A; M is A/C; S is G/C. FAM: 6-carboxyfluorescein; BBQ: blackberry quencher.
† Optimized concentrations are given in nanomol per liter (nM) based on the final reaction mix, e.g. 1.5 µL of a 10 µM primer stock solution per 25 µL total reaction volume yields a final concentration of 600 nM as indicated in the table.

Primer pairs	Sequence (5'-3')	GC Template strand	TM Length	Start	Stop	Tm	GC%	Self 5' complementarity	Self 3' complementarity	Product length (bp)
E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTAAATAGCGT	Plus	26	26269	26294	58.29	34.62	8.00	8.00	113
E_Sarbeco_R	ATATTGCCAGCACTACGCACACA	Minus	22	26381	26360	60.93	45.45	7.00	1.00	
N_Sarbeco_F	CACATGGCACCCGAATC	Plus	19	28706	28724	60.15	57.89	4.00	0.00	128
N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Minus	20	28833	28814	58.00	55.00	3.00	1.00	
RdRp_SARs-F	GTGARATGGTCATGTGGCGG		22			63.74	59.09	4.00	to be added in next version	
RdRp_SARs-R	CARATGTTAAACACACTATTAGCATA		25			53.56	28.00	7.00		
If R= G and S= G	GTGARATGGTCATGTGGCGG		22			63.74	59.09	4.00	1.00	
	CABATGTTAAACACACTATTAGCATA		26			55.22	30.77	7.00	5.00	not found in the Sequence
If R= G and S= C	GTGARATGGTCATGTGGCGG		22			63.74	59.09	4.00	1.00	
	CABATGTTAAACACACTATTAGCATA		26			55.68	30.77	7.00	2.00	
If R= A and S= G	GTGAATGGTCATGTGGCGG		22			62.58	54.55	4.00	1.00	
	CABATGTTAAACACACTATTAGCATA		26			54.23	26.92	7.00	5.00	
If R= A and S= C	GTGAATGGTCATGTGGCGG		22			62.58	54.55	4.00	1.00	
	CABATGTTAAACACACTATTAGCATA		26			54.69	26.92	7.00	2.00	
Probes:										
RdRp-SARs-P2	CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC		25			64.89	56.00	6.00	5.00	
RdRp-SARs-P1	CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC									
E-Sarbeco-P1	ACACTAGCCTCTACTGGCTTCG		26			66.78	53.85	4.00	2.00	
N-Sarbeco-P	ACTTCTCTCAAGGAACAACATGCCA		25			63.15	44.00	8.00	3.00	

3. The number of amplification cycles

It should be noted that there is no mention anywhere in the Corman-Drosten paper of a test being positive or negative, or indeed what defines a positive or negative result. These types of virological diagnostic tests must be based on a SOP, including a validated and fixed number of PCR cycles (Ct value) after which a sample is deemed positive or negative. The maximum reasonably reliable Ct value is 30 cycles. Above a Ct of 35 cycles, rapidly increasing numbers of false positives must be expected .

PCR data evaluated as positive after a Ct value of 35 cycles are completely unreliable.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

Citing Jaafar et al. 2020 [3]:

“At Ct = 35, the value we used to report a positive result for PCR, <3% of cultures are positive.”

In other words, there was no successful virus isolation of SARS-CoV-2 at those high Ct values. Further, scientific studies show that only non-infectious (dead) viruses are detected with Ct values of 35 [22].

Between 30 and 35 there is a grey area, where a positive test cannot be established with certainty. This area should be excluded. Of course, one could perform 45 PCR cycles, as recommended in the Corman-Drosten WHO-protocol (Figure 4), but then you also have to define a reasonable Ct-value (which should not exceed 30). But an analytical result with a Ct value of 45 is scientifically and diagnostically absolutely meaningless (a reasonable Ct-value should not exceed 30). All this should be communicated very clearly. It is a significant mistake that the Corman-Drosten paper does not mention the maximum Ct value at which a sample can be unambiguously considered as a positive or a negative test-result. This important cycle threshold limit is also not specified in any follow-up submissions to date.

Figure 4: RT-PCR Kit recommendation in the official Corman-Drosten WHO-protocol [8]. Only a “Cycler”-value (cycles) is to be found without corresponding and scientifically reasonable Ct (Cutoff-value). This or any other cycles-value is nowhere to be found in the actual Corman-Drosten paper.

3. Discriminatory assay		
RdRp assay:		
MasterMix:	Per reaction	
H ₂ O (RNase free)	1.1 µl	
2x Reaction mix*	12.5 µl	
MgSO ₄ (50mM)	0.4 µl	
BSA (1 mg/ml)**	1 µl	
Primer RdRP_SARS-F2 (10 µM stock solution)	1.5 µl	GTGARATGGTCATGTGTGGGGG
Primer RdRP_SARS-R1 (10 µM stock solution)	2 µl	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA
Probe RdRP_SARS-F2 (10 µM stock solution)	0.5 µl	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BEQ
SSIII/Taq EnzymeMix*	1 µl	
Total reaction mix	20 µl	
Template RNA, add	5 µl	
Total volume	25 µl	
<p>* Thermo Fischer/Invitrogen: SuperScriptIII OneStep RT-PCR System with Platinum® Taq DNA Polymerase ** MgSO₄ (50 mM) [Sigma]. This component is not provided with the OneStep RT-PCR kit *** non-acetylated [Roche].</p>		
Cycler:		
55°C	10'	
94°C	3'	
94°C	15"	
58°C	30"	45x

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

4. Biomolecular validations

To determine whether the amplified products are indeed SARS-CoV-2 genes, biomolecular validation of amplified PCR products is essential. For a diagnostic test, this validation is an absolute must.

Validation of PCR products should be performed by either running the PCR product in a 1% agarose-EtBr gel together with a size indicator (DNA ruler or DNA ladder) so that the size of the product can be estimated. The size must correspond to the calculated size of the amplification product. But it is even better to sequence the amplification product. The latter will give 100% certainty about the identity of the amplification product. Without molecular validation one can not be sure about the identity of the amplified PCR products. Considering the severe design errors described earlier, the amplified PCR products can be anything.

Also not mentioned in the Corman-Drosten paper is the case of small fragments of qPCR (around 100bp): It could be either 1,5% agarose gel or even an acrylamide gel.

The fact that these PCR products have not been validated at molecular level is another striking error of the protocol, making any test based upon it useless as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

5. Positive and negative controls to confirm/refute specific virus detection.

The unconfirmed assumption described in the Corman-Drosten paper is that SARS-CoV-2 is the only virus from the SARS-like beta-coronavirus group that currently causes infections in humans. The sequences on which their PCR method is based are *in silico* sequences, supplied by a laboratory in China [23], because at the time of development of the PCR test no control material of infectious (“live”) or inactivated SARS-CoV-2 was available to the authors. The PCR test was therefore designed using the sequence of the known SARS-CoV as a control material for the Sarbeco component (Dr. Meijer, co-author Corman-Drosten paper in an email exchange with Dr. Peter Borger) [2].

All individuals testing positive with the RT-PCR test, as described in the Corman-Drosten paper, are assumed to be positive for SARS-CoV-2 infections. There are three severe flaws

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) -
Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

in their assumption. First, a positive test for the RNA molecules described in the Corman-Drosten paper cannot be equated to “infection with a virus”. A positive RT-PCR test merely indicates the presence of viral RNA molecules. As demonstrated under point 1d (above), the Corman-Drosten test was not designed to detect the full-length virus, but only a fragment of the virus. We already concluded that this classifies the test as unsuitable as a diagnostic test for SARS-virus infections.

Secondly and of major relevance, the functionality of the published RT-PCR Test was not demonstrated with the use of a positive control (isolated SARS-CoV-2 RNA) which is an essential scientific gold standard.

Third, the Corman-Drosten paper states:

“To show that the assays can detect other bat-associated SARS-related viruses, we used the E gene assay to test six bat-derived faecal samples available from Drexler et al. [...] und Muth et al. [...]. These virus-positive samples stemmed from European rhinolophid bats. Detection of these phylogenetic outliers within the SARS-related CoV clade suggests that all Asian viruses are likely to be detected. This would, theoretically, ensure broad sensitivity even in case of multiple independent acquisitions of variant viruses from an animal reservoir.”

This statement demonstrates that the E gene used in RT-PCR test, as described in the Corman-Drosten paper, is not specific to SARS-CoV-2.

The E gene primers also detect a broad spectrum of other SARS viruses.

The genome of the coronavirus is the largest of all RNA viruses that infect humans and they all have a very similar molecular structure. Still, SARS-CoV1 and SARS-CoV-2 have two highly specific genetic fingerprints, which set them apart from the other coronaviruses. First, a unique fingerprint-sequence (KTFPPTEPKDKKKK) is present in the N-protein of SARS-CoV and SARS-CoV-2 [13,14,15]. Second, both SARS-CoV1 and SARS-CoV2 do not contain the HE protein, whereas all other coronaviruses possess this gene [13, 14]. So, in order to specifically detect a SARS-CoV1 and SARS-CoV-2 PCR product the above region in the N gene should have been chosen as the amplification target. A reliable diagnostic test should focus on this specific region in the N gene as a confirmatory test. The PCR for this N gene was not further validated nor recommended as a test gene by the Drosten-Corman paper, because of being “not so sensitive” with the SARS-CoV original probe [1].

Furthermore, the absence of the HE gene in both SARS-CoV1 and SARS-CoV-2 makes this gene the ideal negative control to exclude other coronaviruses. The Corman-Drosten paper does not contain this negative control, nor does it contain any other negative controls. The

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

PCR test in the Corman-Drosten paper therefore contains neither a unique positive control nor a negative control to exclude the presence of other coronaviruses. This is another major design flaw which classifies the test as unsuitable for diagnosis.

6. Standard Operational Procedure (SOP) is not available

There should be a Standard Operational Procedure (SOP) available, which unequivocally specifies the above parameters, so that all laboratories are able to set up the identical same test conditions. To have a validated universal SOP is essential, because it facilitates data comparison within and between countries. It is very important to specify all primer parameters unequivocally. We note that this has not been done. Further, the Ct value to indicate when a sample should be considered positive or negative is not specified. It is also not specified when a sample is considered infected with SARS-CoV viruses. As shown above, the test cannot discern between virus and virus fragments, so the Ct value indicating positivity is crucially important. This Ct value should have been specified in the Standard Operational Procedure (SOP) and put on-line so that all laboratories carrying out this test have exactly the same boundary conditions. It points to flawed science that such an SOP does not exist. The laboratories are thus free to conduct the test as they consider appropriate, resulting in an enormous amount of variation. Laboratories all over Europe are left with a multitude of questions; which primers to order? which nucleotides to fill in the undefined places? which Tm value to choose? How many PCR cycles to run? At what Ct value is the sample positive? And when is it negative? And how many genes to test? Should all genes be tested, or just the E and RpRd gene as shown in Table 2 of the Corman-Drosten paper? Should the N gene be tested as well? And what is their negative control? What is their positive control?

The protocol as described is unfortunately very vague and erroneous in its design that one can go in dozens of different directions. There does not appear to be any standardization nor an SOP, so it is not clear how this test can be implemented.

7. Consequences of the errors described under 1-5: false positive results.

The RT-PCR test described in the Corman-Drosten paper contains so many molecular biological design errors (see 1-5) that it is not possible to obtain unambiguous results. It is inevitable that this test will generate a tremendous number of so-called “false positives”. The definition of false positives is a negative sample, which initially scores positive, but which is negative after retesting with the same test. False positives are erroneous positive test-results, i.e. negative samples that test positive. And this is indeed what is found in the Corman-Drosten paper. On page 6 of the manuscript PDF the authors demonstrate, that even under well-controlled laboratory conditions, a considerable percentage of false positives is generated with this test:

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

“In four individual test reactions, weak initial reactivity was seen however they were negative upon retesting with the same assay. These signals were not associated with any particular virus, and for each virus with which initial positive reactivity occurred, there were other samples that contained the same virus at a higher concentration but did not test positive. Given the results from the extensive technical qualification described above, it was concluded that this initial reactivity was not due to chemical instability of real-time PCR probes and most probably to handling issues caused by the rapid introduction of new diagnostic tests and controls during this evaluation study.” [1]

The first sentence of this excerpt is clear evidence that the PCR test described in the Corman-Drosten paper generates false positives. Even under the well-controlled conditions of the state-of-the-art Charité-laboratory, 4 out of 310 primary-tests are false positives per definition. Four negative samples initially tested positive, then were negative upon retesting. This is the classical example of a false positive. In this case the authors do not identify them as false positives, which is intellectually dishonest.

Another telltale observation in the excerpt above is that the authors explain the false positives away as "handling issues caused by the rapid introduction of new diagnostic tests". Imagine the laboratories that have to introduce the test without all the necessary information normally described in an SOP.

8. The Corman-Drosten paper was not peer-reviewed

Before formal publication in a scholarly journal, scientific and medical articles are traditionally certified by “peer review.” In this process, the journal’s editors take advice from various experts (“referees”) who have assessed the paper and may identify weaknesses in its assumptions, methods, and conclusions. Typically a journal will only publish an article once the editors are satisfied that the authors have addressed referees’ concerns and that the data presented supports the conclusions drawn in the paper.” This process is as well described for Eurosurveillance [16].

The Corman-Drosten paper was submitted to Eurosurveillance on January 21st 2020 and accepted for publication on January 22nd 2020. On January 23rd 2020 the paper was online. On January 13th 2020 version 1-0 of the protocol was published at the official WHO website [17], updated on January 17th 2020 as document version 2-1 [18], even before the Corman-Drosten paper was published on January 23rd at Eurosurveillance.

Normally, peer review is a time-consuming process since at least two experts from the field have to critically read and comment on the submitted paper. In our opinion, this paper was not peer-reviewed. Twenty-four hours are simply not enough to carry out a thorough peer review. Our conclusion is supported by the fact that a tremendous number of very serious design flaws were found by us, which make the PCR test completely unsuitable as a diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus. Any molecular biologist familiar with RT-PCR

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

design would have easily observed the grave errors present in the Corman-Drosten paper before the actual review process. We asked Eurosurveillance on October 26th 2020 to send us a copy of the peer review report. To date, we have not received this report and in a letter dated November 18th 2020, the ECDC as host for Eurosurveillance declined to provide access without providing substantial scientific reasons for their decision. On the contrary, they write that “disclosure would undermine the purpose of scientific investigations.” [24].

9. Authors as the editors

A final point is one of major concern. It turns out that two authors of the Corman-Drosten paper, Christian Drosten and Chantal Reusken, are also members of the editorial board of this journal [19]. Hence there is a severe conflict of interest which strengthens suspicions that the paper was not peer-reviewed. It has the appearance that the rapid publication was possible simply because the authors were also part of the editorial board at Eurosurveillance. This practice is categorized as compromising scientific integrity.

SUMMARY CATALOGUE OF ERRORS FOUND IN THE PAPER

The Corman-Drosten paper contains the following specific errors:

1. There exists no specified reason to use these extremely high concentrations of primers in this protocol. The described concentrations lead to increased nonspecific bindings and PCR product amplifications, making the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.
2. Six unspecified wobbly positions will introduce an enormous variability in the real world laboratory implementations of this test; the confusing nonspecific description in the Corman-Drosten paper is not suitable as a Standard Operational Protocol making the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.
3. The test cannot discriminate between the whole virus and viral fragments. Therefore, the test cannot be used as a diagnostic for intact (infectious) viruses, making the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus and make inferences about the presence of an infection.
4. A difference of 10° C with respect to the annealing temperature T_m for primer pair1 (RdRp_SARSr_F and RdRp_SARSr_R) also makes the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

5. A severe error is the omission of a Ct value at which a sample is considered positive and negative. This Ct value is also not found in follow-up submissions making the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

6. The PCR products have not been validated at the molecular level. This fact makes the protocol useless as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

7. The PCR test contains neither a unique positive control to evaluate its specificity for SARS-CoV-2 nor a negative control to exclude the presence of other coronaviruses, making the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

8. The test design in the Corman-Drosten paper is so vague and flawed that one can go in dozens of different directions; nothing is standardized and there is no SOP. This highly questions the scientific validity of the test and makes it unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

9. Most likely, the Corman-Drosten paper was not peer-reviewed making the test unsuitable as a specific diagnostic tool to identify the SARS-CoV-2 virus.

10. We find severe conflicts of interest for at least four authors, in addition to the fact that two of the authors of the Corman-Drosten paper (Christian Drosten and Chantal Reusken) are members of the editorial board of Eurosurveillance. A conflict of interest was added on July 29 2020 (Olfert Landt is CEO of TIB-Molbiol; Marco Kaiser is senior researcher at GenExpress and serves as scientific advisor for TIB-Molbiol), that was not declared in the original version (and still is missing in the PubMed version); TIB-Molbiol is the company which was “the first” to produce PCR kits (Light Mix) based on the protocol published in the Corman-Drosten manuscript, and according to their own words, they distributed these PCR-test kits before the publication was even submitted [20]; further, Victor Corman & Christian Drosten failed to mention their second affiliation: the commercial test laboratory “Labor Berlin”. Both are responsible for the virus diagnostics there [21] and the company operates in the realm of real time PCR-testing.

In light of our re-examination of the test protocol to identify SARS-CoV-2 described in the Corman-Drosten paper we have identified concerning errors and inherent fallacies which render the SARS-CoV-2 PCR test useless.

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

CONCLUSION

The decision as to which test protocols are published and made widely available lies squarely in the hands of Eurosurveillance. A decision to recognise the errors apparent in the Corman-Drosten paper has the benefit to greatly minimise human cost and suffering going forward.

Is it not in the best interest of Eurosurveillance to retract this paper? Our conclusion is clear. In the face of all the tremendous PCR-protocol design flaws and errors described here, we conclude: There is not much of a choice left in the framework of scientific integrity and responsibility.

REFERENCES

[1] Corman Victor M, Landt Olfert, Kaiser Marco, Molenkamp Richard, Meijer Adam, Chu Daniel KW, Bleicker Tobias, Brünink Sebastian, Schneider Julia, Schmidt Marie Luisa, Mulders Daphne GJC, Haagmans Bart L, van der Veer Bas, van den Brink Sharon, Wijsman Lisa, Goderski Gabriel, Romette Jean-Louis, Ellis Joanna, Zambon Maria, Peiris Malik, Goossens Herman, Reusken Chantal, Koopmans Marion PG, Drosten Christian. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

[2] Email communication between Dr. Peter Borger & Dr. Adam Meijer: [Supplementary Material](#)

[3] Jafaar et al., Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction–Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1491/5912603>

[4] BBC, January 21st 2020: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51185836>;

Archive: <https://archive.is/QqRmZ>

[5] Google Analytics - COVID19-deaths worldwide: <https://bit.ly/3fndemJ>

Archive: <https://archive.is/PpgEE>

[6] Laboratory testing for COVID-19 Emergency Response Technical Centre, NIVD under

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

China CDC March 15th, 2020: <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202003/P020200323390321297894.pdf>

[7] Real-Time PCR Handbook Life Technologies:
<https://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/global/Forms/PDF/real-time-pcr-handbook.pdf>

Nolan T, Huggett J, Sanchez E. Good practice guide for the application of quantitative PCR (qPCR) First Edition 2013

[8] Trestan Pillonel et al, Letter to the editor: SARS-CoV-2 detection by real-time RT-PCR:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7268274/>

[9] Kurkela, Satu, and David WG Brown. "Molecular-diagnostic techniques." *Medicine* 38.10 (2009): 535-540.

[10] Wolfel et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019

<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>

[11] Thermofischer Primer Dimer Web Tool:
[https://www.thermofischer.com/us/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology-learning-center/molecular-biology-resource-library/thermo-scientific-web-tools/multiple-primer-analyzer.html](https://www.thermofisher.com/us/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology-learning-center/molecular-biology-resource-library/thermo-scientific-web-tools/multiple-primer-analyzer.html)

[Supplementary material by Kevin Mckernan, Corman-Drosten Primer Dimer Results with Thermofischer Primer Dimer Web Tool](#)

[12] Primer-BLAST, NCBI - National Center for Biotechnology Information:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>

[13] Marra MA, Steven MJM, Caroline RA, Robert AH, Angela BW et al. (2003) *Science*. The

Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 300(5624): 1399-1404.

[14] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>

[15] Borger P. A SARS-like Coronavirus was expected but nothing was done to be prepared. *Am J Biomed Sci Res* 2020. <https://biomedgrid.com/pdf/AJBSR.MS.ID.001312.pdf>

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

https://www.researchgate.net/publication/341120750_A_SARS-like_Coronavirus_was_Expected_but_nothing_was_done_to_be_Prepared;

Archive: <https://archive.is/i76Hu>

[16] Eurosurveillance paper evaluation / review process: <https://www.eurosurveillance.org/evaluation>

[17] Official recommendation of the Corman-Drosten protocol & manuscript by the WHO, published on January 13th 2020 as version 1.0 of the document:

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf>; archive: <https://bit.ly/3m3jXVH>

[18] Official WHO-recommendation for the Corman / Drosten RT-qPCR-protocol, which directly derives from the Eurosurveillance-publication, document-version 2-1, published on

17th January 2020:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2

[19] Eurosurveillance Editorial Board, 2020:

<https://www.eurosurveillance.org/upload/site-assets/imgs/2020-09-Editorial%20Board%20PDF.pdf>;

Archive: <https://bit.ly/2TqXBjX>

[20] Instructions For Use LightMix SarbecoV E-gene plus EAV Control, TIB-Molbiol & Roche Molecular Solutions, January 11th 2020:

[https://www.roche-as.es/lm_pdf/MDx_40-0776_96_Sarbeco-E-gene_V200204_09164154001\(1\).pdf](https://www.roche-as.es/lm_pdf/MDx_40-0776_96_Sarbeco-E-gene_V200204_09164154001(1).pdf)

Archive, timestamp - January 11th 2020: <https://archive.is/Vulo5>;

Archive: <https://bit.ly/3fm9bXH>

[21] Christian Drosten & Victor Corman, responsible for viral diagnostics at Labor Berlin:

<https://www.laborberlin.com/fachbereiche/virologie/>

Archive: <https://archive.is/CDEUG>

[22] Tom Jefferson, Elizabeth Spencer, Jon Brassey, Carl Heneghan Viral cultures for COVID-19 infectivity

assessment. Systematic review. Systematic review doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.20167932>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.04.20167932v4>

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

[23] Kim *et al.*, The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420304062>

[24] ECDC reply to Dr. Peter Borger, 18th November 2020: [Supplementary Material](#)

[25] Prof. Dr. Ulrike Kämmerer & team, survey & Primer-BLAST table: [Supplementary Material](#)

Additional literature:

Description RT-PCR RKI Germany, on page 10 of this link:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/JoHM_S5_2020_Studienprotokoll_CORONA_MONITORING_lokal.pdf?_blob=publicationFile

Author's Affiliations:

- 1) Dr. Pieter Borger (MSc, PhD), Molecular Genetics, W+W Research Associate, Lörrach, Germany
- 2) Rajesh Kumar Malhotra (Artist Alias: Bobby Rajesh Malhotra), Former 3D Artist / Scientific Visualizations at CeMM - Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (2019-2020), University for Applied Arts - Department for Digital Arts Vienna, Austria
- 3) Dr. Michael Yeadon BSc(Hons) Biochem Tox U Surrey, PhD Pharmacology U Surrey, Managing Director, Yeadon Consulting Ltd, former Pfizer Chief Scientist, United Kingdom
- 4) Dr. Clare Craig MA, (Cantab) BM, BCh (Oxon), FRCPath, United Kingdom
- 5) Kevin McKernan, BS Emory University, Chief Scientific Officer, founder Medical Genomics, engineered the sequencing pipeline at WIBR/MIT for the Human Genome Project, invented and developed the SOLID sequencer, awarded patents related to PCR, DNA Isolation and Sequencing, USA
- 6) Prof. Dr. Klaus Steger, Department of Urology, Pediatric Urology and Andrology, Molecular Andrology, Biomedical Research Center of the Justus Liebig University, Giessen, Germany
- 7) Dr. Paul McSheehy (BSc, PhD), Biochemist & Industry Pharmacologist, Loerrach, Germany
- 8) Dr. Lidiya Angelova, MSc in Biology, PhD in Microbiology, Former researcher at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Maryland, USA
- 9) Dr. Fabio Franchi, Former Dirigente Medico (M.D) in an Infectious Disease Ward, specialized in "Infectious Diseases" and "Hygiene and Preventive Medicine", Società Scientifica per il Principio di Precauzione (SSPP), Italy
- 10) Dr. med. Thomas Binder, Internist and Cardiologist (FMH), Switzerland
- 11) Prof. Dr. med. Henrik Ullrich, specialist Diagnostic Radiology, Chief Medical Doctor at the Center for Radiology of Collm Oschatz-Hospital, Germany
- 12) Prof. Dr. Makoto Ohashi, Professor emeritus, PhD in Microbiology and Immunology, Tokushima University, Japan
- 13) Dr. Stefano Scoglio, B.Sc. Ph.D., Microbiologist, Nutritionist, Italy
- 14) Dr. Marjolain Doesburg-van Kleffens (MSc, PhD), specialist in Laboratory Medicine (clinical chemistry), Maasziekenhuis Pantein, Beugen, The Netherlands
- 15) Dr. Dorothea Gilbert (MSc, PhD), PhD Environmental Chemistry and Toxicology, DGI Consulting Services, Oslo, Norway
- 16) Dr. Rainer J. Klement, PhD, Department of Radiation Oncology, Leopoldina Hospital Schweinfurt, Germany

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) - Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

17) Dr. Ruth Schrufer, PhD, human genetics/ immunology, Munich, Germany,

18) Dra. Berber W. Pieksma, General Practitioner, The Netherlands

19) Dr. med. Jan Bonte (GJ), Consultant Neurologist, The Netherlands

20) Dr. Bruno H. Dalle Carbonare (Molecular biologist), IP specialist, BDC Basel, Switzerland

21) Dr. Kevin P. Corbett, MSc Nursing (Kings College London) PhD (London South Bank) Social Sciences (Science & Technology Studies) London, England, United Kingdom

22) Prof. Dr. Ulrike Kämmerer, specialist in Virology / Immunology / Human Biology / Cell Biology, University Hospital Würzburg, Germany

Author's Contributions:

PB: Planned and conducted the analyses and research, conceptualising the manuscript.

BRM: Planned and conducted the research, conceptualising the figures and manuscript.

MY: Proofreading the analyses and research.

KMcK: Conducted the analyses and research, conceptualized the manuscript.

KS: Conducted the analyses and research.

PMcS: Proofreading the analyses and research.

LA: Proofreading the analyses and research.

FF: Proofreading the analyses and research.

TB: Proofreading the analyses and research.

HU: Proofreading the analyses and research.

MO: Proofreading the analyses and research.

SS: Proofreading the analyses and research.

MDvK: Proofreading the analyses and research.

DG: Proofreading the analyses and research.

RJK: Proofreading the analyses and research.

RS: Proofreading the analyses and research, and the manuscript.

BWK: Proofreading the analyses and research.

RvV: Proofreading the analyses and research.

JB: Proofreading the analyses and research.

KC: Proofreading the analyses and research.

UK: Planned and conducted the analyses and research, conceptualising the manuscript.

Additional Proof-Readers:

Saji N Hameed, Environmental Informatics, University of Aizu, Tsuruga, Ikki-machi, Aizuwakamatsu-shi, Fukushima, Japan

Howard R. Steen, MA Chem. Eng. Cantab, Former Research Manager, Germany

Review Report by an International Consortium of Scientists in Life Sciences (ICSLS) -
Corman-Drosten *et al.*, Eurosurveillance 2020 (Updated: 2.12.2020)

Addendum:

Update 2.12.2020:

Author Contribution Dr. Michael Yeadon changed to: Proofreading the analyses and research.

Author Affiliation Kevin Mckernan changed to Medicinal Genomics.

Η εξωτερική αξιολόγηση της δοκιμής RTPCR για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 αποκαλύπτει 10 σημαντικές επιστημονικές ατέλειες σε μοριακό και μεθοδολογικό επίπεδο: συνέπειες για τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Pieter Borger(1 *), Bobby Rajesh Malhotra(2), Michael Yeadon(3), Clare Craig(4) Kevin McKernan(5), Klaus Steger(6), Paul McSheehy(7), Lidiya Angelova(8) Fabio Franchi(9), Thomas Binder(10), Henrik Ullrich(11), Makoto Ohashi(12) Stefano Scoglio(13), Marjolein Doesburg-van Kleffens(14), Dorothea Gilbert(15) Rainer Klement(16), Ruth Schrufer(17), Berber W. Pieksma(18), Jan Bonte(19), Bruno H. Dalle Carbonare(20), Kevin P. Corbett(21), Ulrike Kämmerer(22)

* Ανταποκρινόμενος συγγραφέας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

"Στη δημοσίευση με τίτλο "Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR" (Eurosurveillance 25(8) 2020) οι συγγραφείς παρουσιάζουν μια διαγνωστική ροή εργασίας και ένα πρωτόκολλο RT-qPCR για την ανίχνευση και τη διάγνωση του 2019-nCoV (τώρα γνωστού ως SARS-CoV-2), το οποίο ισχυρίζονται ότι είναι επικυρωμένο, καθώς και ότι αποτελεί μια ισχυρή διαγνωστική μεθοδολογία για χρήση σε εργαστηριακά περιβάλλοντα δημόσιας υγείας.

Υπό το πρίσμα όλων των συνεπειών που απορρέουν από αυτή ακριβώς τη δημοσίευση για τις κοινωνίες σε όλο τον κόσμο, μια ομάδα ανεξάρτητων ερευνητών πραγματοποίησε μια αναθεώρηση σημείο προς σημείο της προαναφερθείσας δημοσίευσης στην οποία

1) διασταυρώθηκαν όλα τα στοιχεία του παρουσιαζόμενου σχεδιασμού της δοκιμής, 2) αξιολογήθηκαν οι συστάσεις του πρωτοκόλλου RT-qPCR σε σχέση με την ορθή εργαστηριακή πρακτική και 3) εξετάστηκαν οι παράμετροι σε σχέση με τη σχετική επιστημονική βιβλιογραφία που καλύπτει τον τομέα.

Το δημοσιευμένο πρωτόκολλο RT-qPCR για την ανίχνευση και τη διάγνωση του 2019-nCoV και το χειρόγραφο πιάσχουν από πολυάριθμα τεχνικά και επιστημονικά σφάλματα, συμπεριλαμβανομένου του ανεπαρκούς σχεδιασμού εκκινήτων, ενός προβληματικού και ανεπαρκούς πρωτοκόλλου RT-qPCR και της απουσίας ακριβούς επικύρωσης της δοκιμής. Ούτε η δοκιμασία που παρουσιάζεται ούτε το ίδιο το χειρόγραφο πληρούν τις απαιτήσεις για μια αποδεκτή επιστημονική δημοσίευση. Επιπλέον, δεν αναφέρονται σοβαρές συγκρούσεις συμφερόντων των συγγραφέων. Τέλος, το πολύ σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ της υποβολής και της αποδοχής της δημοσίευσης (24 ώρες) σημαίνει ότι εδώ είτε δεν διεξήχθη συστηματική διαδικασία αξιολόγησης από ομοτίμους είτε ήταν προβληματικής ποιότητας.

Παρέχουμε αδιάσειστα στοιχεία για αρκετές επιστημονικές ανεπάρκειες, σφάλματα και ατέλειες. Λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές και μεθοδολογικές ατέλειες που παρουσιάζονται εδώ, είμαστε βέβαιοι ότι η συντακτική επιτροπή του Eurosurveillance δεν έχει άλλη επιλογή από το να αποσύρει τη δημοσίευση".

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η παρούσα εργασία θα δείξει πολυάριθμες σοβαρές ατέλειες στη δημοσίευση των Corman-Drosten, η σημασία των οποίων οδήγησε σε παγκόσμια λανθασμένη διάγνωση των λοιμώξεων που αποδίδονται στον SARS-CoV-2 και σχετίζονται με την ασθένεια COVID-19. Βρισκόμαστε αντιμέτωποι με αυστηρά λουκέτα που έχουν καταστρέψει τη ζωή και τα μέσα διαβίωσης πολλών ανθρώπων, έχουν περιορίσει την πρόσβαση στην εκπαίδευση και αυτοί οι επιβαλλόμενοι περιορισμοί από τις κυβερνήσεις σε όλο τον κόσμο αποτελούν άμεση επίθεση στα βασικά δικαιώματα των ανθρώπων και στις προσωπικές τους ελευθερίες, με αποτέλεσμα παράπλευρες απώλειες για ολόκληρες οικονομίες σε παγκόσμια κλίμακα.

Υπάρχουν δέκα μοιραία προβλήματα με το έγγραφο Corman-Drosten, τα οποία θα περιγράψουμε και θα εξηγήσουμε λεπτομερέστερα στις επόμενες ενότητες.

Το πρώτο και μείζον ζήτημα είναι ότι ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2 (στη δημοσίευση που ονομάζεται 2019-nCoV και τον Φεβρουάριο του 2020 ονομάστηκε SARS-CoV-2 από μια διεθνή κοινοπραξία εμπειρογνομόνων σε θέματα ιών) βασίζεται σε *in silico* (θεωρητικές) αλληλουχίες, οι οποίες παρασχέθηκαν από ένα εργαστήριο στην Κίνα [1], επειδή εκείνη τη στιγμή ούτε υλικό ελέγχου μολυσματικού ("ζωντανού") ή αδραντοποιημένου SARS-CoV-2 ούτε απομονωμένο γονιδιωματικό RNA του ιού ήταν διαθέσιμο στους συγγραφείς. Μέχρι σήμερα δεν έχει πραγματοποιηθεί επικύρωση από τους συγγραφείς με βάση απομονωμένους ιούς SARS-CoV-2 ή RNA πλήρους μήκους αυτού. Σύμφωνα με τους Corman et al:

"Σκοπός μας ήταν να αναπτύξουμε και να αναπτύξουμε ισχυρή διαγνωστική μεθοδολογία για χρήση σε εργαστηριακές ρυθμίσεις δημόσιας υγείας χωρίς να διαθέτουμε υλικό ιού". [1]

Η εστίαση εδώ θα πρέπει να δοθεί στους δύο δηλωμένους στόχους: α) ανάπτυξη και β) ανάπτυξη μιας διαγνωστικής δοκιμασίας για χρήση σε εργαστηριακές ρυθμίσεις δημόσιας υγείας. Αυτοί οι στόχοι δεν είναι εφικτοί χωρίς να υπάρχει διαθέσιμο πραγματικό ιικό υλικό (π.χ. για τον προσδιορισμό του μολυσματικού ιικού φορτίου). Σε κάθε περίπτωση, μόνο ένα πρωτόκολλο με μέγιστη ακρίβεια μπορεί να είναι ο υποχρεωτικός και πρωταρχικός στόχος σε κάθε

σενάριο-έκβαση αυτού του μεγέθους. Ο κρίσιμος προσδιορισμός του ιικού φορτίου είναι υποχρεωτική πληροφορία και είναι ευθύνη της ομάδας του Christian Drosten να εκτελέσει αυτά τα πειράματα και να παράσχει τα κρίσιμα δεδομένα.

Παρ' όλα αυτά, αυτές οι *in silico* αλληλουχίες χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη μιας μεθοδολογίας δοκιμής RT-PCR για την ταυτοποίηση του προαναφερθέντος ιού. Το μοντέλο αυτό βασίστηκε στην υπόθεση ότι ο νέος ιός μοιάζει πολύ με τον ιό SARS-CoV του 2003, καθώς και οι δύο είναι β-κορονοϊοί.

Συνεπώς, η δοκιμή PCR σχεδιάστηκε χρησιμοποιώντας τη γονιδιωματική αλληλουχία του SARS-CoV ως υλικό ελέγχου για το συστατικό Sarbeco- το γνωρίζουμε αυτό από την προσωπική μας επικοινωνία μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου με [2] έναν από τους συν-συγγραφείς της εργασίας Corman-Drosten. Αυτή η μέθοδος για τη μοντελοποίηση του SARS-CoV-2 περιγράφεται στην εργασία των Corman-Drosten ως εξής: **"η καθιέρωση και επικύρωση μιας διαγνωστικής ροής εργασίας για τη διαλογή και την ειδική επιβεβαίωση του 2019-nCoV, που σχεδιάστηκε ελλείψει διαθέσιμων απομονωμένων ιώσεων του ιού ή αρχικών δειγμάτων ασθενών. Ο σχεδιασμός και η επικύρωση κατέστησαν δυνατές λόγω της στενής γενετικής συγγένειας με τον SARS-CoV του 2003 και υποβοηθήθηκαν από τη χρήση της τεχνολογίας συνθετικών νουκλεϊκών οξέων".**

Η αλυσιδωτή αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής-πολυμεράσης (RT-PCR) είναι μια σημαντική βιομοριακή τεχνολογία για την ταχεία ανίχνευση σπάνιων τμημάτων RNA, τα οποία είναι γνωστά εκ των προτέρων. Στο πρώτο βήμα, τα μόρια RNA που υπάρχουν στο δείγμα μεταγράφονται αντίστροφα για να προκύψει cDNA. Στη συνέχεια, το cDNA ενισχύεται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με τη χρήση ενός ειδικού ζεύγους εκκινητών και ενός θερμοσταθερού ενζύμου DNA πολυμεράσης. Η τεχνολογία είναι εξαιρετικά ευαίσθητη και το όριο ανίχνευσης είναι θεωρητικά 1 μόριο cDNA. Η εξειδίκευση της PCR επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τα σφάλματα του βιομοριακού σχεδιασμού.

Τι είναι σημαντικό κατά το σχεδιασμό μιας δοκιμής RT-PCR και της ποσοτικής δοκιμής RT-qPCR που περιγράφεται στη δημοσίευση Corman-Drosten;

1. Οι εκκινητές και οι ανιχνευτές:

α) η συγκέντρωση των εκκινητών και των ανιχνευτών πρέπει να είναι του βέλτιστου εύρους (100-200 nM)

β) πρέπει να είναι ειδικά για το γονίδιο-στόχο που θέλετε να ενισχύσετε

γ) πρέπει να έχουν βέλτιστο ποσοστό περιεκτικότητας σε GC σε σχέση με το σύνολο των αζωτούχων βάσεων (ελάχιστο 40%, μέγιστο 60%)

δ) για τη διάγνωση ιών τουλάχιστον 3 ζεύγη εκκινητών πρέπει να ανιχνεύουν 3 ιικά γονίδια (κατά προτίμηση σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ τους στο ιικό γονιδίωμα).

2. Η θερμοκρασία στην οποία λαμβάνουν χώρα όλες οι αντιδράσεις:

α) θερμοκρασία τήξης του DNA (>92°)

β) θερμοκρασία ενίσχυσης του DNA (ειδική για TaqPol)

γ) Tm- η θερμοκρασία ανόπτησης (η θερμοκρασία στην οποία οι εκκινητές και οι ανιχνευτές φθάνουν στη σύνδεση/αποκόλληση του στόχου, που δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 2 °C ανά ζεύγος εκκινητών). Η Tm εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την περιεκτικότητα των εκκινητών σε GC.

3. Τον αριθμό των κύκλων ενίσχυσης (λιγότερο από 35- κατά προτίμηση 25-30 κύκλους).

Σε περίπτωση ανίχνευσης ιών, >35 κύκλοι ανιχνεύουν μόνο σήματα που δεν συσχετίζονται με μολυσματικό ιό, όπως προσδιορίζεται από απομόνωση σε κυτταροκαλλιέργεια [ανασκοπείται στο 2]- αν κάποιος εξεταστεί με PCR ως θετικός όταν χρησιμοποιείται κατώφλι 35 κύκλων ή υψηλότερο (όπως συμβαίνει στα περισσότερα εργαστήρια στην Ευρώπη & τις ΗΠΑ), η πιθανότητα το εν λόγω άτομο να είναι πράγματι μολυσμένο είναι μικρότερη από 3%, η πιθανότητα το εν λόγω αποτέλεσμα να είναι ψευδώς θετικό είναι 97% [ανασκοπείται στο 3].

4. Μοριακές βιολογικές επικυρώσεις- τα ενισχυμένα προϊόντα PCR πρέπει να επικυρώνονται είτε με την εκτέλεση των προϊόντων σε πηκτή με χάρακα DNA, είτε με άμεση αλληλουχία DNA.

5. Πρέπει να προσδιορίζονται θετικοί και αρνητικοί έλεγχοι για την επιβεβαίωση/απόρριψη της ανίχνευσης συγκεκριμένων ιών.

6. Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη τυποποιημένη επιχειρησιακή διαδικασία (SOP).

Η SOP καθορίζει με σαφήνεια τις παραπάνω παραμέτρους, ώστε όλα τα εργαστήρια να είναι σε θέση να δημιουργήσουν τις ίδιες ακριβώς συνθήκες δοκιμής. Η ύπαρξη μιας επικυρωμένης παγκόσμιας SOP είναι απαραίτητη, διότι επιτρέπει τη σύγκριση των δεδομένων εντός και μεταξύ των χωρών.

ΜΙΚΡΕΣ ΑΝΗΣΥΧΙΕΣ ΜΕ ΤΟ ΕΓΓΡΑΦΟ CORMAN-DROSTEN

1. Στον πίνακα 1 του εγγράφου Corman-Drosten, αναφέρονται διαφορετικές συντομογραφίες - ορίζεται "nM", ενώ δεν αναφέρεται "nm". Περαιτέρω, όσον αφορά τη σωστή ονοματολογία, nm σημαίνει "νανόμετρο", επομένως το nm θα πρέπει να διαβάζεται εδώ ως nM.

2. Αποτελεί γενική συναίνεση να γράφονται οι γενετικές αλληλουχίες πάντα με κατεύθυνση 5'-3', συμπεριλαμβανομένων των αντίστροφων εκκινητών. Είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο να γίνεται ευθυγράμμιση με αντίστροφη συμπληρωματική γραφή της αλληλουχίας εκκινητών, όπως έκαναν οι συγγραφείς στην εικόνα 2 της εργασίας Corman-Drosten. Εδώ, επιπλέον, μια βάση wobble σημειώνεται ως "y" χωρίς περιγραφή των βάσεων που αντιπροσωπεύει το Y.

3. Δύο παραπλανητικές παγίδες στην εργασία των Corman-Drosten είναι ότι ο πίνακας 1 τους δεν περιλαμβάνει τιμές Tm (τιμές θερμοκρασίας ανόπτησης), ούτε παρουσιάζει τιμές GC (αριθμός G και C στις αλληλουχίες ως % τιμή του συνόλου των βάσεων).

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΑΝΗΣΥΧΙΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ CORMAN-DROSTEN

A) ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Οι συγγραφείς παρουσιάζουν το υπόβαθρο της επιστημονικής τους εργασίας ως εξής: "Η συνεχιζόμενη επιδημία του πρόσφατα εμφανιζόμενου νέου κοροναϊού (2019-nCoV) αποτελεί πρόκληση για τα εργαστήρια δημόσιας υγείας, καθώς δεν υπάρχουν απομονωμένα δείγματα του ιού, ενώ υπάρχουν ολόένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η επιδημία είναι πιο διαδεδομένη από ό,τι είχε αρχικά θεωρηθεί και ότι η διεθνής εξάπλωση μέσω ταξιδιωτών έχει ήδη συμβεί".

Σύμφωνα με το BBC News [4] και το Google Statistics [5] υπήρξαν 6 θάνατοι παγκοσμίως στις 21 Ιανουαρίου 2020 - την ημέρα κατά την οποία υποβλήθηκε το χειρόγραφο. Γιατί οι συγγραφείς υπέθεσαν μια πρόκληση για τα εργαστήρια δημόσιας υγείας, ενώ δεν υπήρχαν εκείνη τη στιγμή ουσιαστικά στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η επιδημία ήταν πιο διαδεδομένη από ό,τι είχε αρχικά θεωρηθεί;

Ως στόχο οι συγγραφείς δήλωσαν να αναπτύξουν και να αναπτύξουν ισχυρή διαγνωστική μεθοδολογία για χρήση σε εργαστήρια δημόσιας υγείας χωρίς να έχουν διαθέσιμο υλικό ιού. Περαιτέρω, αναγνωρίζουν ότι "Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει την τεράστια ικανότητα αντίδρασης που επιτυγχάνεται μέσω του συντονισμού ακαδημαϊκών και δημόσιων εργαστηρίων σε εθνικά και ευρωπαϊκά ερευνητικά δίκτυα".

B) ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Σχεδιασμός εκκινητών και ανιχνευτών.

1α) Εσφαλμένες συγκεντρώσεις εκκινητών.

Τα αξιόπιστα και ακριβή πρωτόκολλα PCR-δοκιμών σχεδιάζονται συνήθως με χρήση μεταξύ 100 nM και 200 nM ανά εκκινητή [7]. Στην εργασία των Corman-Drosten παρατηρούμε ασυνήθιστα υψηλές και διαφορετικές συγκεντρώσεις εκκινητών για αρκετούς εκκινητές (πίνακας 1). Για τα ζεύγη εκκινητών RdRp_SARSr-F και RdRp_SARSr-R περιγράφονται 600 nM και 800 nM αντίστοιχα. Ομοίως, για το σύνολο εκκινητών N_Sarbeco_F και N_Sarbeco_R, συμβουλευούν 600 nM και 800 nM, αντίστοιχα [1].

Θα πρέπει να είναι σαφές ότι αυτές οι συγκεντρώσεις είναι πολύ υψηλές για να είναι βέλτιστες για συγκεκριμένες ενισχύσεις των γονιδίων-στόχων. Δεν υπάρχει κανένας συγκεκριμένος λόγος για τη χρήση αυτών των εξαιρετικά υψηλών συγκεντρώσεων εκκινητών σε αυτό το πρωτόκολλο. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις αυτές οδηγούν σε αυξημένη μη ειδική πρόσδεση και ενίσχυση του προϊόντος PCR.

Πίνακας1: Εκκινητές και ανιχνευτές (προσαρμοσμένοι από την εργασία Corman-Drosten- οι λανθασμένες συγκεντρώσεις εκκινητών επισημαίνονται).

Assay/use	Oligonucleotide	Sequence ^a	Concentration ^b
RdRP gene	RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG	Use 600 nM per reaction
	RdRp_SARSr-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ	Specific for 2019-nCoV, will not detect SARS-CoV. Use 100 nM per reaction and mix with P1
	RdRp_SARSr-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BBQ	Pan Sarbeco-Probe will detect 2019-nCoV, SARS-CoV and bat-SARS-related CoVs. Use 100 nM per reaction and mix with P2
	RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	Use 800 nM per reaction
E gene	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT	Use 400 nM per reaction
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BBQ	Use 200 nM per reaction
	E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	Use 400 nM per reaction
N gene	N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC	Use 600 nM per reaction
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCTCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ	Use 200 nM per reaction
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Use 800 nM per reaction

^a W is A/T; R is G/A; M is A/C; S is G/C. FAM: 6-carboxyfluorescein; BBQ: blackberry quencher.

^b Optimised concentrations are given in nanomol per litre (nM) based on the final reaction mix, e.g. 1.5 µL of a 10 µM primer stock solution per 25 µL total reaction volume yields a final concentration of 600 nM as indicated in the table.

1β) Απροσδιόριστες ("Wobbly") αλληλουχίες εκκινητών και ανιχνευτών.

Για τη λήψη αναπαραγωγίμων και συγκρίσιμων αποτελεσμάτων, είναι σημαντικό να ορίζονται σαφώς τα ζεύγη εκκινητών. Στην εργασία των Corman-Drosten παρατηρήσαμε έξι απροσδιόριστες θέσεις, οι οποίες υποδεικνύονται με τα γράμματα R, W, M και S (Πίνακας 2). Το γράμμα W σημαίνει ότι σε αυτή τη θέση μπορεί να υπάρχει είτε ένα A είτε ένα T- το R σημαίνει ότι μπορεί να υπάρχει είτε ένα G είτε ένα A- το M δείχνει ότι η θέση μπορεί να είναι είτε ένα A είτε ένα C- το γράμμα S δείχνει ότι μπορεί να υπάρχει είτε ένα G είτε ένα C σε αυτή τη θέση. Αυτός ο μεγάλος αριθμός παραλλαγών όχι μόνο είναι ασυνήθιστος, αλλά και προκαλεί μεγάλη σύγχυση στα εργαστήρια. Αυτές οι έξι απροσδιόριστες θέσεις θα μπορούσαν εύκολα να οδηγήσουν στο σχεδιασμό πολλών διαφορετικών εναλλακτικών αλληλουχιών εκκινητών που δεν σχετίζονται με τον SARS-CoV-2 (2 διαφορετικοί εκκινητές RdRp_SARSr_F + 8 διαφορετικοί ανιχνευτές RdRp_SARS_P1 + 4 διαφορετικοί ανιχνευτές RdRp_SARSr_R). Οι παραλλαγές σχεδιασμού θα οδηγήσουν αναπόφευκτα σε αποτελέσματα που δεν σχετίζονται καν με τον SARS-CoV-2.

Επομένως, η συγκεκριμένη μη συγκεκριμένη περιγραφή στην εργασία των Corman-Drosten δεν είναι κατάλληλη ως Πρότυπο Επιχειρησιακό Πρωτόκολλο. Αυτές οι απροσδιόριστες θέσεις θα έπρεπε να έχουν σχεδιαστεί με σαφήνεια.

Αυτές οι ασταθείς αλληλουχίες έχουν ήδη δημιουργήσει πηγή ανησυχίας στον τομέα και οδήγησαν σε μια επιστολή προς τον συντάκτη που συντάχθηκε από τους Pillonel κ.ά. [8] σχετικά με κραυγαλέα σφάλματα στις περιγραφόμενες αλληλουχίες. Τα σφάλματα αυτά είναι αυταπόδεικτα και στο συμπλήρωμα των Corman et al.

Πίνακας 2: Εκκινητές και ανιχνευτές (προσαρμοσμένοι από την εργασία των Corman-Drosten- τα μη καθορισμένα ("Wobbly") νουκλεοτίδια στους εκκινητές επισημαίνονται).

Assay/use	Oligonucleotide	Sequence ^a	Concentration ^b
RdRP gene	RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGGCGG	Use 600 nM per reaction
	RdRp_SARSr-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ	Specific for 2019-nCoV, will not detect SARS-CoV. Use 100 nM per reaction and mix with P1
	RdRp_SARSr-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BBQ	Pan Sarbeco-Probe will detect 2019-nCoV, SARS-CoV and bat-SARS-related CoVs. Use 100 nM per reaction and mix with P2
	RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	Use 800 nM per reaction
E gene	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTAAATAGTTAATAGCGT	Use 400 nm per reaction
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BBQ	Use 200 nm per reaction
	E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	Use 400 nm per reaction
N gene	N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC	Use 600 nm per reaction
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ	Use 200 nm per reaction
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Use 800 nm per reaction

W is A/T, R is G/A, M is A/C, S is G/C. FAM: 6-carboxyfluorescein; BBQ: blackberry quencher.

^b Optimised concentrations are given in nanomol per litre (nM) based on the final reaction mix, e.g. 1.5 µL of a 10 µM primer stock solution per 25 µL total reaction volume yields a final concentration of 600 nM as indicated in the table.

Το πρωτόκολλο του Π.Ο.Υ. (Σχήμα 1), το οποίο προκύπτει άμεσα από την εργασία των Corman-Drosten, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι για να επιβεβαιωθεί η παρουσία του SARS-CoV-2, πρέπει να εντοπιστούν δύο γονίδια ελέγχου (το γονίδιο E και το γονίδιο RdRp) στην ανάλυση. Πρέπει να σημειωθεί ότι το γονίδιο RdPd έχει μία αβέβαιη θέση ("wobbly") στο forward-primer (R=G/A), δύο αβέβαιες θέσεις στο reverse-primer (R=G/A- S=G/C) και τρεις αβέβαιες θέσεις στο RdRp-probe (W=A/T- R=G/A- M=A/C). Έτσι, μπορούν να συντεθούν δύο διαφορετικοί εμπρόσθιοι εκκινητές, τέσσερις διαφορετικοί αντίστροφοι εκκινητές και οκτώ διαφορετικοί ανιχνευτές για το γονίδιο RdPd. Συνολικά, υπάρχουν 64 πιθανοί συνδυασμοί εκκινητών και ανιχνευτών!

Η εργασία των Corman-Drosten προσδιορίζει περαιτέρω ένα τρίτο γονίδιο το οποίο, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του ΠΟΥ, δεν επικυρώθηκε περαιτέρω και κρίθηκε περιττό:

"Σημειωτέον, η δοκιμασία του γονιδίου N είχε επίσης καλές επιδόσεις, αλλά δεν υποβλήθηκε σε εντατική περαιτέρω επικύρωση επειδή ήταν ελαφρώς λιγότερο ευαίσθητη".

Αυτή ήταν μια ατυχής παράλειψη, καθώς θα ήταν καλύτερο να χρησιμοποιηθούν και οι τρεις PCR γονιδίων ως επιβεβαιωτικές αναλύσεις και αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα ένα σχεδόν επαρκές πρωτόκολλο διαγνωστικού εργαλείου ανίχνευσης RNA του ιού. Τρεις επιβεβαιωτικές αναλύσεις-βήματα θα ελαχιστοποιούσαν τουλάχιστον τα σφάλματα και τις αβεβαιότητες σε κάθε αναδίπλωση-βήμα σε σχέση με τα "Wobbly"-σημεία. (Παρ' όλα αυτά, το πρωτόκολλο θα εξακολουθούσε να υπολείπεται οποιασδήποτε "καλής εργαστηριακής πρακτικής", όταν συνυπολογίζονται όλα τα άλλα σφάλματα σχεδιασμού).

Ως έχει, η εξέταση του γονιδίου N δεν προτείνεται δυστυχώς ούτε στην ΠΟΥ-σύσταση (Σχήμα 1) ως υποχρεωτικό και κρίσιμο τρίτο επιβεβαιωτικό βήμα, ούτε τονίζεται στο έγγραφο Corman-Drosten ως σημαντική προαιρετική επιβεβαίωση "για μια ροή εργασίας ρουτίνας" (Πίνακας 2).

Κατά συνέπεια, σε όλες σχεδόν τις διαδικασίες εξέτασης παγκοσμίως, χρησιμοποιήθηκαν απλώς 2 αντιστοιχίες εκκνητών αντί και των τριών. Αυτή η παράλειψη καθιστά ολόκληρο το πρωτόκολλο δοκιμών άχρηστο όσον αφορά την παροχή ακριβών αποτελεσμάτων δοκιμών πραγματικής σημασίας σε μια συνεχιζόμενη πανδημία.

Εικόνα 1: Η εξέταση επιβεβαίωσης N-Gene δεν τονίζεται ως απαραίτητο τρίτο βήμα στο επίσημο πρωτόκολλο-συστάσεις του ΠΟΥ Drosten-Corman που ακολουθεί [8] ούτε απαιτείται ως κρίσιμο βήμα για μεγαλύτερη ακρίβεια των εξετάσεων στη δημοσίευση της Eurosurveillance.

Background

We used known SARS- and SARS-related coronaviruses (bat viruses from our own studies as well as literature sources) to generate a non-redundant alignment (excerpts shown in Annex). We designed candidate diagnostic RT-PCR assays before release of the first sequence of 2019-nCoV. Upon sequence release, the following assays were selected based on their matching to 2019-nCoV as per inspection of the sequence alignment and initial evaluation (Figures 1 and 2).

All assays can use SARS-CoV genomic RNA as positive control. Synthetic control RNA for 2019-nCoV E gene assay is available via EVAg. Synthetic control for 2019-nCoV RdRp is expected to be available via EVAg from Jan 21st onward.

First line screening assay: E gene assay
Confirmatory assay: RdRp gene assay

1γ) Εσφαλμένη περιεκτικότητα σε GC (εξετάζεται στο 2γ, μαζί με τη θερμοκρασία ανόπτησης (T_m)).

1δ) Ανίχνευση ιικών γονιδίων.

Η RT-PCR δεν συνιστάται για την πρωτογενή διάγνωση της λοίμωξης. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η δοκιμή RT-PCR που χρησιμοποιείται στην κλινική ρουτίνα για την ανίχνευση του COVID-19 δεν ενδείκνυται για τη διάγνωση του COVID-19 σε κανονιστική βάση.

"Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να αναγνωρίζουν την αυξημένη ακρίβεια και ταχύτητα των μοριακών διαγνωστικών τεχνικών για τη διάγνωση λοιμώξεων, αλλά και να κατανοούν τους περιορισμούς τους. Τα εργαστηριακά αποτελέσματα θα πρέπει πάντα να ερμηνεύονται στο πλαίσιο της κλινικής εικόνας του ασθενούς, ενώ για αξιόπιστα αποτελέσματα των εξετάσεων απαιτούνται η κατάλληλη θέση, η ποιότητα και ο χρόνος συλλογής των δειγμάτων". [9]

Ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει τον ιατρό στη διαφορική διάγνωση όταν πρέπει να διακρίνει μεταξύ διαφορετικών λοιμώξεων του πνεύμονα (η γρίπη, το Covid-19 και το SARS έχουν πολύ παρόμοια συμπτώματα). Για την επιβεβαιωμένη διάγνωση ενός συγκεκριμένου ιού, πρέπει να εφαρμοστούν τουλάχιστον 3 ειδικά ζεύγη εκκινητών για την ανίχνευση 3 ειδικών για τον ιό γονιδίων. Κατά προτίμηση, αυτά τα γονίδια-στόχοι πρέπει να βρίσκονται με τη μεγαλύτερη δυνατή απόσταση στο ιικό γονιδίωμα (συμπεριλαμβανομένων των αντίθετων άκρων).

Παρόλο που το έγγραφο Corman-Drosten περιγράφει 3 εκκινητές, οι εκκινητές αυτοί καλύπτουν μόνο το ήμισυ περίπου του γονιδιώματος του ιού. Αυτός είναι άλλος ένας παράγοντας που μειώνει την ειδικότητα για την ανίχνευση άθικτου RNA του ιού COVID-19 και αυξάνει το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της εξέτασης.

Επομένως, ακόμη και αν λάβουμε τρία θετικά σήματα (δηλαδή τα τρία ζεύγη εκκινητών δίνουν 3 διαφορετικά προϊόντα ενίσχυσης) σε ένα δείγμα, αυτό δεν αποδεικνύει την παρουσία ιού. Ένας καλύτερος σχεδιασμός εκκινητών θα είχε τερματικούς εκκινητές και στα δύο άκρα του ιικού γονιδιώματος. Αυτό συμβαίνει επειδή θα καλυπτόταν ολόκληρο το ιικό γονιδίωμα και τρία θετικά σήματα μπορούν να διακρίνουν καλύτερα μεταξύ ενός πλήρους (και συνεπώς δυναμικά μολυσματικού) ιού και κατακερματισμένων ιικών γονιδιωμάτων (χωρίς μολυσματική ισχύ). Για να εξαχθεί οτιδήποτε σημαντικό σχετικά με τη μολυσματικότητα του ιού, θα έπρεπε να συμπεριληφθεί ως στόχος το γονίδιο Orf1, το οποίο κωδικοποιεί το βασικό ένζυμο της αντιγραφής των ιών SARS-CoV (Εικόνα 2). Η τοποθέτηση των στόχων στην περιοχή του ιικού γονιδιώματος που μεταγράφεται πιο έντονα και μεταβλητά αποτελεί άλλη μια αδυναμία του πρωτοκόλλου.

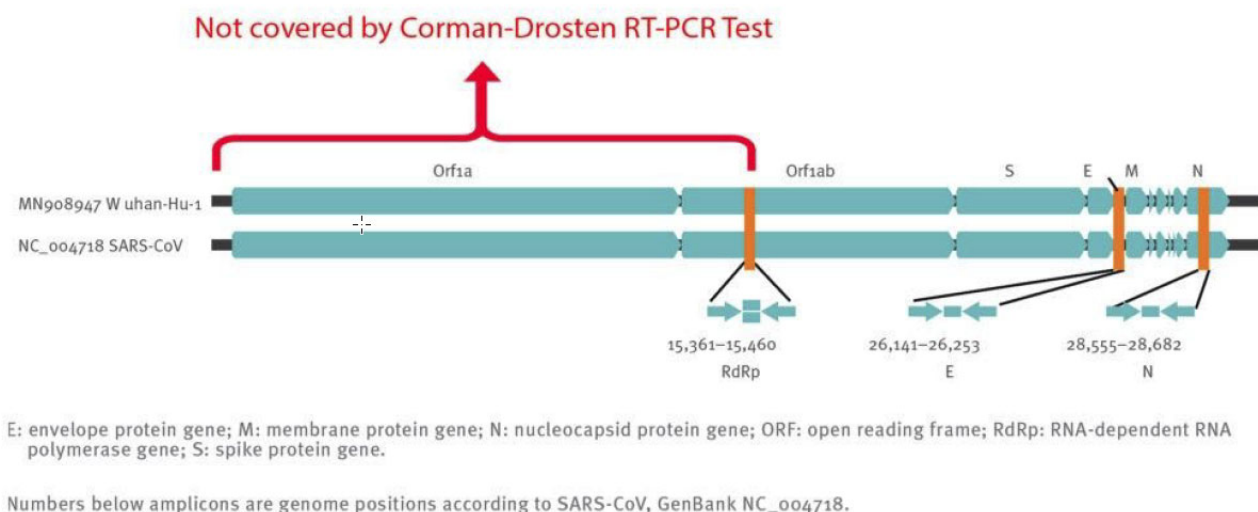
Οι Kim et al. καταδεικνύουν μια εξαιρετικά μεταβλητή 3' έκφραση του υπογονιδιωματικού RNA στον Sars-CoV-2 [23]. Αυτά τα RNA παρακολουθούνται ενεργά ως υπογραφές για ασυμπτωματικούς και μη μολυσματικούς ασθενείς [10]. Είναι εξαιρετικά αμφισβητήσιμο να ελεγχθεί ένας πληθυσμός ασυμπτωματικών ατόμων με qPCR εκκινητές που έχουν 6 ζεύγη βάσεων εκκινητή-διμερές στο 3' πρωτεύον άκρο ενός εκκινητή (Εικόνα 3).

Προφανώς ο ΠΟΥ συνιστά αυτούς τους εκκινητές. Ελέγξαμε όλα τα παράγωγα wobble από την εργασία Corman-Drosten με το διαδικτυακό εργαλείο primer dimer της ThermoFisher [11]. Ο εκκινητής RdRp forward έχει ομολογία 6bp 3prime με τον εκκινητή Sarbeco E Reverse. Σε υψηλές συγκεντρώσεις εκκινητών αυτό είναι αρκετό για να δημιουργήσει ανακρίβειες.

Σημειώτεον: Υπάρχει τέλεια ταύτιση ενός από τους εκκινητές N με ένα κλινικό παθογόνο (Pantoea), που απαντάται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ο αντίστροφος εκκινητής χτυπά επίσης την Pantoea, αλλά όχι στην ίδια περιοχή (Εικόνα 3).

Πρόκειται για σοβαρά σφάλματα σχεδιασμού, δεδομένου ότι η δοκιμή δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ ολόκληρου του ιού και ιικών θραυσμάτων. Το τεστ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό για τους ιούς SARS.

Εικόνα 2: Σχετικές θέσεις των στόχων των αμπλικόνων στο γονιδίωμα του κοροναϊού SARS και του νέου κοροναϊού του 2019. ORF: ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης- RdRp: RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση. Οι αριθμοί κάτω από το αμπλικόνιο είναι οι θέσεις του γονιδιώματος σύμφωνα με τον SARS-CoV, NC_004718 [1],



Εικόνα 3: Μια δοκιμή με το εργαλείο ThermoFischer's primer dimer web tool αποκαλύπτει ότι ο μπροστινός εκκινητής RdRp έχει ομολογία 6bp 3'prime με τον εκκινητή Sarbeco E Reverse (αριστερό πλαίσιο). Μια άλλη δοκιμή αποκαλύπτει ότι υπάρχει απόλυτη ταύτιση για έναν από τους N-πρωταγωνιστές με ένα κλινικό παθογόνο (Pantoea) που απαντάται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (δεξιό πλαίσιο).

Cross Primer Dimers:

Corman_RdRp_SARs_F1 with Corman_E_Sarbeco_R
Corman_RdRp_SARs_F1
5-gtgaaatggtcatgtgtggcgg->
|||||
<-acacacgcgatgacgacgttata-5

Corman_RdRp_SARs_F2 with Corman_E_Sarbeco_R
Corman_RdRp_SARs_F2
5-gtgagatggtcatgtgtggcgg->
|||||
<-acacacgcgatgacgacgttata-5

> Corman_N_Sarbeco_F
CACATTGGCACCCGCAATC

Pantoea agglomerans strain ASB05 chromosome, complete genome
Sequence ID: [CP046722.1](#) Length: 4022781 Number of Matches: 2

Range 1: 2326019 to 2326037 [GenBank](#) [Graphics](#) ▼ Next Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
38.2 bits(19)	2.2	19/19(100%)	0/19(0%)	Plus/Plus

```

Query 1      CACATTGGCACCCGCAATC 19
           |||
Sbjct 2326019 CACATTGGCACCCGCAATC 2326037
    
```

2. Θερμοκρασία αντίδρασης.

2α) Θερμοκρασία τήξης του DNA (>92°).

Αντιμετωπίζεται επαρκώς στην εργασία των Corman-Drosten.

2β) Θερμοκρασία ενίσχυσης του DNA.

Αντιμετωπίζεται επαρκώς στην εργασία Corman-Drosten.

2γ) Λανθασμένες περιεκτικότητες GC και Tm.

Η θερμοκρασία ανόπτησης καθορίζει σε ποια θερμοκρασία ο εκκινητής προσκολλάται/αποκολλάται από την αλληλουχία-στόχο. Για μια αποτελεσματική και ειδική ενίσχυση, η περιεκτικότητα GC των εκκινητών πρέπει να πληροί ένα ελάχιστο 40% και ένα μέγιστο 60% ενίσχυσης. Όπως αναφέρεται στον πίνακα 3, τρεις από τους εκκινητές που περιγράφονται στην εργασία Corman-Drosten δεν βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους για την περιεκτικότητα σε GC. Δύο εκκινητές (RdRp_SARs_F και RdRp_SARs_R) έχουν ασυνήθιστες και πολύ

χαμηλές τιμές GC 28%-31% για όλες τις πιθανές παραλλαγές των βάσεων wobble, ενώ ο εκκινητής E_Sarbeco_F έχει τιμή GC 34,6% (πίνακας 3 και δεύτερος πίνακας του πίνακα 3).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η περιεκτικότητα σε GC καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη σύνδεση με τον συγκεκριμένο στόχο του λόγω των τριών δεσμών υδρογόνου στη σύζευξη βάσεων. Συνεπώς, όσο χαμηλότερη είναι η περιεκτικότητα GC του εκκινητή, τόσο χαμηλότερη είναι η ικανότητα πρόσδεσής του στη συγκεκριμένη αλληλουχία του γονιδίου-στόχου του (δηλαδή του γονιδίου που πρόκειται να ανιχνευθεί). Αυτό σημαίνει ότι για να αναγνωριστεί μια αλληλουχία-στόχος πρέπει να επιλέξουμε μια θερμοκρασία που να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στην πραγματική θερμοκρασία ανόπτωσης (βέλτιστη πρακτική τιμή) για να μην αποκολληθεί ξανά ο εκκινητής, ενώ ταυτόχρονα να επιλέξουμε ειδικά την αλληλουχία-στόχο.

Εάν η τιμή Tm είναι πολύ χαμηλή, όπως παρατηρείται για όλες τις παραλλαγές wobbly των αντίστροφων εκκινητών RdRp, οι εκκινητές μπορούν να συνδεθούν μη ειδικά σε διάφορους στόχους, μειώνοντας την ειδικότητα και αυξάνοντας τα πιθανά ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η θερμοκρασία ανόπτωσης (Tm) αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τον προσδιορισμό της ειδικότητας/ακρίβειας της διαδικασίας qPCR και είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της ακρίβειας των πρωτοκόλλων qPCR. Σύσταση βέλτιστης πρακτικής: Και οι δύο εκκινητές (εμπρόσθιος και αντίστροφος) πρέπει να έχουν σχεδόν παρόμοια τιμή, κατά προτίμηση την ίδια τιμή.

Χρησιμοποιήσαμε το ελεύθερα διαθέσιμο λογισμικό σχεδιασμού εκκινητών Primer-BLAST [12, 25] για να αξιολογήσουμε τις τιμές βέλτιστης πρακτικής για όλους τους εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία των Corman-Drosten (πίνακας 3). Προσπαθήσαμε να βρούμε μια τιμή Tm της τάξης των 60° C, ενώ ομοίως επιδιώξαμε την υψηλότερη δυνατή

GC% για όλους τους εκκινητές. Μια μέγιστη διαφορά Tm 2° C εντός των ζευγών εκκινητών θεωρήθηκε αποδεκτή. Δοκιμάζοντας τα ζεύγη εκκινητών που καθορίζονται στην εργασία Corman-Drosten, παρατηρήσαμε διαφορά 10° C όσον αφορά τη θερμοκρασία ανόπτωσης Tm για το ζεύγος εκκινητών1 (RdRp_SARsR_F και RdRp_SARsR_R). Αυτό είναι ένα πολύ σοβαρό σφάλμα και καθιστά το πρωτόκολλο άχρηστο ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο.

Πρόσθετες δοκιμές έδειξαν ότι μόνο το ζεύγος εκκινητών που έχει σχεδιαστεί για την ενίσχυση του γονιδίου N (N_Sarbeco_F και N_Sarbeco_R) έφθασε το κατάλληλο πρότυπο για να λειτουργήσει σε διαγνωστικό τεστ, δεδομένου ότι έχει επαρκή περιεκτικότητα σε GC και η διαφορά Tm μεταξύ των εκκινητών (N_Sarbeco_F και N_Sarbeco_R) είναι 1,85° C (κάτω από το κρίσιμο μέγιστο της διαφοράς των 2° C). Είναι σημαντικό ότι πρόκειται για το γονίδιο το οποίο δεν εξετάστηκε στα δείγματα του ιού (Πίνακας 2) ούτε τονίστηκε ως επιβεβαιωτικό τεστ. Εκτός από τις εξαιρετικά μεταβλητές θερμοκρασίες τήξης και τις εκφυλισμένες αλληλουχίες σε αυτούς τους εκκινητές, υπάρχει ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ειδικότητα της διαδικασίας: τα dNTPs (0,4uM) είναι 2x υψηλότερα από τα συνιστώμενα για μια εξαιρετικά ειδική ενίσχυση. Στην αντίδραση προστίθεται επίσης επιπλέον θειικό μαγνήσιο. Αυτή η διαδικασία σε συνδυασμό με χαμηλή θερμοκρασία ανόπτωσης μπορεί να δημιουργήσει μη ειδικές ενισχύσεις. Όταν απαιτείται πρόσθετο μαγνήσιο για qPCR, θα πρέπει να εξετάζεται περαιτέρω η ειδικότητα της ανάλυσης.

Τα σφάλματα σχεδιασμού που περιγράφονται εδώ είναι τόσο σοβαρά ώστε είναι εξαιρετικά απίθανο να προκύψει ειδική ενίσχυση του γενετικού υλικού του SARS-CoV-2 χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο της εργασίας Corman-Drosten.

Πίνακας 3: Περιεκτικότητα GC των εκκινητών και των ανιχνευτών (προσαρμοσμένη από την εργασία Corman-Drosten- οι παρεκκλίσεις από τη βελτιστοποιημένη περιεκτικότητα GC επισημαίνονται. Ο δεύτερος πίνακας παρουσιάζει έναν πίνακα-κατάλογο με όλες τις τιμές των βέλτιστων πρακτικών Primer-BLAST για όλους τους εκκινητές και τους ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία Corman-Drosten από την καθηγήτρια Dr. Ulrike Kämmerer και την ομάδα της.

Normal ranges for GC%: 40 - 60%; normal ranges for TM: 55-65°; Best-practise for qPCR in our case: 60° for both primers (reverse & forward)

Assay/use	Oligonucleotide	Sequence*	Concentration*
RdRp gene	RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGGCGG	Use 600 nM per reaction
	RdRp_SARSr-P2	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ	Specific for 2019-nCoV, will not detect SARS-CoV.
	RdRp_SARSr-P1	FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BBQ	Use 100 nM per reaction and mix with P1 Pan Sarbeco-Probe will detect 2019-nCoV, SARS-CoV and bat-SARS-related CoVs.
E gene	RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA	Use 100 nM per reaction and mix with P2
	E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTAATAGCGT	Use 800 nM per reaction
	E_Sarbeco_P1	FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGGCTTCG-BBQ	Use 400 nm per reaction
	E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	Use 200 nm per reaction
N gene	N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC	Use 400 nm per reaction
	N_Sarbeco_P	FAM-ACTTCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ	Use 200 nm per reaction
	N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Use 800 nm per reaction

* W is A/T; R is G/A; M is A/C; S is G/C. FAM: 6-carboxyfluorescein; BBQ: blackberry quencher.

* Optimised concentrations are given in nanomol per litre (nM) based on the final reaction mix, e.g. 1.5 µL of a 10 µM primer stock solution per 25 µL total reaction volume yields a final concentration of 600 nM as indicated in the table.

Primer pairs	Sequence (5'-3')	GC Template strand	TM Length	Search in MN908947 (first full genome from Wuhan, 12.01.2020)				Self 5' complementarity	Self 3' complementarity	Product length (bp)
				Start	Stop	Tm	GC%			
E_Sarbeco_F	ACAGGTACGTTAATAGTAATAGCGT	Plus	26	26269	26294	58.29	34.62	8.00	8.00	113
E_Sarbeco_R	ATATTGCAGCAGTACGCACACA	Minus	22	26381	26360	60.93	45.45	7.00	1.00	
N_Sarbeco_F	CACATTGGCACCCGCAATC	Plus	19	28706	28724	60.15	57.89	4.00	0.00	128
N_Sarbeco_R	GAGGAACGAGAAGAGGCTTG	Minus	20	28833	28814	58.00	55.00	3.00	1.00	
RdRp_SARSr-F	GTGARATGGTCATGTGGCGG		22			63.74	59.09	4.00		
RdRp_SARSr-R	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA		25			53.56	28.00	7.00		to be added in next version
If R= G and S= G	GTGAGATGGTCATGTGGCGG		22			63.74	59.09	4.00	1.00	
	CAGATGTTAAAGACACTATTAGCATA		26			55.22	30.77	7.00	5.00	not found in the Sequence
If R= G and S= C	GTGAGATGGTCATGTGGCGG		22			63.74	59.09	4.00	1.00	
	CAGATGTTAAACACACTATTAGCATA		26			55.68	30.77	7.00	2.00	
If R= A and S= G	GTGAAATGGTCATGTGGCGG		22			62.58	54.55	4.00	1.00	
	CAATGTTAAAGACACTATTAGCATA		26			54.23	26.92	7.00	5.00	
If R= A and S= C	GTGAAATGGTCATGTGGCGG		22			62.58	54.55	4.00	1.00	
	CAATGTTAAAGACACTATTAGCATA		26			54.69	26.92	7.00	2.00	
Probes:										
RdRp-SARSr-P2	CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC		25			64.89	56.00	6.00	5.00	
RdRp-SARSr-P1	CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC									
E-Sarbeco-P1	ACACTAGCCATCCTTACTGGCTTCG		26			66.78	53.85	4.00	2.00	
N-Sarbeco-P	ACTTCTCAAGGAACAACATTGCCA		25			63.15	44.00	8.00	3.00	

3. Ο αριθμός των κύκλων ενίσχυσης.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν αναφέρεται πουθενά στην εργασία Corman-Drosten ότι ένα τεστ είναι θετικό ή αρνητικό, ή, πράγματι, τι ορίζει ένα θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα. Αυτού του είδους οι ιολογικές διαγνωστικές εξετάσεις πρέπει να βασίζονται σε SOP, συμπεριλαμβανομένου ενός επικυρωμένου και σταθερού αριθμού κύκλων PCR (τιμή Ct) μετά τον οποίο ένα δείγμα θεωρείται θετικό ή αρνητικό. Η μέγιστη λογικά αξιόπιστη τιμή Ct είναι 30 κύκλοι. Πάνω από μια τιμή Ct 35 κύκλων, πρέπει να αναμένεται ταχέως αυξανόμενος αριθμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Τα δεδομένα PCR που αξιολογούνται ως θετικά μετά από τιμή Ct 35 κύκλων είναι εντελώς αναξιόπιστα.

Παραπομπή στους Jaafar et al. 2020 [3]:

"Σε Ct = 35, την τιμή που χρησιμοποιήσαμε για να αναφέρουμε ένα θετικό αποτέλεσμα για PCR, <3% των καλλιιεργειών είναι θετικές".

Με άλλα λόγια, δεν υπήρξε επιτυχής απομόνωση του ιού SARS-CoV-2 σε αυτές τις υψηλές τιμές Ct. Επιπλέον, επιστημονικές μελέτες δείχνουν ότι μόνο μη μολυσματικοί (νεκροί) ιοί ανιχνεύονται με τιμές Ct 35 [22].

Μεταξύ 30 και 35 υπάρχει μια γκριζα ζώνη, όπου δεν μπορεί να διαπιστωθεί με βεβαιότητα θετική εξέταση. Η περιοχή αυτή πρέπει να αποκλειστεί. Φυσικά, θα μπορούσε κανείς να εκτελέσει 45 κύκλους PCR, όπως συνιστάται

στο πρωτόκολλο Corman-Drosten του ΠΟΥ (Εικόνα 4), αλλά τότε θα πρέπει επίσης να ορίσει μια λογική τιμή Ct (η οποία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 30). Όμως ένα αναλυτικό αποτέλεσμα με τιμή Ct 45 είναι επιστημονικά και διαγνωστικά απολύτως ανούσιο (μια λογική τιμή Ct δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30). Όλα αυτά πρέπει να κοινοποιούνται με μεγάλη σαφήνεια. Αποτελεί σημαντικό λάθος το γεγονός ότι η εργασία των Corman-Drosten δεν αναφέρει τη μέγιστη τιμή Ct στην οποία ένα δείγμα μπορεί να θεωρηθεί αναμφισβήτητα ως θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Αυτό το σημαντικό όριο ορίου κύκλου δεν προσδιορίζεται επίσης σε καμία από τις μέχρι σήμερα υποβληθείσες παρατηρήσεις.

Σχήμα 4: Σύσταση για το RT-PCR Kit στο επίσημο πρωτόκολλο Corman-Drosten του ΠΟΥ [8]. Βρίσκεται μόνο μια τιμή "Cycler" (κύκλοι) χωρίς αντίστοιχη και επιστημονικά λογική τιμή Ct (Cutoff-value). Αυτή ή οποιαδήποτε άλλη τιμή κύκλων δεν βρίσκεται πουθενά στο πραγματικό έγγραφο Corman-Drosten.

3. Discrimatory assay

RdRp assay:

MasterMix:	Per reaction	
H ₂ O (RNase free)	1.1 µl	
2x Reaction mix*	12.5 µl	
MgSO ₄ (50mM)	0.4 µl	
BSA (1 mg/ml)**	1 µl	
Primer RdRP_SARSr-F2 (10 µM stock solution)	1.5 µl	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG
Primer RdRP_SARSr-R1 (10 µM stock solution)	2 µl	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA
Probe RdRP_SARSr-P2 (10 µM stock solution)	0.5 µl	FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ
SSIII/Taq EnzymeMix*	1 µl	
Total reaction mix	20 µl	
Template RNA, add	5 µl	
Total volume	25 µl	

* Thermo Fischer/Invitrogen: SuperScriptIII OneStep RT-PCR System with Platinum® Taq DNA Polymerase
 ** MgSO₄ (50 mM) [Sigma]. This component is not provided with the OneStep RT-PCR kit
 *** non-acetylated [Roche].

Cycler:

55°C 10'
 94°C 3'
 94°C 15"
 58°C 30" 45x

4. Βιομοριακές επικυρώσεις.

Για να διαπιστωθεί αν τα ενισχυμένα προϊόντα είναι πράγματι γονίδια SARS-CoV-2, είναι απαραίτητη η βιομοριακή επικύρωση των ενισχυμένων προϊόντων PCR. Για μια διαγνωστική δοκιμή, η επικύρωση αυτή είναι απολύτως απαραίτητη.

Η επικύρωση των προϊόντων PCR πρέπει να πραγματοποιείται είτε με την εκτέλεση του προϊόντος PCR σε πηκτική αгарόζης-EtBr 1% μαζί με δείκτη μεγέθους (χάρακα DNA ή σκάλα DNA), ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί το μέγεθος του προϊόντος. Το μέγεθος πρέπει να αντιστοιχεί στο υπολογισμένο μέγεθος του προϊόντος ενίσχυσης. Αλλά είναι ακόμη καλύτερο να γίνει αλληλουχία του προϊόντος ενίσχυσης. Η τελευταία θα δώσει 100% βεβαιότητα για την ταυτότητα του προϊόντος ενίσχυσης. Χωρίς μοριακή επικύρωση δεν μπορεί κανείς να είναι σίγουρος για την ταυτότητα των ενισχυμένων προϊόντων PCR. Λαμβάνοντας υπόψη τα σοβαρά σφάλματα σχεδιασμού που περιγράφηκαν προηγουμένως, τα ενισχυμένα προϊόντα PCR μπορεί να είναι οτιδήποτε.

Επίσης, δεν αναφέρεται στην εργασία των Corman-Drosten η περίπτωση των μικρών θραυσμάτων της qPCR (περίπου 100bp): Θα μπορούσε να είναι είτε πηκτική αгарόζης 1,5% είτε ακόμη και πηκτική ακρυλαμιδίου.

Το γεγονός ότι τα προϊόντα αυτά της PCR δεν έχουν επικυρωθεί σε μοριακό επίπεδο είναι ένα ακόμη εντυπωσιακό σφάλμα του πρωτοκόλλου, καθιστώντας κάθε εξέταση που βασίζεται σε αυτό άχρηστη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.

5. Θετικοί και αρνητικοί έλεγχοι για την επιβεβαίωση/απόρριψη της ειδικής ανίχνευσης του ιού.

Η ανεπιβεβαίωτη υπόθεση που περιγράφεται στην εργασία των Corman-Drosten είναι ότι ο ιός SARS-CoV-2 είναι ο μοναδικός ιός από την ομάδα των β-κοροναϊών που μοιάζει με τον SARS και προκαλεί σήμερα λοιμώξεις στον άνθρωπο. Οι αλληλουχίες στις οποίες βασίζεται η μέθοδος PCR τους είναι *in silico* αλληλουχίες, οι οποίες παρασχέθηκαν από ένα εργαστήριο στην Κίνα [23], επειδή κατά τη στιγμή της ανάπτυξης της δοκιμασίας PCR δεν υπήρχε στη διάθεση των συγγραφέων υλικό ελέγχου μολυσματικού ("ζωντανού") ή αδρανοποιημένου SARS-CoV-2. Ως εκ τούτου, το τεστ PCR σχεδιάστηκε χρησιμοποιώντας την αλληλουχία του γνωστού SARS-CoV ως υλικό ελέγχου για το συστατικό Sarbeco (Dr. Meijer, συν-συγγραφέας του εγγράφου Corman-Drosten σε ανταλλαγή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου με τον Dr. Peter Borger) [2].

Όλα τα άτομα που βρέθηκαν θετικά με τη δοκιμασία RT-PCR, όπως περιγράφεται στην εργασία Corman-Drosten, θεωρείται ότι είναι θετικά για λοιμώξεις από SARS-CoV-2. Υπάρχουν τρία σοβαρά σφάλματα στην παραδοχή τους. Πρώτον, μια θετική εξέταση για τα μόρια RNA που περιγράφονται στην

Corman-Drosten δεν μπορεί να εξομοιωθεί με "μόλυνση από ιό". Μια θετική δοκιμή RT-PCR υποδεικνύει απλώς την παρουσία μορίων RNA του ιού. Όπως καταδεικνύεται στο σημείο 1δ (ανωτέρω), η δοκιμή Corman-Drosten δεν σχεδιάστηκε για να ανιχνεύει τον ιό πλήρους μήκους, αλλά μόνο ένα τμήμα του ιού. Καταλήξαμε ήδη στο συμπέρασμα ότι αυτό χαρακτηρίζει τη δοκιμή ως ακατάλληλη ως διαγνωστική δοκιμή για λοιμώξεις από τον ιό SARS.

Δεύτερον και σημαντικότερο, η λειτουργικότητα της δημοσιευμένης δοκιμής RT-PCR δεν αποδείχθηκε με τη χρήση θετικού ελέγχου (απομονωμένο RNA SARS-CoV-2), το οποίο αποτελεί βασικό επιστημονικό χρυσό πρότυπο.

Τρίτον, το έγγραφο των Corman-Drosten αναφέρει:

"Για να δείξουμε ότι οι δοκιμασίες μπορούν να ανιχνεύσουν άλλους ιούς που σχετίζονται με SARS και σχετίζονται με νυχτερίδες, χρησιμοποιήσαμε το E γονιδίου για να εξετάσουμε έξι δείγματα κοπράνων νυχτερίδας που είναι διαθέσιμα από τους Drexler et al. [...] και Muth et al. [...]. Αυτά τα θετικά στον ιό δείγματα προέρχονταν από ευρωπαϊκές ρινοφόρες νυχτερίδες. Η ανίχνευση αυτών των φυλογενετικών ακραίων σημείων εντός της κλάσης CoV που σχετίζεται με τον SARS υποδηλώνει ότι όλοι οι ασιατικοί ιοί είναι πιθανό να ανιχνευθούν. Αυτό θα εξασφάλιζε, θεωρητικά, ευρεία ευαισθησία ακόμη και στην περίπτωση πολλαπλών ανεξάρτητων αποκλήσεων παραλλαγών των ιών από μια δεξαμενή ζώων".

Η δήλωση αυτή καταδεικνύει ότι το γονίδιο E που χρησιμοποιείται στη δοκιμή RT-PCR, όπως περιγράφεται στην εργασία των Corman-Drosten, δεν είναι ειδικό για τον SARS-CoV-2.

Οι εκκινήτες του γονιδίου E ανιχνεύουν επίσης ένα ευρύ φάσμα άλλων ιών SARS.

Το γονιδίωμα του κοροναϊού είναι το μεγαλύτερο όλων των ιών RNA που μολύνουν τον άνθρωπο και όλοι έχουν πολύ παρόμοια μοριακή δομή. Παρόλα αυτά, οι SARS-CoV1 και SARS-CoV-2 έχουν δύο πολύ συγκεκριμένα γενετικά αποτυπώματα, τα οποία τους διαφοροποιούν από τους άλλους κορονοϊούς. Πρώτον, μια μοναδική αλληλουχία δακτυλικών αποτυπωμάτων (KTFPPTPKDKKKKKK) υπάρχει στην N-πρωτεΐνη των SARS-CoV και SARS-CoV-2 [13,14,15]. Δεύτερον, τόσο ο SARS-CoV1 όσο και ο SARS-CoV2 δεν περιέχουν την πρωτεΐνη HE, ενώ όλοι οι άλλοι κορονοϊοί διαθέτουν αυτό το γονίδιο [13, 14]. Έτσι, προκειμένου να ανιχνευθεί ειδικά ένα προϊόν PCR των SARS-CoV1 και SARS-CoV-2 θα έπρεπε να είχε επιλεγεί ως στόχος ενίσχυσης η παραπάνω περιοχή στο γονίδιο N. Μια αξιόπιστη διαγνωστική δοκιμασία θα πρέπει να επικεντρώνεται σε αυτή τη συγκεκριμένη περιοχή του γονιδίου N ως επιβεβαιωτική δοκιμασία. Η PCR για αυτό το γονίδιο N δεν επικυρώθηκε

περαιτέρω ούτε συνιστάται ως γονίδιο εξέτασης από την εργασία Drosten-Corman, επειδή δεν ήταν "τόσο ευαίσθητη" με τον αρχικό ανιχνευτή SARS-CoV [1].

Επιπλέον, η απουσία του γονιδίου HE τόσο στον SARS-CoV1 όσο και στον SARS-CoV-2 καθιστά το γονίδιο αυτό τον ιδανικό αρνητικό έλεγχο για τον αποκλεισμό άλλων κορονοϊών. Το έγγραφο Corman-Drosten δεν περιέχει αυτόν τον αρνητικό έλεγχο, ούτε άλλους αρνητικούς ελέγχους. Συνεπώς, η δοκιμή PCR στην εργασία Corman-Drosten δεν περιέχει ούτε μοναδικό θετικό έλεγχο ούτε αρνητικό έλεγχο για τον αποκλεισμό της παρουσίας άλλων κορονοϊών. Αυτό είναι άλλο ένα σημαντικό σχεδιαστικό ελάττωμα που χαρακτηρίζει τη δοκιμασία ως ακατάλληλη για διάγνωση.

6. Δεν υπάρχει διαθέσιμη τυποποιημένη επιχειρησιακή διαδικασία (SOP).

Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη τυποποιημένη επιχειρησιακή διαδικασία (SOP), η οποία να καθορίζει με σαφήνεια τις παραπάνω παραμέτρους, ώστε όλα τα εργαστήρια να είναι σε θέση να δημιουργήσουν τις ίδιες πανομοιότυπες συνθήκες δοκιμής. Η ύπαρξη μιας επικυρωμένης παγκόσμιας SOP είναι απαραίτητη, διότι διευκολύνει τη σύγκριση δεδομένων εντός και μεταξύ χωρών. Είναι πολύ σημαντικό να προσδιορίζονται όλες οι παράμετροι εκκινήτων με σαφήνεια. Σημειώνουμε ότι αυτό δεν έχει γίνει. Περαιτέρω, δεν προσδιορίζεται η τιμή Ct που υποδεικνύει πότε ένα δείγμα πρέπει να θεωρείται θετικό ή αρνητικό. Επίσης, δεν διευκρινίζεται πότε ένα δείγμα θεωρείται μολυσμένο με ιούς SARS-CoV. Όπως φαίνεται παραπάνω, η δοκιμή δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ του ιού και των θραυσμάτων του ιού, επομένως η τιμή Ct που υποδεικνύει τη θετικότητα είναι ζωτικής σημασίας. Αυτή η τιμή Ct θα έπρεπε να είχε καθοριστεί στην τυποποιημένη επιχειρησιακή διαδικασία (SOP) και να τεθεί σε απευθείας σύνδεση, έτσι ώστε όλα τα εργαστήρια που εκτελούν αυτή τη δοκιμή να έχουν ακριβώς τις ίδιες οριακές συνθήκες. Το γεγονός ότι δεν υπάρχει μια τέτοια SOP δείχνει ότι η επιστήμη είναι ελαττωματική. Έτσι, τα εργαστήρια είναι ελεύθερα να διεξάγουν τη δοκιμή όπως κρίνουν σκόπιμο, με αποτέλεσμα να υπάρχει τεράστια διακύμανση. Τα εργαστήρια σε όλη την Ευρώπη έχουν μείνει με ένα πλήθος ερωτημάτων: ποιους εκκινήτες να παραγγείλουν; ποια νουκλεοτίδια να συμπληρώσουν τις απροσδιόριστες θέσεις; ποια τιμή Tm να επιλέξουν; Πόσους κύκλους PCR να εκτελέσουν; Σε ποια τιμή Ct το δείγμα είναι θετικό; Και πότε είναι αρνητικό; Και πόσα γονίδια πρέπει να εξεταστούν; Πρέπει να εξεταστούν όλα τα γονίδια ή μόνο το γονίδιο E και το γονίδιο RpRd, όπως φαίνεται στον πίνακα 2 της εργασίας Corman-Drosten; Πρέπει να εξεταστεί και το γονίδιο N; Και ποιος είναι ο αρνητικός τους έλεγχος; Ποιος είναι ο θετικός έλεγχος;

Το πρωτόκολλο όπως περιγράφεται είναι δυστυχώς πολύ ασαφές και λανθασμένο στο σχεδιασμό του που μπορεί κανείς να πάει σε δεκάδες διαφορετικές κατευθύνσεις. Δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια τυποποίηση ούτε SOP, οπότε δεν είναι σαφές πώς μπορεί να εφαρμοστεί αυτή η δοκιμή.

7. Συνέπειες των σφαλμάτων που περιγράφονται στο σημείο 1-5: ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η δοκιμή RT-PCR που περιγράφεται στην εργασία Corman-Drosten περιέχει τόσα πολλά σφάλματα μοριακού βιολογικού σχεδιασμού (βλ. 1-5), ώστε δεν είναι δυνατόν να ληφθούν αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα. Είναι αναπόφευκτο ότι η δοκιμή αυτή θα παράγει έναν τεράστιο αριθμό των λεγόμενων "ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων". Ο ορισμός των ψευδώς θετικών είναι ένα αρνητικό δείγμα, το οποίο αρχικά σημειώνει θετική βαθμολογία, αλλά το οποίο είναι αρνητικό μετά από επανέλεγχο με το ίδιο τεστ. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι λανθασμένα θετικά αποτελέσματα της εξέτασης, δηλαδή αρνητικά δείγματα που είναι θετικά. Και αυτό είναι πράγματι αυτό που διαπιστώνεται στην εργασία των Corman-Drosten. Στη σελίδα 6 του χειρόγραφου PDF οι συγγραφείς αποδεικνύουν, ότι ακόμη και υπό καλά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες, ένα σημαντικό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων παράγεται με αυτό το τεστ:

"Σε τέσσερις μεμονωμένες αντιδράσεις της δοκιμής, παρατηρήθηκε ασθενής αρχική αντιδραστικότητα, ωστόσο ήταν αρνητικές κατά τον επανέλεγχο με την ίδια δοκιμασία. Τα σήματα αυτά δεν σχετίζονταν με κάποιον

συγκεκριμένο ιό, και για κάθε ιό με τον οποίο εμφανίστηκε αρχική θετική αντιδραστικότητα, υπήρχαν άλλα δείγματα που περιείχαν τον ίδιο ιό σε υψηλότερη συγκέντρωση αλλά δεν είχαν θετική δοκιμασία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της εκτεταμένης τεχνικής εξειδίκευσης που περιγράφεται ανωτέρω, συνήχθη το συμπέρασμα ότι αυτή η αρχική αντιδραστικότητα δεν οφειλόταν σε χημική αστάθεια των ανιχνευτών PCR πραγματικού χρόνου και πιθανότατα σε προβλήματα χειρισμού που προκλήθηκαν από την ταχεία εισαγωγή νέων διαγνωστικών δοκιμών και ελέγχων κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης αξιολόγησης". [1]

Η πρώτη πρόταση αυτού του αποσπάσματος αποτελεί σαφή απόδειξη ότι η δοκιμή PCR που περιγράφεται στην εργασία των Corman-Drosten παράγει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ακόμη και υπό τις καλά ελεγχόμενες συνθήκες του υπερσύγχρονου εργαστηρίου Charité, 4 από τις 310 πρωτογενείς δοκιμές είναι ψευδώς θετικές ανά

ορισμό. Τέσσερα αρνητικά δείγματα βρέθηκαν αρχικά θετικά και στη συνέχεια ήταν αρνητικά κατά τον επανέλεγχο. Αυτό είναι το κλασικό παράδειγμα ψευδώς θετικού αποτελέσματος. Σε αυτή την περίπτωση οι συγγραφείς δεν τα χαρακτηρίζουν ως ψευδώς θετικά, πράγμα που είναι διανοητικά ανέντιμο.

Μια άλλη αποκαλυπτική παρατήρηση στο παραπάνω απόσπασμα είναι ότι οι συγγραφείς εξηγούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ως "προβλήματα χειρισμού που προκαλούνται από την ταχεία εισαγωγή νέων διαγνωστικών δοκιμών". Φανταστείτε τα εργαστήρια που πρέπει να εισαγάγουν τη δοκιμασία χωρίς όλες τις απαραίτητες πληροφορίες που συνήθως περιγράφονται σε ένα SOP.

8. Η εργασία των Corman-Drosten δεν έχει αξιολογηθεί από ομοτίμους.

Πριν από την επίσημη δημοσίευση σε ένα επιστημονικό περιοδικό, τα επιστημονικά και ιατρικά άρθρα πιστοποιούνται παραδοσιακά με "αξιολόγηση από ομοτίμους". Κατά τη διαδικασία αυτή, οι συντάκτες του περιοδικού λαμβάνουν συμβουλές από διάφορους εμπειρογνώμονες ("κριτές"), οι οποίοι έχουν αξιολογήσει το έγγραφο και ενδέχεται να εντοπίσουν αδυναμίες στις υποθέσεις, τις μεθόδους και τα συμπεράσματά του. Συνήθως ένα περιοδικό δημοσιεύει ένα άρθρο μόνο όταν οι συντάκτες είναι ικανοποιημένοι ότι οι συγγραφείς έχουν αντιμετωπίσει τις ανησυχίες των κριτών και ότι τα δεδομένα που παρουσιάζονται υποστηρίζουν τα συμπεράσματα που εξάγονται στην εργασία". Η διαδικασία αυτή περιγράφεται επίσης για την Eurosurveillance [16].

Η εργασία των Corman-Drosten υποβλήθηκε στο Eurosurveillance στις 21 Ιανουαρίου 2020 και έγινε δεκτή για δημοσίευση στις 22 Ιανουαρίου 2020. Στις 23 Ιανουαρίου 2020 το έγγραφο τέθηκε στο διαδίκτυο. Στις 13 Ιανουαρίου 2020 δημοσιεύθηκε η έκδοση 1-0 του πρωτοκόλλου στον επίσημο δικτυακό τόπο του ΠΟΥ [17], η οποία επικαιροποιήθηκε στις 17 Ιανουαρίου 2020 ως έκδοση εγγράφου 2-1 [18], ακόμη και πριν από τη δημοσίευση του εγγράφου Corman-Drosten στις 23 Ιανουαρίου στο Eurosurveillance.

Κανονικά, η αξιολόγηση από ομοτίμους είναι μια χρονοβόρα διαδικασία, καθώς τουλάχιστον δύο ειδικοί του τομέα πρέπει να διαβάσουν κριτικά και να σχολιάσουν το υποβληθέν έγγραφο. Κατά τη γνώμη μας, το έγγραφο αυτό δεν υποβλήθηκε σε αξιολόγηση από ομοτίμους. Εικοσιτέσσερις ώρες απλά δεν είναι αρκετές για να πραγματοποιηθεί μια ενδελεχής αξιολόγηση από ομοτίμους. Το συμπέρασμά μας υποστηρίζεται από το γεγονός ότι διαπιστώθηκε από εμάς ένας τεράστιος αριθμός πολύ σοβαρών σχεδιαστικών ατελειών, οι οποίες καθιστούν το τεστ PCR εντελώς ακατάλληλο ως διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2. Οποιοσδήποτε μοριακός βιολόγος που είναι εξοικειωμένος με το σχεδιασμό της RT-PCR θα είχε εύκολα παρατηρήσει τα σοβαρά σφάλματα που υπήρχαν στην εργασία των Corman-Drosten πριν από την πραγματική διαδικασία αναθεώρησης. Ζητήσαμε από την Eurosurveillance στις 26 Οκτωβρίου 2020 να μας στείλει αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησης από ομοτίμους. Μέχρι σήμερα δεν έχουμε λάβει την έκθεση αυτή και σε επιστολή με ημερομηνία 18 Νοεμβρίου 2020, το ECDC ως φορέας υποδοχής της Eurosurveillance αρνήθηκε να παράσχει πρόσβαση χωρίς να παράσχει ουσιαστικούς επιστημονικούς λόγους για την απόφασή του. Αντιθέτως, γράφουν ότι "η δημοσιοποίηση θα υπονόμει τον σκοπό των επιστημονικών ερευνών". [24].

9. Συγγραφείς ως συντάκτες.

Ένα τελευταίο σημείο είναι αυτό που προκαλεί μείζονα ανησυχία. Αποδεικνύεται ότι δύο συγγραφείς της εργασίας Corman-Drosten, ο Christian Drosten και η Chantal Reusken, είναι επίσης μέλη της συντακτικής επιτροπής του εν λόγω περιοδικού [19]. Ως εκ τούτου, υπάρχει σοβαρή σύγκρουση συμφερόντων, η οποία ενισχύει τις υποψίες ότι η εργασία δεν έχει ελεγχθεί από ομότιμους. Έχει την εντύπωση ότι η ταχεία δημοσίευση ήταν δυνατή απλώς και μόνο επειδή οι συγγραφείς ήταν επίσης μέλη της συντακτικής επιτροπής του Eurosurveillance. Η πρακτική αυτή κατηγοριοποιείται ως διακινδύνευση της επιστημονικής ακεραιότητας.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΕΝΤΟΠΙΣΤΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το έγγραφο των Corman-Drosten περιέχει τα ακόλουθα συγκεκριμένα σφάλματα:

1. Δεν υφίσταται κανένας συγκεκριμένος λόγος για τη χρήση αυτών των εξαιρετικά υψηλών συγκεντρώσεων εκκινητών σε αυτό το πρωτόκολλο. Οι περιγραφόμενες συγκεντρώσεις οδηγούν σε αυξημένες μη ειδικές δεσμεύσεις και ενισχύσεις προϊόντων PCR, καθιστώντας τη δοκιμή ακατάλληλη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
2. Έξι απροσδιόριστες θέσεις ταλάντωσης θα εισάγουν μια τεράστια μεταβλητότητα στις εργαστηριακές εφαρμογές αυτής της δοκιμής στον πραγματικό κόσμο- η συγκεκριμένη μη ειδική περιγραφή στην εργασία των Corman-Drosten δεν είναι κατάλληλη ως Πρότυπο Λειτουργικό Πρωτόκολλο, καθιστώντας τη δοκιμή ακατάλληλη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
3. Η δοκιμασία δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ ολόκληρου του ιού και ιικών θραυσμάτων. Ως εκ τούτου, η δοκιμασία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό για ακέραιους (μολυσματικούς) ιούς, καθιστώντας τη δοκιμασία ακατάλληλη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2 και την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την παρουσία λοίμωξης.
4. Μια διαφορά 10° C σε σχέση με τη θερμοκρασία ανόπτησης Tm για το ζεύγος εκκινητών¹ (RdRp_SARSr_F και RdRp_SARSr_R) καθιστά επίσης τη δοκιμασία ακατάλληλη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
5. Σοβαρό σφάλμα αποτελεί η παράλειψη της τιμής Ct στην οποία ένα δείγμα θεωρείται θετικό και αρνητικό. Αυτή η τιμή Ct δεν απαντάται επίσης στις υποβολές παρακολούθησης, γεγονός που καθιστά τη δοκιμή ακατάλληλη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
6. Τα προϊόντα PCR δεν έχουν επικυρωθεί σε μοριακό επίπεδο. Το γεγονός αυτό καθιστά το πρωτόκολλο άχρηστο ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
7. Το τεστ PCR δεν περιέχει ούτε μοναδικό θετικό έλεγχο για την αξιολόγηση της ειδικότητάς του για τον ιό SARS-CoV-2 ούτε αρνητικό έλεγχο για τον αποκλεισμό της παρουσίας άλλων κοροναϊών, γεγονός που καθιστά το τεστ ακατάλληλο ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
8. Ο σχεδιασμός της εξέτασης στην εργασία των Corman-Drosten είναι τόσο ασαφής και ελαττωματικός που μπορεί κανείς να κινηθεί προς δεκάδες διαφορετικές κατευθύνσεις- τίποτα δεν είναι τυποποιημένο και δεν υπάρχει SOP. Αυτό θέτει σε μεγάλο βαθμό υπό αμφισβήτηση την επιστημονική εγκυρότητα του τεστ και το καθιστά ακατάλληλο ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
9. Πιθανότατα, η εργασία των Corman-Drosten δεν αξιολογήθηκε από ομότιμους, γεγονός που καθιστά τη δοκιμασία ακατάλληλη ως ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2.
10. Διαπιστώνουμε σοβαρές συγκρούσεις συμφερόντων για τουλάχιστον τέσσερις συγγραφείς, εκτός από το γεγονός ότι δύο από τους συγγραφείς της εργασίας Corman-Drosten (Christian Drosten και Chantal Reusken) είναι μέλη της συντακτικής επιτροπής του Eurosurveillance. Μια σύγκρουση συμφερόντων προστέθηκε στις 29

Ιουλίου 2020 (ο Olfert Landt είναι διευθύνων σύμβουλος της TIB-Molbiol- ο Marco Kaiser είναι ανώτερος ερευνητής στην GenExpress και λειτουργεί ως επιστημονικός σύμβουλος της TIB-Molbiol), η οποία δεν είχε δηλωθεί στην αρχική έκδοση (και εξακολουθεί να λείπει από την έκδοση PubMed)- η TIB-Molbiol είναι η εταιρεία που ήταν "η πρώτη" που παρήγαγε kit PCR (Light Mix) με βάση το πρωτόκολλο που δημοσιεύθηκε στο χειρόγραφο Corman-Drosten, και σύμφωνα με τα δικά τους λόγια, τα διέθεσε αυτά

PCR-test kits πριν καν υποβληθεί η δημοσίευση [20]- επιπλέον, οι Victor Corman & Christian Drosten παρέλειψαν να αναφέρουν τη δεύτερη σχέση τους: το εμπορικό εργαστήριο δοκιμών "Labor Berlin". Και οι δύο είναι υπεύθυνοι για τη διάγνωση ιών εκεί [21] και η εταιρεία δραστηριοποιείται στον τομέα των δοκιμών PCR σε πραγματικό χρόνο.

Υπό το φως της επανεξέτασης του πρωτοκόλλου δοκιμής για την ταυτοποίηση του SARS-CoV-2 που περιγράφεται στην εργασία των Corman-Drosten εντοπίσαμε σχετικά σφάλματα και εγγενείς πλάνες που καθιστούν τη δοκιμή PCR SARS-CoV-2 άχρηστη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η απόφαση σχετικά με το ποια πρωτόκολλα δοκιμών θα δημοσιευθούν και θα διατεθούν ευρέως, βρίσκεται εξ ολοκλήρου στα χέρια της Eurosurveillance. Η απόφαση να αναγνωριστούν τα λάθη που διαφαίνονται στο έγγραφο Corman-Drosten έχει το πλεονέκτημα να ελαχιστοποιηθεί σημαντικά το ανθρώπινο κόστος και ο πόνος στο μέλλον.

Δεν είναι προς το συμφέρον της Eurosurveillance να ανακαλέσει το έγγραφο αυτό; Το συμπέρασμά μας είναι σαφές. Μπροστά σε όλες τις τεράστιες ατέλειες και τα σφάλματα σχεδιασμού του πρωτοκόλλου PCR που περιγράφονται εδώ, καταλήγουμε στο συμπέρασμα: Δεν υπάρχουν πολλές επιλογές στο πλαίσιο της επιστημονικής ακεραιότητας και ευθύνης.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

[1] Corman Victor M, Landt Olfert, Kaiser Marco, Molenkamp Richard, Meijer Adam, Chu Daniel KW, Bleicker Tobias, Brünink Sebastian, Schneider Julia, Schmidt Marie Luisa, Mulders Daphne GJC, Haagmans Bart L, van der Veer Bas, van den Brink Sharon, Wijsman Lisa, Goderski Gabriel, Romette Jean-Louis, Ellis Joanna, Zambon Maria, Peiris Malik, Goossens Herman, Reusken Chantal, Koopmans Marion PG, Drosten Christian. Ανίχνευση του νέου κοροναϊού του 2019 (2019-nCoV) με RT-PCR πραγματικού χρόνου. Euro Surveill. 2020;25(3):pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

[2] Επικοινωνία μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου μεταξύ των Dr. Peter Borger & Dr. Adam Meijer: Συμπληρωματικό υλικό

[3] Jafaar et al., Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction-Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1491/5912603>.

[4] BBC, 21 Ιανουαρίου 2020: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51185836>,

Αρχείο: <https://archive.is/0qRmZ>

[5] Google Analytics - COVID19-θάνατοι παγκοσμίως: <https://bit.ly/3fndemJ>

Αρχείο: <https://archive.is/PpqEE>

[6] Εργαστηριακές δοκιμές για το Τεχνικό Κέντρο Αντιμετώπισης Εκτάκτων Αναγκών COVID-19, NIVD στο πλαίσιο υπό Κίνα CDC 15 Μαρτίου 2020: <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202003/P020200323390321297894.pdf>

[7] Εγχειρίδιο PCR πραγματικού χρόνου Life Technologies:

<https://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/global/Forms/PDF/real-time-pcr-handbook.pdf>

Nolan T, Huggett J, Sanchez E. Οδηγός ορθής πρακτικής για την εφαρμογή της ποσοτικής PCR (qPCR) Πρώτη έκδοση 2013

[8] Trestan Pillonel et al, Επιστολή προς τον συντάκτη: Ανίχνευση του SARS-CoV-2 με RT-PCR πραγματικού χρόνου: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7268274/>

[9] Kurkela, Satu και David WG Brown. "Μοριακές-διαγνωστικές τεχνικές". Medicine 38.10 (2009): 535-540.

[10] Wolfel et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>.

[11] Διαδικτυακό εργαλείο Thermofischer Primer Dimer:

<https://www.thermofisher.com/us/en/home/brands/thermo-scientific/molecular-biology/molecular-biology>

-learning-center/molecular-biology-resource-library/thermo-scientific-web-tools/multiple-primer-analyzer.h tml

Συμπληρωματικό υλικό από τον Kevin Mckernan, Corman-Drosten Primer Dimer Results with Thermofischer Primer Dimer Web Tool

[12] Primer-BLAST, NCBI - National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>

[13] Marra MA, Steven JMJ, Caroline RA, Robert AH, Angela BW et al. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. Science 300(5624): 1399-1404.

[14] Κοροναϊός 2 του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου, απομόνωση Wuhan-Hu-1, πλήρες γονιδίωμα: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947>

[15] Borger P. Ένας κοροναϊός που μοιάζει με τον SARS αναμενόταν, αλλά δεν έγινε τίποτα για να προετοιμαστεί. Am J Biomed Sci Res 2020. <https://biomedgrid.com/pdf/AJBSR.MS.ID.001312.pdf>

https://www.researchgate.net/publication/341120750_A_SARS-like_Coronavirus_was_Expected_but_nothing_was_done_to_be_Prepared,

Αρχείο: <https://archive.is/i76Hu>

[16] Διαδικασία αξιολόγησης / αναθεώρησης εγγράφων της Eurosurveillance:

<https://www.eurosurveillance.org/evaluation>

[17] Επίσημη σύσταση του πρωτοκόλλου Corman-Drosten & χειρόγραφο από τον ΠΟΥ, δημοσιεύτηκε στις 13 Ιανουαρίου 2020 ως έκδοση 1.0 του εγγράφου:

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf>- αρχείο: <https://bit.ly/3m3jXVH>

[18] Επίσημη σύσταση του ΠΟΥ για το πρωτόκολλο Corman / Drosten RT-qPCR, το οποίο προκύπτει άμεσα από την έκδοση Eurosurveillance, έγγραφο-έκδοση 2-1, που δημοσιεύθηκε στις 17 Ιανουαρίου 2020:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2

[19] Συντακτική επιτροπή της Eurosurveillance, 2020:

<https://www.eurosurveillance.org/upload/site-assets/imgs/2020-09-Editorial%20Board%20PDF.pdf>,

Αρχείο: <https://bit.ly/2TqXBjX>

[20] Οδηγίες χρήσης LightMix SarbecoV E-gene plus EAV Control, TIB-Molbiol & Roche Molecular Solutions, 11 Ιανουαρίου 2020:

[https://www.roche-as.es/lm_pdf/MDx_40-0776_96_Sarbeco-E-gene_V200204_09164154001\(1\).pdf](https://www.roche-as.es/lm_pdf/MDx_40-0776_96_Sarbeco-E-gene_V200204_09164154001(1).pdf)

Αρχείο, χρονοσφραγίδα - 11 Ιανουαρίου 2020: <https://archive.is/Vulo5>,

Αρχείο: <https://bit.ly/3fm9bXH>

[21] Christian Drosten & Victor Corman, υπεύθυνοι για τη διάγνωση ιών στο Labor Berlin: <https://www.laborberlin.com/fachbereiche/virologie/>

Αρχείο: <https://archive.is/CDEUG>

[22] Tom Jefferson, Elizabeth Spencer, Jon Brassey, Carl Heneghan Ιοκαλλιέργειες για την αξιολόγηση της μολυσματικότητας του COVID-19. Συστηματική ανασκόπηση. Systematic review doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.04.20167932> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.04.20167932v4>

[23] Kim et al., The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420304062>

[24] Απάντηση του ECDC στον Dr. Peter Borger, 18 Νοεμβρίου 2020: Borger: "Συμπληρωματικό υλικό".

[25] Prof. Dr. Ulrike Kämmerer & ομάδα, έρευνα & πίνακας Primer-BLAST: Συμπληρωματικό υλικό

Πρόσθετη βιβλιογραφία:

Περιγραφή RT-PCR RKI Germany, στη σελίδα 10 αυτού του συνδέσμου:

https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/JoHM_S5_2020_Studienprotokoll_CORONA_MONITORING_lokal.pdf?blob=publicationFile

Συνεργάτες του συγγραφέα:

- 1) Dr. Pieter Borger (MSc, PhD), Μοριακή Γενετική, W+W Research Associate, Lörrach, Γερμανία.
- 2) Rajesh Kumar Malhotra (καλλιτεχνικό ψευδώνυμο: Bobby Rajesh Malhotra), πρώην 3D Artist / Scientific Visualizations στο CeMM - Κέντρο Μοριακής Ιατρικής της Αυστριακής Ακαδημίας Επιστημών (2019-2020), Πανεπιστήμιο Εφαρμοσμένων Τεχνών - Τμήμα Ψηφιακών Τεχνών Βιέννη, Αυστρία.
- 3) Dr. Michael Yeadon BSc(Hons) Biochem Tox U Surrey, PhD Pharmacology U Surrey. Διευθύνων Σύμβουλος, Yeadon Consulting Ltd, πρώην επικεφαλής επιστήμονας της Pfizer, Ηνωμένο Βασίλειο.
- 4) Dr. Clare Craig MA, (Cantab) BM, BCh (Oxon), FRCPath, Ηνωμένο Βασίλειο
- 5) Kevin McKernan, BS Emory University, Chief Scientific Officer, ιδρυτής της Medical Genomics, σχεδίασε τον αγωγό αλληλούχισης στο WIBR/MIT για το Human Genome Project, επινόησε και ανέπτυξε τον SOLiD sequencer, βραβευμένος με διπλώματα ευρεσιτεχνίας σχετικά με την PCR, την απομόνωση DNA και την αλληλούχιση, ΗΠΑ.
- 6) Prof. Dr. Klaus Steger, Τμήμα Ουρολογίας, Παιδοουρολογίας και Ανδρολογίας, Μοριακή Ανδρολογία, Κέντρο Βιοϊατρικής Έρευνας του Πανεπιστημίου Justus Liebig, Giessen, Γερμανία.
- 7) Dr. Paul McSheehy (BSc, PhD), βιοχημικός & βιομηχανικός φαρμακολόγος, Loerrach, Γερμανία.
- 8) Dr. Lidiya Angelona, MSc στη Βιολογία, PhD στη Μικροβιολογία, πρώην ερευνήτρια στο Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID), Maryland, ΗΠΑ.

- 9) Dr. Fabio Franchi, πρώην Dirigente Medico (M.D.) σε θάλαμο λοιμωδών νοσημάτων, ειδικευμένος στις "Λοιμώδεις νόσους" και στην "Υγιεινή και προληπτική ιατρική", Società Scientifica per il Principio di Precauzione (SSPP), Ιταλία.
- 10) Dr. med. Thomas Binder, παθολόγος και καρδιολόγος (FMH), Ελβετία.
- 11) Prof. Dr. med. Henrik Ullrich, ειδικός διαγνωστικής ακτινολογίας, επικεφαλής ιατρός στο Κέντρο Ακτινολογίας του νοσοκομείου Collm Oschatz-Hospital, Γερμανία.
- 12) Prof. Dr. Makoto Ohashi, ομότιμος καθηγητής, διδάκτωρ Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας, Πανεπιστήμιο Tokushima, Ιαπωνία.
- 13) Dr. Stefano Scoglio, B.Sc. Ph.D., μικροβιολόγος, διατροφολόγος, Ιταλία.
- 14) Dr. Marjolein Doesburg-van Kleffens (MSc, PhD), ειδικός στην εργαστηριακή ιατρική (κλινική χημεία), Maasziekenhuis Pantein, Beugen, Κάτω Χώρες.
- 15) Dr. Dorothea Gilbert (MSc, PhD), διδάκτωρ περιβαλλοντικής χημείας και τοξικολογίας. DGI Consulting Services, Όσλο, Νορβηγία.
- 16) Dr. Rainer J. Klement, PhD. Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Νοσοκομείο Leopoldina Schweinfurt, Γερμανία.
- 17) Dr. Ruth Schrufer, PhD, ανθρώπινη γενετική/ανοσολογία, Μόναχο, Γερμανία.
- 18) Dra. Berber W. Pieksma, γενικός ιατρός, Κάτω Χώρες.
- 19) Dr. med. Jan Bonte (GJ), σύμβουλος νευρολόγος, Κάτω Χώρες.
- 20) Dr. Bruno H. Dalle Carbonare (μοριακός βιολόγος), ειδικός σε θέματα ΠΕ, BDC Βασιλεία, Ελβετία.
- 21) Dr. Kevin P. Corbett, MSc Nursing (Kings College London) PhD (London South Bank) Social Sciences (Science & Technology Studies) Λονδίνο, Αγγλία, Ηνωμένο Βασίλειο.
- 22) Prof. Dr. Ulrike Kämmerer, ειδικός στην ιολογία / ανοσολογία / ανθρώπινη βιολογία / κυτταρική βιολογία, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Würzburg, Γερμανία.

Συνεισφορές του συγγραφέα: A:

PB: Σχεδίασε και διεξήγαγε τις αναλύσεις και την έρευνα, επιμελήθηκε τη σύλληψη του χειρογράφου. BRM: Σχεδίασε και διεξήγαγε την έρευνα, σχεδίασε τα σχήματα και το χειρόγραφο. MY: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

KMcK: Διενήργησε τις αναλύσεις και την έρευνα, συνέλαβε το χειρόγραφο. KS: Διενέργεια των αναλύσεων και της έρευνας.

PMcS: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

LA: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. FF: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. TB: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. HU: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. MO: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. SS: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

MDvK: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

DG: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. RJK: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

RS: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας, καθώς και του χειρόγραφου. BWK: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

RvV: διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. JB: διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας. KC: διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

UK: Σχεδίασε και διεξήγαγε τις αναλύσεις και την έρευνα, διαμόρφωσε τη σύλληψη του χειρογράφου.

Πρόσθετοι διορθωτές:

Saji N Hameed, Environmental Informatics, University of Aizu, Tsuruga, Ikki-machi, Aizuwakamatsu-shi, Fukushima, Ιαπωνία Howard R. Steen, MA Chem. Eng. Cantab, πρώην διευθυντής έρευνας, Γερμανία

Προσθήκη:

Ενημέρωση 2.12.2020:

Michael Yeadon άλλαξε σε: Διόρθωση των αναλύσεων και της έρευνας.

Συνεργαζόμενος συγγραφέας: Kevin Mckernan άλλαξε σε Medicinal Genomics.

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ POINT-OF-CARE

Μελέτη της ολλανδικής Εθνικής Δομής Συντονισμού της Δοκιμαστικής Ικανότητας δείχνει ότι καμία από τις χρησιμοποιούμενες εξετάσεις δεν πληροί τα απαιτούμενα κριτήρια για τον προσδιορισμό της μόλυνσης ενός ατόμου.

Report

Status of the validation of point-of-care serology tests for SARS-CoV-2 diagnostics: considerations for use

Status as at 15 July 2020

Data collection and reporting by the Serology Taskforce, which is part of the Dutch National Testing Capacity Coordination Structure (Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, LCT)

The data described here has been shared by the following laboratories:

COMICRO, Hoorn

Department of Medical Microbiology and Immunology, Diaconessenhuis, Utrecht

Department of Medical Microbiology, Amsterdam UMC, Amsterdam

Department of Medical Microbiology, Leiden University Medical Center, Leiden

Department of Medical Microbiology, NoordwestZiekenhuisgroep, Alkmaar

Infectious Disease Research, Diagnostics and laboratory Surveillance, RIVM, Bilthoven

Laboratory for Medical Microbiology and Public Health (LabMicTA), Hengelo

Laboratory for Medical Microbiology, PAMM Laboratories, Veldhoven

Medical Microbiology & Infection Prevention, Sint Franciscus Vlietland Groep Foundation, Rotterdam

Medical Microbiology and Immunology Laboratory, Admiraal de Ruyter Hospital, Goes

Medical Microbiology and Immunology Laboratory, Elisabeth-TweeSteden Hospital, Tilburg and Waalwijk

Medical Microbiology Laboratory, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch

Medical Microbiology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht

Regional Public Health Laboratory Kennemerland, Haarlem

Saltro, Utrecht

Star-SHL, Etten-Leur and Rotterdam

Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

Colophon

© Serology Taskforce, part of the LCT | version: 15 July 2020

With the exception of use for advertising, recruitment or other commercial commendations or expressions, this publication may be distributed or excerpts from it may be taken or quoted without prior permission as long as the source is stated: Serology Taskforce, Dutch National Testing Capacity Coordination Structure, with the publication's title and date of issue.

This is a living document. New versions of it will be issued regularly, in which the data will be updated, depending on the validation data provided by the laboratories.

Serology Taskforce, part of the Dutch National Testing Capacity Coordination Structure (LCT)

Chantal Reusken, coordinator | RIVM – IDS (Centre for Infectious Diseases Research, Diagnostics and Laboratory Surveillance)

Jean-Luc Murk | Elisabeth-Tweesteden Hospital

Maaïke van den Beld | RIVM – IDS

Johan Reimerink | RIVM – IDS

Jan Kluytmans | Amphia Hospital and Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMCU

Marjolijn Wegdam | PAMM Foundation

Hans Zaaijer | Sanquin Bloedvoorziening and Amsterdam UMC

Inge van Loo | Maastricht UMC+

Corine Geurts van Kessel | Viroscience Erasmus MC

Marion Koopmans | Viroscience Erasmus MC

This is a publication of:

Serology Taskforce, part of the Dutch National Testing Capacity Coordination Structure (Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, LCT)

Editors: taskforce.serologie@rivm.nl

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

Version control:

Version dated 13 April 2020: first version

Version dated 20 April 2020: second version

- [a terminology change in the Dutch version]
- Status of POCT validation in the Netherlands, updated after 20 April (Section 2)
- Evaluation supplemented with data from Franciscus Vlietland Groep Foundation; Twente Achterhoek Microbiology Laboratory; Maastricht University Medical Centre (Sections 2 and 3)

Version dated 27 April 2020: third version

- Status of POCT validation in the Netherlands, updated after 27 April (Section 2)
- Added the numbers of samples that the sensitivity and specificity are based on (Section 3)
- Specificity calculated over the total number of samples from various laboratories (Section 3)
- Evaluation supplemented with data from NoordwestZiekenhuisgroep (Sections 2 and 3)

Version dated 5 May 2020: fourth version

- Short introduction added (Section 1)
- Status of POCT validation in the Netherlands, updated after 5 May (Section 2)
- Evaluation supplemented with data from Saltro and COMICRO (Sections 2 and 3)

Version dated 19 May 2020: fifth version

- Status of POCT validation in the Netherlands, updated after 19 May (Section 2)
- Sensitivity calculated over the total number of samples from various laboratories (Section 3.2)
- Evaluation supplemented with data from Leiden University Medical Centre; Jeroen Bosch Hospital; PAMM Laboratories; NoordwestZiekenhuisgroep and COMICRO (Section 3). This involved adding additional data for the following tests (Section 3.2): Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette; Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test; BIOSYNEX COVID-19 BSS; BIOZEK Coronavirus covid rapid test; BOSON 2019-nCoV IgM/IgM combo test; Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test.

Version dated 26 May 2020: sixth version

- Copyright updated (Acknowledgements)
- Status of the validation updated after 26 May (Section 2)

Version dated 16 June 2020: seventh version

- Status of POCT validation in the Netherlands, updated after 16 June (Section 2)
- Adjusted cut-off in days after onset of illness from 10 to 14 days for sensitivity. Additionally, all data of which the duration of material collection after onset of illness is unknown was removed. All sensitivity is recalculated for a, b and c (Section 3.2).
- Evaluation supplemented with data from Star-SHL, Maastricht UMC+, Erasmus MC, Franciscus and Diakonessenhuis (Section 3).

Version dated 15 July 2020: eighth version

- Report is translated in English
- Status of POCT validation in the Netherlands, updated after 15 July (Section 2)
- Specificity for IgM is added for all tests. This involved adding additional data for all tests (Section 3.2)
- Evaluation supplemented with data from Franciscus, LUMC, Jeroen Bosch hospital, NoordwestZiekenhuisgroep, Amsterdam UMC, PAMM, Saltro, Star-SHL, RIVM-IDS (Section 3).

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

Table of contents

Colophon.....	2
Version control:.....	3
1 Introduction and considerations.....	5
1.1 Background: the possibilities of antibody testing.....	5
1.2 The limitations of antibody tests	6
1.3 What margin of error is acceptable?	9
1.4 Recommendation that antibody tests should be used sensibly	10
2. Status of the validation of POC antibody tests	11
3 Results and conclusions of POC antibody test validation in Dutch laboratories	12
3.1 Scope and criteria	12
3.2 Results and conclusions for each point-of-care antibody test	13
3.3 Correlation with the presence of neutralising antibodies	20
3.4 Summary of the initial laboratory findings	21
3.5 Preliminary conclusion based on initial laboratory findings.....	22
4 Plan for the near future	23

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

1 Introduction and considerations

The report you are reading is “Status of the validation of point-of-care serology tests for SARS-CoV-2 diagnostics: considerations for use”, in the version dated 15 July 2020. The data collection and reporting has been done by the Serology Taskforce, which is part of the Dutch National Testing Capacity Coordination Structure (Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, LCT). The data described comes from seventeen different ISO 15189 accredited laboratories in the Netherlands with a flexible scope in the fields Medical Microbiology or Medical Immunology with relevant elements. Chapter 1 explains the backgrounds and the considerations for using antibody tests, aimed at a wider audience. Experts in the subject matter are advised to start with Chapter 2, which is where the descriptions of the more technical aspects of this report start.

Starting 17 July 2020, the LCT will be terminated because of the transition of the Dutch response structure to COVID-19 from crisis management to management embedded in the regular pre-crisis structure. Therefore, this is the last version of this report published by the Serology Taskforce. Identification of knowledge gaps, knowledge generation, the national sharing and support regarding the laboratory preparedness and response to COVID-19 and policymaking concerning serology in the COVID-19 response will continue as part of this normalized structure. This includes the continuation of these reports in which validation data is shared; the specifics and frequency are to be determined during the summer of 2020.

1.1 Background: the possibilities of antibody testing

The human body makes antibodies in response to foreign materials that penetrate it: antibodies are part of the immune system. Antibodies and immune cells work together to combat an invading pathogen and can play a role in protecting against subsequent infections by the same pathogen. It can take quite a while (several weeks) before the antibody production gets going. Antibodies are custom-made for each pathogen, which means that they are quite specific. Antibodies against an influenza virus do not bind to a coronavirus and vice versa, although there can be a certain amount of cross-reactivity within groups of related viruses.

When antibodies protect against new infections, they are referred to as protective antibodies. Their presence indicates immunity. Antibodies are capable of doing this against a wide range of pathogens. However, the pathogens’ escape mechanisms are sometimes so good that even large numbers of antibodies do not offer protection. Whether antibodies provide immunity or not varies from one pathogen to the next.

Possible applications of antibody tests are:

- Evaluations of whether someone has had an infection (recently or in the past)
- Evaluations of whether someone is immune

In the current SARS-CoV-2 pandemic, there has been some highly vocal backing for antibody tests to be used for determining what proportion of the population has already had the viral infection, in order to see who may be immune. That could present numerous options, such as policy differentiation between people who may be immune and those who do not have immunity yet. If the size of the fraction of the population with immunity is known, it is possible to model what the effects of measures being taken or relaxed will be. An incorrect assumption is often made here that the presence of antibodies correlates with complete immunity against reinfection.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

In response to the growing need for test capacity worldwide during the COVID-19 pandemic, point-of-care antibody tests (POCT) are being offered by various manufacturers for use in or outside a laboratory setting to determine whether someone has COVID-19 by quickly determining the presence of antibodies against SARS-CoV-2. Blood is used most frequently, often from a finger prick (in theory, collected saliva could also be used). This type of test is called POCT because they can be used right next to the patient – at the point of care – and generate a result quickly, generally within 10 to 30 minutes. The tests are almost all ‘lateral flow tests’, meaning that the sample is drawn in over a strip, usually of nitrocellulose. The European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) has warned that, despite most available POCTs for antibody detection meeting European regulations, there are also POCTs with CE markings on the market that have false documentation, incomplete technical validation and unsubstantiated performance claims (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueee>). The World Health Organization (WHO) advised on 8 April 2020 that these POC antibody tests should only be used for research purposes. They also encourage more research into the use of POCTs for infectious disease surveillance and epidemiological research, but not for individual patient diagnostics (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>). In addition to antibody tests, virus neutralisation tests (VNT and PRNT) can be used. These use the fact that specific antibodies in the serum can inhibit viral multiplication in cell cultures. This is generally seen as an indication of the presence of potentially protective antibodies. There are however only a few laboratories in the Netherlands as yet that routinely culture viruses. On top of that, culturing SARS-CoV-2 has to be done under stringent safety conditions (BSL3 conditions). In the Netherlands, virus neutralisation tests for human diagnostics are currently available (as far as we are aware) at RIVM-IDS and the Erasmus MC.

This report describes considerations relating to antibody tests in general and POC tests in particular. It also carries out an initial comparative study of POCTs for detecting antibodies that were evaluated in Dutch laboratories and shares the provisional results and conclusions. This report will be updated regularly as more validation data comes in at the Serology Taskforce.

1.2 The limitations of antibody tests

The limitations of antibody tests break down into two large categories, namely (i) the human biology and (ii) the characteristics of the antibody tests.

Limitations deriving from the biology of antibodies:

- 1) It takes some time before antibodies are produced. The first reports about SARS-CoV-2 show that it takes a month after the first day of illness for the proportion of infected people who have produced antibodies to exceed 90%. That is a limitation during a rapidly spreading epidemic as it means that a large proportion of people will generate a negative antibody test during the first weeks after infection. The results of antibody tests lag at least two to four weeks behind the actual number of infections. For the above reasons, a second blood sample is often needed to determine whether someone has recently had an infection with a virus. This second blood sample is used to assess the kinetics of antibodies, such as the switchover from negative to positive, increased positive response or change of antibody class (e.g. transition from IgM to IgG).
- 2) There are various types of antibodies against different parts of the virus and the tests available at the moment differ in what they measure. For reliable interpretation of the result, it is important that the exact specifics of the tests are known. That information is not always available (company confidential). Because of the diversity of antigens and human immune

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

responses, the tests also need to be evaluated in a large group of patients before definitive conclusions can be drawn.

- 3) A proportion of people who were infected by SARS-CoV-2 and remained asymptomatic or only had mild symptoms appear to produce little or nothing in terms of antibodies. That has been seen not only in current preliminary research but also in asymptomatic infections with H5N1. That means that population screening programmes or studies of people in critical professions will underestimate the actual number of infections. It is unclear by how much this will be the case because insufficient research has yet been done into asymptomatic and mild infections with SARS-CoV-2 to allow that question to be answered. It is also unclear whether people with low antibody counts do perhaps have partial protection.
- 4) Antibodies are ‘sticky proteins’ that are mostly not as specific as we would like for answering our questions. For the question of whether people have already had the infection, a lack of sufficient specificity is problematic because SARS-COV-2 is related to other coronaviruses that are commonplace. There can also be disruptive factors that have nothing to do with infections, such as rheumatoid factors. The antibodies that you detect using a SARS-CoV-2 test can in reality also be antibodies against some other coronavirus. A lack of specificity therefore results in false-positive test results.
- 5) Antibodies often disappear after some time. The rate at which antibodies disappear is subject to individual variation and depends on both the pathogen and the severity of the infection suffered. The disappearance of antibodies gives negative test results that can lead to the erroneous conclusion that someone has not had the infection. The outcome in a population screening programme is then an underestimate of the number of people who have had the infection.
- 6) For SARS-CoV-2, we do not yet know whether and to what extent the presence of antibodies is correlated to immunity. Although it is reasonable to think that there will be some degree of immunity, caution is needed given plentiful experience with other respiratory pathogens showing that such an association is not necessarily the case. In parallel with other respiratory pathogens, including the four “common cold coronaviruses”, it is currently assumed that reinfections will be possible, in which people will probably be less sick – perhaps a great deal less sick – while possibly being contagious. This cannot be excluded and research will have to make this clear over the coming years. This is the reason why it is not guaranteed safe to let people with antibodies care for COVID-19 patients without protective measures.

Limitations of antibody tests in general:

Antibody tests are developed for specific applications. An antibody test that is intended for demonstrating acute infections in sick patients has to meet different requirements than a test used in a population screening programme or a test for demonstrating whether health sector employees have had an infection. If a test is used outside the scope of its applicability, unreliable results will be generated.

The specific problems with antibody tests are as follows:

- 1) The tests have not been validated for the purpose for which they are being used or sold. Many of the tests currently on offer have been validated by research into COVID-19 patients with severe complaints, comparing them against healthy subjects. Those are the two extremes of the spectrum and there is insufficient information to allow statements to be made about the level of cross-reactions (false-positive test results) or the sensitivity of tests in people who have had a mild infection or remained asymptomatic (false-negative test results).

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

- 2) Lack of sensitivity: the sensitivity is the test's ability to detect the intended antibodies. The antibodies are detected by making them adhere (bind) to components of the pathogen. If it is to work well, the correct parts of the pathogen must be used and the three-dimensional shape of those components must have been properly retained. The latter aspect turns out by no means always to be the case. Additionally, each body has to 'invent the wheel' itself when producing the appropriate antibodies. As a result, there are individual differences between the antibodies that are produced. The components that one person makes antibodies against may not be the same as those made by a different person. These factors mean that many antibody tests do not have a sensitivity of 100% or anywhere close to it. A shortfall in the sensitivity results in false negatives.
- 3) Lack of specificity: the specificity is the ability of a test to flag people as negative if they do not have the required antibodies (i.e. have not had the infection). Antibodies are sticky molecules. They sometimes adhere to test components that are not relevant. If pathogens are related to one another, antibodies against one such pathogen can bind to components of the other pathogen. A good antibody test uses components of the pathogen that are as unique as possible. If the specificity is less than 100%, it means that false positives can arise.
- 4) The antibody tests that measure the amounts of protective antibodies are labour-intensive and difficult to carry out on a large scale. The commercially available tests have mostly not been validated for their suitability for determining the amounts of protective antibodies.
- 5) Because this is about detecting antibodies against a novel virus, the method in this situation will be a new one and there is only very limited experience with it at this stage. Using these tests in large groups will reveal the potential problems such as e.g. false positives or false negatives when certain medicines are used, variability of sensitivity in different age groups or during pregnancy, the stability of the tests after storage and so forth.

Specific limitations of POC antibody tests (rapid tests)

- 1) Similar to serological validation: in general there is often only very limited information available about the patients whose blood was used for characterising the test's performance. Relevant information that is missing includes (1) the relationship between the moment of blood sampling and the first day of illness, (2) how severely ill the patients were, (3) whether whole blood was used (such as from a finger prick) or serum, (4) the patient characteristics for the negative samples and (5) whether cross-reactivity with antibodies against other human coronaviruses was examined. Points (1) to (3) are determinants of the test's sensitivity; points (4) and (5) are determinants of the specificity. Because the information about these points is missing, the POCTs need to be accurately assessed to make it possible to define what populations they can be used in and at what time after infection.
- 2) The tests were developed for use by the general population and the way the test is read is subjective. Can you see a line or not? For many of these tests, it is important that the test is read at the right moment (for example 15 minutes after applying the drop of blood). When assessing the test in home situations, people who have doubts about the intensity of the band often leave the test standing for longer, which causes many bands to colour more intensely, resulting in a lot of false positives.
In general, experience in using and reading tests increases the reliability. The more often you do it, the better you know how to handle the test and what the meaning of a weak signal is, for example. Standardised material (serum) and a standardised method of usage both help produce reliable results. In short, the test characteristics determined in a laboratory do not automatically apply to a situation where people use and read their own tests themselves.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

- 3) Another discrepancy that occurs when using a POCT at home is the use of blood from a finger prick. Finger prick blood is a form of whole blood. This also contains all of the cell types in the blood. Serum is the fluid that remains when blood plasma is left to clot and that clot is centrifuged off. The blood cells have then also been removed from the serum. The volume difference between serum and whole blood is about 60%. If the same volume of whole blood or serum is used for the test (for example one large drop), the serum has more antibodies than whole blood. This makes serum tests more effective than whole blood tests. Although the package leaflets usually do not mention it, the manufacturers will probably have used serum to validate their tests, because serum is mainly used for antibody tests worldwide. Blood samples are also generally stored in the form of serum.

1.3 What margin of error is acceptable?

The limitations mentioned above give an impression of the complexity of antibody tests. There are no antibody tests at all as yet that are infallible – not even among tests at an advanced stage of development such as those for HIV. The tests that have been developed against SARS-CoV-2 are still at an early stage of development and studies into the reliability of these tests are limited or virtually non-existent. It would therefore be sensible to determine the reliability of these tests first in the light of the context in which they are used before implementing their use as part of policy.

How often may a test give a false result if it is to remain usable? That depends on the consequences of the outcome. If someone only wants to know whether they have had a SARS-CoV-2 infection as a matter of interest, an incorrect result will probably have little effect. If someone with a false-positive result believes they are immune and therefore behaves in a high-risk way, the consequences could be severe. In the extreme situation where measures are scaled down nationwide based on the assumption that a large proportion of the population is immune (for which modelling shows an immunity level of 50-60% is needed in the population at large) and a significant proportion of the test results underpinning that decision are false positives, a renewed major outbreak could arise. If a significant proportion of the results are false negatives, measures could remain in place longer than necessary. This is apart from the fact that it is not yet sufficiently clear to what extent the presence of IgG correlates to actual protection.

The antibody tests that are currently being offered on a large scale for detecting antibodies against SARS-CoV-2 have been developed to show acute infections among people who have or have recently had significant symptoms. They come with impressive specifications stating high sensitivity and specificity. These tests have generally been validated using samples from hospital patients. That is a selective patient population with severe symptoms, in whom we have in the meantime learned do produce large quantities of antibodies. These evaluations have scarcely looked at samples (if at all) from people with mild symptoms or asymptomatic infections. Neither cross-reactivity with other coronaviruses nor all kinds of other conditions in people that can cause cross-reactivity have been examined. Finally, these tests were not developed to test the presence of immunity in people or to do population screening. Using them for those purposes would lead to high percentages of incorrect results.

An example calculation:

Suppose that 3% of the Dutch population has been infected with SARS-CoV-2. We then attempt to determine this using a serological test that has a sensitivity of 99% and a specificity of 97%. Those would be impressive test characteristics for a serological test. Many antibody tests at an advanced stage of development that are used in hospitals on a daily basis have figures that are not as good.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

Testing the population with a test like that would however lead to about half of all the positive test results being incorrect! The positive predictive value is 50%. The test is then doing no better than flipping a coin. Is that acceptable?

How is this possible? Out of every 100 people, only 3 will have had an infection. The test's specificity is 97%, so 3 people will also get a false-positive test result. All 3 infected people will indeed probably be found, as the sensitivity is 99%. But only 3 of the 6 positive results are correct. The test's positive predictive value is low. The negative predictive value is much better, though, at 99.9%.

If 20% of the population has had SARS-CoV-2, the positive predictive value using the same test is around 93%, which is much better. In a hospital population, where the a priori chance of the given condition is high (the test will have been requested because something is specifically suspected), the problem of a lack of specificity is less than in untargeted screening, where the prevalence is much lower. This shows that the test has to be seen in the context of the population and the situation in which it is used. The results of antibody tests are therefore not easy to interpret, even though they may be easy to carry out in the GP practice or at home.

1.4 Recommendation that antibody tests should be used sensibly

The antibody tests for SARS-CoV-2 have only been developed very recently. They have been developed for determining infections in patients who have been admitted to hospitals: people who are suffering severe symptoms and with a high a priori likelihood of infection with SARS-CoV-2. The specifications may seem impressive, but the independent research carried out so far shows that those specifications cannot be replicated if a wider patient population is used. Application of a test outside the intended target group for that test can result in a large number of incorrect results. Despite the high degree of urgency, using tests is not desirable before they have had the requisite thorough evaluation.

The World Health Organization (WHO) made a statement on 8 April 2020 about the use of POCT tests and recommends that these tests should only be used for research purposes. They should not be used for any other purpose, such as clinical diagnostics or underlying evidence for policymaking, until more evidence has been provided and collected about the use for specific indications (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>).

Chapters 2 and 3 below share the provisional results of evaluations in the Netherlands of the possible applications of POCT.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

2. Status of the validation of POC antibody tests

Status as at 15 July 2020

Inventories of the validation status of serological tests were carried out via the Dutch Society for Medical Microbiology (NVMM). Fifty-three laboratories responded to these inventory requests, showing that there were 27 different POC antibody tests at various stages of validation in the Netherlands as at 15 July 2020. A total of 204 different POC tests were available on the market worldwide on 14 July 2020 (<https://www.finddx.org/>); since the National Consortium for Medical Devices was put in place, triage and selection were done centrally. Table 1 shows the 27 tests that are at some stage of validation in the Netherlands, including five tests for which validation data has not yet been obtained. This list was compiled based on information from the laboratories that responded to the request for information and it may not be complete.

Table 1. POC antibody tests at various stages of validation in the Netherlands as at 15 July 2020

POCT	Manufacturer	Regulatory	Stage of evaluation (n labs)		
			Finished	Started	Planned
2019 nCoV IgG/IgM Rapid test	Dynamiker Biotechnology (Tianjin) Co., Ltd	CE-IVD	2	0	0
Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette, Rapid test	Cellex Inc.	CE-IVD	3	0	0
InTec Rapid SARS-CoV-2 antibody (IgM/IgG) test	InTec PRODUCTS Inc.	CE-IVD	2	1	0
COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette	Zhejiang Orient Gene Biotech Co., Ltd./Healgen	CE-IVD	5	0	0
BIOSYNEX COVID-19 BSS	BIOSYNEX	CE-IVD	2	0	0
BIOZEK Corona virus COVID rapid test	Biozek medical	CE-IVD	7	1	0
Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test	Acro Biotech	CE-IVD	3	0	0
Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test	Biomerica Inc.	CE-IVD	1	0	0
DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette	GritOverseas Pte. Ltd	unknown	1	0	0
Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19	Shanghai LiangRun, Biomedicine Tech. Co., Ltd	CE-IVD	1	0	0
2019-nCoV IgM/IgM combo test	BOSON Biotech	CE-IVD	7	0	0
2019-nCoV IgG/IgM Test Cassette	Prometheus Bio Inc.	CE-IVD	1	0	0
VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test	VivaChek Biotech (Hangzhou) Co. Ltd.	CE-IVD	1	0	0
COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette	Vomed	unknown	1	0	0
Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test	Beijing Wantai Biological	RUO	2	0	0
The non-invasive MEGA test of SARS-CoV-2	Absea Biotechnology Ltd	In development	1	0	0
OnSite COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	CTK Biotech, Inc.	CE-IVD	3	0	0
SureScreen COVID-19 Coronavirus Rapid Test Cassette	SureScreen Diagnostics	CE-IVD	1	0	0
PRIMA COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	PRIMA Lab S.A.	CE-IVD	1	0	0
SARS-CoV-2 Antibody Test (LF method)	Guangzhou Wondfo Biotech Co Ltd	CE-IVD	1	0	0
COVID-19 rapid test	Medea Medical Co.	CE-IVD	1	0	0

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

AFIAS COVID-19 Ab, IgM/IgG	Boditech Med. Inc.	CE-IVD	1	0	0
COVID PRESTO Ag	AAZ-LMB	unknown	0	1	1
COVID PRESTO®	AAZ-LMB	CE-IVD	0	1	0
Alltest 2019-nCoV IgG/IgM Rapid Test	Hangzhou Alltest Biotech Co. Ltd	CE-IVD	0	1	0
Bioeasy COVID-19 Coronavirus IgG/IgM GICA Rapid Test Kit	Shenzhen Bioeasy Biotechnology	CE-IVD	0	0	1
STANDARD Q Covid-19 Ag	SD Biosensor	CE-IVD	0	0	1

The implementation of the plans for further research into these POC tests and subsequent validation of such tests depends on the availability and delivery of the tests. Various laboratories have stated that there were problems with the delivery of some of the POC tests listed above. This resulted in some validations being carried out less extensively than would normally be desired.

3 Results and conclusions of POC antibody test validation in Dutch laboratories

3.1 Scope and criteria

Status as at 15 July 2020

The available results from validations of POC tests as at 15 July 2020 are mainly the outcomes of validation processes that are limited because some kits are or were not available in large quantities. The data in this report can therefore be seen as an initial screening for the applicability of the POC antibody tests. Tests that perform well can potentially be selected for thorough validation if they are available in sufficient numbers.

Because SARS-CoV-2 has only recently appeared in the Netherlands, the sensitivity and specificity of the IgG antibodies (versus IgA and IgM) are important if they are to be used as a marker for having had the infection. The use of serology (and with it, serological POCT) is at the moment only advised, if sufficiently reliable, for acute patient care. The criteria that antibody tests must meet differ depending on where the test is to be applied. In this initial screening of POC antibody tests¹, the following criteria were used (expert opinion) to assess a test as promising:

- For individual patient diagnostics: IgG and IgM antibodies: both *separately*, with a specificity of >98% and sensitivity of >95% from 14 days² after either severe or mild symptoms appear.
- Once national and international research has given a better understanding of how the presence of antibodies can be an indication for protective immunity against reinfection (and possibly for reduced contagiousness), it may be useful to test whether people in specific populations or subpopulations (such as health care workers and family-based carers) have had a SARS-CoV-2 infection: Only IgG: specificity >98%, sensitivity >85% from 14 days¹ after symptoms appear.
- Epidemiological and serological prevalence studies: Only IgG: specificity >98%, sensitivity >95%

¹ The POCTs in this report are on the market for IgG and IgM assays. (No IgA or total IgG assays)

² International consultations (in the WHO laboratory/technical working group and elsewhere) are increasingly showing that it is only possible to determine with the highest level of certainty using serology whether someone has had an infection from 4 weeks after symptoms start showing. This is a living document and amendments will be supplied as data about the kinetics of immunological responses in various populations becomes more robust.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

These are not absolute criteria, but recommendations from the Serology Taskforce based on expert opinion. The applicability of these criteria will have to be assessed by the local expert in each situation.

3.2 Results and conclusions for each point-of-care antibody test

Status as at 15 July 2020

The results and conclusions for each POCT for detecting antibodies (all detect both IgG and IgM which can be read separately) are described below, stating four points consecutively each time:

- a. IgM and IgG sensitivity in patients (confirmed positive by RT-PCR) with severe symptoms and with serum samples taken > 14 days after onset of illness.
- b. IgM and IgG sensitivity in patients (confirmed positive by RT-PCR) with severe symptoms and with serum samples taken < 14 days of the first symptoms appearing. It should be noted here that the sensitivity of a test in this category cannot be assessed properly due to the sampling moment being so early in the course of the infection.
- c. IgM and IgG sensitivity in populations (confirmed positive by RT-PCR) with no symptoms or mild symptoms with serum samples taken > 14 days after onset of illness.
- d. IgM and IgG specificity.

Where multiple laboratories have evaluated the same test in patients from the same group, the results are bundled for calculating the overall sensitivity or specificity.

The results in this report are provisional; many laboratories are still carrying out follow-up tests with e.g. different patient groups.

Dynamiker Biotechnology 2019 nCOV IgG/IgM Rapid test (2 labs; total panel sensitivity n=44; specificity n=13)

- a. The sensitivity for IgG/IgM combined reported only (71.4%, n=7) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The sensitivity for IgM/IgG combined reported only is 19.2% (n=26) in patients with severe infections where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (both 63.6%, n=11) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgM and IgG specificities (both 92.3%, n=13) do not meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on a limited number of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette Rapid test (3 labs; total panel sensitivity n=193; specificity n=112)

- a. The IgG sensitivity (100%, n=36) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (47.2%), or IgM/IgG combined reported only (0%, n=2) do not meet the predetermined criteria. Confirmation with a larger number of samples is needed.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

- b. The IgM and IgG sensitivities are both 57.1% (n=7), or 59.0% for IgM/IgG combined reported only (n=83) in patients with severe infections where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (21.5% and 75.4%, n=65) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgM and IgG specificities (99.1% and 98.2%, n=112) meet the predetermined criteria. Confirmation with a larger number of samples is needed.

InTec Rapid SARS-CoV-2 antibody (IgM/IgG) Test (2 labs; total panel sensitivity n=175; specificity n=112)

- a. The IgG sensitivity (100%, n=36) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity is lower, at 83.3%, and does not meet the predetermined criteria. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are both 75.0% (n=8), or 86.8% for IgM/IgG combined reported only (n=68) in patients where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (28.6% and 69.3%, n=63) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected after >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgM and IgG specificities (87.5 and 95.5% (n=112) do not meet the predetermined criteria. Confirmation with a larger number of samples is needed.

Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (5 labs; total panel sensitivity n=349; specificity n=210)

- a. The IgG sensitivity (100%, n=63) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (88.9%), or IgM/IgG combined reported only (90.5%, n=21) do not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are 52.9% and 47.1% (n=17) or 60.1% for IgM/IgG combined reported only (n=158) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The sensitivities for IgM and IgG (94.6% and 93.2%, n=74), or for IgM/IgG combined reported only (77.8%, n=9) do not meet all predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected after >14 days. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgG specificity (98.6%, n=136) meets the predetermined criteria, while the IgM specificity (92.6%) and IgM/IgG combined reported only (97.3%, n=73) do not meet the predetermined criteria. Confirmation with a larger number of samples is needed.

BIOSYNEX COVID-19 BSS (2 labs; total panel sensitivity n=158; specificity n=53)

- a. The IgG sensitivity (96.6%, n=58) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (93.1%) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.

- b. The IgM and IgG sensitivities are 65.0% and 44.0% (n=100) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The characteristics in mild SARS-CoV-2 infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- d. The IgG specificity (100%, n=53) meets the predetermined criteria, while the IgM specificity (90.6%) does not meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

BIOZEK Coronavirus COVID rapid test (7 labs; total panel sensitivity n=379; specificity n=489)

- a. The IgG sensitivity (95.4%, n=130) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (53.8%) does not meet the predetermined criteria in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are 39.0% and 58.3% (n=228) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness.
- c. The IgM and IgG sensitivities (28.6% and 85.7%, n=21) do not meet all predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected after >14 days. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgG specificity (98.2%, n=489) meets the predetermined criteria, while the IgM specificity is lower (95.9%) and does not meet the predetermined criteria.

Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test (3 labs; total panel sensitivity n=75; specificity n=50)

- a. The IgM and IgG sensitivities (37.8% and 91.9%, n=37) do not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are 48.1% and 66.7% (n=27) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivity (27.3% and 90.9%, n=12) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgG specificity (98.0%, n=50) meets the predetermined criteria, while the IgM specificity (96.0%) does not meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (1 lab; total panel sensitivity n=22; specificity n=25)

- a. The IgG sensitivity (100%, n=5) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (40.0%) does not meet the predetermined criteria in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

- b. The IgM and IgG sensitivities are 50.0% and 62.5% (n=8) for patients where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (0% and 77.8%, n=9) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgG specificity (100%, n=25) meets the predetermined criteria, while the IgM specificity (96.0%) does not meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette (1 lab; total panel sensitivity n=23; specificity n=25)

- a. The IgM and IgG sensitivities (both 100%, n=5) meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are 50.0% and 37.5% (n=8) for patients where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (50% and 0%, n=10) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgM and IgG specificities (both 100%, n=25) meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

Shanghai LianqRun Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19 (1 lab; total panel sensitivity n=22; specificity n=25)

- a. The IgG sensitivity (100%, n=5) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (0%) does not meet the predetermined criteria in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are 25.0% and 50.0% (n=8) in patients with severe infections where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (22.2% and 33.3%, n=9) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- d. The IgM and IgG specificities (both 100%, n=25) meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

BOSON 2019-nCoV IgM/IgG combo test (7 labs; total panel sensitivity n=228; specificity n=103)

- a. The IgG sensitivity (96.8%, n=62) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM sensitivity (61.3%) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.

- b. The IgM and IgG sensitivities are 50.8% and 57.7% (n=130), or 70.8% for IgM/IgG combined reported only (n=48) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (48.1% and 50.0%, n=15), or 68.6% for IgM/IgG combined reported only (n=35) do not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Because this percentage is based on a limited set of samples, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgM and IgG specificities (83.5 and 94.2%, n=103) do not meet the predetermined criteria. Confirmation with a larger number of samples is needed.

Prometheus 2019-nCoV IgG/IgM Test Cassette (1 lab; total panel sensitivity n=20 ; specificity n=0)

- a. The sensitivity for IgG/IgM combined reported only (0%), based on only 2 samples, does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM/IgG combined reported only is 22.2% (n=18) for patients where samples were collected ≤14 days of onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The characteristics in mild SARS-CoV-2 infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- d. The IgM and IgG specificities in pre-pandemic control groups and/or potentially cross-reactive infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.

VivaDia COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (1 lab; total panel sensitivity n=9; specificity n=10)

- a. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (100%, n=8) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The characteristics in severe SARS-CoV-2 infections where samples are collected ≤14 days after onset of illness have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- c. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (100%, n=1) meets the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where the sample was collected >14 days after onset of illness. Because this percentage is based on only one sample, the sensitivity in this population must be determined with a larger number of samples.
- d. The IgM/IgG specificity combined reported only (100%, n=10) meets the predetermined criteria. Because this percentage is based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

Vomed COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (1 lab; total panel sensitivity n=31; specificity n=23)

- a. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (100%, n=13) meets the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

- b. The IgM/IgG combined reported only is 50.0% (n=10) for patients where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (75.0%, n=8) does not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Because this percentage is based on a limited set of samples, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgM/IgG specificity combined reported only (95.7%, n=23) does not meet the predetermined criteria. Because this percentage is based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (2 labs; total panel sensitivity n=52; specificity n=9)

- a. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (87.5%, n=16) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM/IgG sensitivity combined reported only is 65.7% (n=35) for patients where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (100%, n=1) meets the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Because this percentage is based on only one sample, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgM/IgG specificity combined reported only (100%, n=9) meets the predetermined criteria. Because this percentage is based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

CTK OnSite COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (3 labs; total panel sensitivity n=63; specificity n=81)

- a. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (0%, n=2) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed, because this is only based on two samples.
- b. The IgM/IgG sensitivity combined reported only is 38.9% (n=18) for patients with severe infections where samples were collected ≤ 14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (52.4%, n=42) does not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. The IgM/IgG sensitivity combined reported only or patients with mild infections is 38.9% (n=18). Because these percentages are based on very limited sets of samples, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgG specificity (100%, n=25) and the IgM/IgG combined reported only (98.2%, n=56) meet the predetermined criteria, while the separately reported IgM specificity (88.0%) does not meet the predetermined criteria. Because these percentages are based on limited sets of

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

Surescreen COVID-19 Coronavirus Rapid Test Cassette (1 lab; total panel sensitivity n=37; specificity n=56)

- a. The characteristics in severe SARS-CoV-2 infections where samples are collected >14 days after onset of illness have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- b. The characteristics in severe SARS-CoV-2 infections where samples are collected ≤14 days after onset of illness have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- c. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (40.5%, n=37) does not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Because this percentage is based on a very limited set of samples, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgM/IgG specificity combined reported only (98.2%, n=56) meets the predetermined criteria. Because this percentage is based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

PRIMA COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (1 lab; total panel sensitivity n=20; specificity n=0)

- a. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (0%, n=2) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed, because this is only based on two samples.
- b. The IgM/IgG sensitivity combined reported only is 16.7% (n=18) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The characteristics in mild SARS-CoV-2 infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- d. The IgM and IgG specificities in prepandemic control groups and/or potentially cross-reactive infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.

Wondfo SARS-CoV-2 antibody Test (1 lab; total panel sensitivity n=20; specificity n=0)

- a. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (0%, n=2) does not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed, because this is only based on two samples.
- b. The IgM/IgG sensitivity combined reported only is 30.0% (n=20) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The characteristics in mild SARS-CoV-2 infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- d. The IgM and IgG specificities in prepandemic control groups and/or potentially cross-reactive infections have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

Medea Medical COVID-19 Rapid Test (2 labs; total panel sensitivity n= 34; specificity n=22)

- a. The characteristics in severe SARS-CoV-2 infections where samples are collected >14 days after onset of illness have not yet been evaluated and no statements can therefore be made about them.
- b. The IgM/IgG sensitivity combined reported only is 72.0% (n=25) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM/IgG sensitivity combined reported only (77.8%, n=9) does not meet the predetermined criteria in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Because this percentage is based on a very limited set of samples, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgM/IgG specificity combined reported only (90.9%, n=22) does not meet the predetermined criteria. Because this percentage is based on a limited set of samples, the specificity must be determined with higher confidence with a larger number of samples.

AFIAS COVID-19 Ab, IgM/IgG (1 lab; total panel sensitivity n=47; specificity n=279)

- a. The IgM and IgG sensitivities (0% and 85.7%, n=7) do not meet the predetermined criteria for diagnosis in patients with severe infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- b. The IgM and IgG sensitivities are 0% and 50% (n=4) for patients where samples were collected ≤14 days after onset of illness. Confirmation with a larger number of samples is needed.
- c. The IgM and IgG sensitivities (0% and 91.7%, n=36) do not meet all predetermined criteria for diagnosis in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where samples were collected >14 days after onset of illness. Because these percentage are based on a limited set of samples, the sensitivity in this population must be determined with higher confidence with a larger number of samples.
- d. The IgM and IgG specificities (99.6 and 98.2%, n=279) meet the predetermined criteria.

Absea non-invasive MEGA test of SARS-CoV-2 (1 lab; total panel sensitivity n=10; specificity n=18)

The test did not meet any of the four abovementioned points. No antibodies could be detected in the serum of any of the PCR confirmed patients. The uninfected GLY and E-swab Amies media, both widely used in the transport and conservation of viruses, are consequently positive in this test. These were looked at because according to the manufacturer these tests could also be used on swabs.

3.3 Correlation with the presence of neutralising antibodies

Depending on the reason why serology is being performed, it may be essential to establish the reliability of routine serology tests for the detection of the presence of neutralising antibodies. For eight POCTs, the correlation with the presence of neutralising antibodies was also examined (Erasmus MC and RIVM have testing capacity, probably non-exhaustive). The presence of neutralising antibodies is a possible indicator of immunity.

When comparing the IgG detection of 7 POCTs against the Wantai ELISA (for which national stocks are held) and specifically for the serums that tested positive in both the Wantai ELISA and in the virus neutralisation test, it was observed that the InTec test scored highest with IgG detection in 14 out of 16 serum samples with a neutralising titre (87.5%). For the Biomerica and Acro Biotech tests, this was

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

13 out of 15 (86.7%) serum samples with neutralising antibodies. For Cellex it was 12 out of 16 (75%), for Dynamiker 11 out of 16 (68.7%), for Diagnosure 8 out of 15 (53%) and for Shanghai Liangrun 6 out of 15 (40%). In the second study, a good correlation was found with a neutralisation test for the Zhejiang Orient Gene/Healgen (IgM/IgG combined reported only: 100%, n=130). For InTec this correlation with neutralisation tests was IgG 88% (n=131), and for Cellex 87% (n=131).

3.4 Summary of the initial laboratory findings

The various POCTs vary widely in how well they perform. *Due to the limited availability of tests, all findings are provisional and must be confirmed with a larger number of samples. The number of samples is too small for definitive conclusions regarding the use for tests that still have implementation potential for certain contexts after this initial validation round.*

At the moment, the following tests meet the predetermined criterion of specificity >98% for both IgM and IgG when all specification panels of the various laboratories are bundled together.

- Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette Rapid test (IgM: 99.1%; IgG: 98.2, n=112)*
- Diagnosure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette (IgM and IgG both:100%, n=25)*
- Shanghai LiangRun Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19 (IgM and IgG both 100%, n=25)*
- VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (IgM/IgG combined: 100%, n=10)*
- Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (IgM/IgG combined:100%, n=9)*
- Surescreen COVID-19 Coronavirus Rapid test Cassette (IgM/IgG combined: 98.2%, n=56)*
- AFIAS COVID-19 Ab, IgM/IgG (IgM: 99.6%; IgG: 98.2%, n=279)

Six (*) of these seven tests that meet the predetermined criteria for specificity of IgM and IgG both, have been evaluated with a total of < 200 samples and therefore require further testing with a larger number of sample sets. The Prometheus 2019-nCov IgG/IgM, PRIMA COVID-19 IgG/IgM Rapid Test and Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test have not yet been evaluated for specificity.

The following tests need further assessment for applicability in diagnostics because they do not have a specificity of > 98% for IgG but do not meet this criterion for IgM or for IgM/IgG combined:

- Zhejiang Orient Gene/Healgen COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (IgM: 92.6%; IgG: 98.6%, n=136 and IgM/IgG: 97.3%, n=73)*
- BIOSYNEX COVID-19BSS (IgM: 90.6; IgG: 100%, n=53)*
- BIOZEK Corona virus COVID rapid test (IgM: 85.9%; IgG: 98.2%, n=489)
- Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test (IgM: 96.0%; IgG: 98.0%, n=50)*
- Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (IgM: 96.0%; IgG:100%, n=25)*

Albeit in evaluations with a very limited number of samples, the following tests meet the predetermined criterion of sensitivity > 95% for combined IgG/IgM potential use as an **addition to the preferred diagnostics in seriously ill patients, from 14 days after onset of illness**. However, the standard for diagnostics in this setting is RT-PCR. Serology may have diagnostic value in this group of patients, where the clinical picture (based for instance on a CT scan) suggests there is a strong suspicion of a SARS-CoV-2 infection, but the PCR is repeatedly negative. The preference is however for ELISA tests, where higher sensitivity and specificity can be achieved than with POCT (see document preconditions for SARS-CoV-2 diagnostics). This will have to be investigated further.

- Diagnosure COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette (IgM and IgG both:100%, n=5)
- VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (IgM/IgG combined: 100%, n=8)
- Vomed COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (IgM/IgG combined: 100%, n=13)

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

Of these tests, Diagnosure and VivaDiag also meet the predetermined criteria for specificity. All tests used a very limited number of samples; further examination is therefore required for all tests.

The following tests need further assessment for applicability in diagnostics in **patients with severe infections who are hospitalised** and where samples are collected **>14 days after onset of illness** because they do have a sensitivity of > 95% for IgG but do not meet the sensitivity criterion of > 95% for IgM.

- Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM cassette Rapid test (IgG: 100%; IgM: 47.2%, n=36)
- InTec Rapid SARS-CoV-2 antibody (IgM/IgG) Test (IgG: 100%; IgM 83.3% n=36)
- Zhejiang Orient Gene/Healgen COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (IgG:100%; IgM: 88.9%, n=63)
- BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG: 96.6%; IgM: 93.1%, n=58)
- BIOZEK Corona virus COVID rapid test (IgG: 95.4%; IgM: 53.8%, n=130)
- Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (IgG: 100%; IgM: 40.0%, n=5)
- BOSON 2019-nCoV IgM/IgG combo test (IgG: 96.8%; IgM: 61.3%, n=62)
- Shanghai LiangRun Diagnostic kit for antibody IgM/IgG of Novel Coronavirus COVID-19 (IgG:100%; IgM:0%)

Of these tests, Cellex, and Shanghai Liangrun also meet the predetermined criteria for specificity. These are all observations based on a limited set of samples. The Prometheus, Surescreen and Medea Medical POC tests still need to be tested in patients with severe infections where samples are collected >14 days after onset of illness.

None of the evaluated rapid tests meet the predetermined criterion (in an evaluation with a limited number of samples) of sensitivity > 95% for diagnostics in a population of **patients with mild symptoms or with asymptomatic infections** where sample material was collected **>14 days after onset of symptoms**.

The IgG sensitivity of the Zhejiang Orient Gene/Healgen COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (93.2%, n= 74), the BIOZEK Corona virus COVID rapid test (85.7%, n=21), ACRO Biotech COVID-19 Rapid POCT test (90.9%, n=12) and the AFIAS COVID Ab (91.7%, n=36) in a population with mild symptoms meet the criterion of > 85% for sensitivity. Although all based on a small number of samples, they may possibly be suitable for testing subpopulations and for seroprevalence studies when sample collection is done **>14 days after onset of symptoms**. This could be sensible once national and international research has given a better understanding of how the presence of antibodies can be an indication for protective immunity against reinfection (and possibly for reduced contagiousness), but is not applicable yet. However, ascertaining this first in larger cohorts is imperative.

3.5 Preliminary conclusion based on initial laboratory findings

The following preliminary conclusions can be drawn based on the initial results:

1. None of the 22 investigated POC antibody tests meet the predetermined criteria for IgM and IgG sensitivity and IgG specificity based on adequate validation including a sufficient amount of diagnostic samples. Three of the 22 investigated POC antibody tests meet the predetermined criteria for diagnostics in severe infections, where samples were collected >14 days after onset of illness, but on very low sample numbers. However, the relevance and added value compared to other diagnostics are unclear because this is a group who were hospitalised and are usually diagnosed using PCR, so there is no benefit to carrying out a rapid

Status of the evaluation of serology POCT, version dated 15 July 2020

test compared to a routine ELISA. For patients with a negative SARS-CoV-2 PCR and a persistent strong suspicion, an antibody determination after >14 days can have added value, provided that the sensitivity is high. Investigations are still needed into whether these tests are suitable for severely ill patients in home or nursing home situations where a decision has been taken for other reasons to not hospitalise the patient. There seems as yet to be no added value from use in GP practices where patients with mild to moderate symptoms are seen (see next point). There is insufficient data for a definitive conclusion.

2. Of the POC antibody tests that were evaluated in populations with mild symptoms or asymptomatic infections where the material was collected after >14 days, none meet the predetermined criteria. For the time being, this indicates that the use of rapid tests in primary care is not recommended.

The POCTs that were evaluated in this report are tests that could be used outside laboratory conditions with whole blood from a finger prick as input material. This report only describes results and conclusions obtained in laboratory conditions, mostly with serum as the input material. Performance will be lower than reported here when the tests are used outside laboratories with finger-prick blood. Additionally, POCTs may be used outside a professional laboratory setting by people who have little experience, in which case vague bands or unclear instructions can lead to incorrect conclusions. This happens out of sight of the quality assurance process.

Finally, it must be noted once again that the World Health Organization (WHO) made a statement on 8 April 2020 about the use of POCT tests, advising that these tests should only be used for research purposes. They should not be used for any other purpose, such as clinical diagnostics or underlying evidence for policymaking, until more evidence has been provided and collected on the use for specific indications (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>).

4 Plan for the near future

This is a bundled report covering various datasets collected by Dutch medical microbiological laboratories, all ISO 15189 accredited with a flexible scope in the fields Medical Microbiology or Medical Immunology with relevant elements. The report will be updated as part of the regular response structure to COVID-19 when new validation data is obtained. The specifics and frequency of publishing reports are yet to be determined. However, until further notice, data relating to performance characteristics of tests to share with colleague laboratories can still be sent through the email address taskforce.serologie@rivm.nl.

Αναφορά

Κατάσταση της επικύρωσης των σημειακών ορολογικών δοκιμασιών για τη διάγνωση του SARS-CoV-2: σκέψεις για τη χρήση

Κατάσταση στις 15 Ιουλίου 2020

Συλλογή δεδομένων και υποβολή εκθέσεων από την Ομάδα Εργασίας Ορολογίας, η οποία αποτελεί μέρος της ολλανδικής Εθνικής Δομής Συντονισμού της Δοκιμαστικής Ικανότητας (Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, LCT).

Τα δεδομένα που περιγράφονται εδώ έχουν κοινοποιηθεί από τα ακόλουθα εργαστήρια:

COMICRO, Hoorn

Τμήμα Ιατρικής Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας, Diaconessenhuis, Ουτρέχτη Τμήμα Ιατρικής Μικροβιολογίας, Amsterdam UMC, Άμστερνταμ

Τμήμα Ιατρικής Μικροβιολογίας, Leiden University Medical Center, Leiden Τμήμα Ιατρικής Μικροβιολογίας, NoordwestZiekenhuisgroep, Alkmaar Infectious Disease Research, Diagnostics and laboratory Surveillance, RIVM, Bilthoven Laboratory for Medical Microbiology and Public Health (LabMicTA), Hengelo Laboratory for Medical Microbiology, PAMM Laboratories, Veldhoven

Ιατρική μικροβιολογία και πρόληψη λοιμώξεων, Ίδρυμα Sint Franciscus Vlietland Groep, Ρότερνταμ

Εργαστήριο Ιατρικής Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας, Νοσοκομείο Admiraal de Ruyter, Goes

Εργαστήριο Ιατρικής Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας, Νοσοκομείο Elisabeth-TweeSteden, Tilburg και Waalwijk

Ιατρικό Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Jeroen Bosch, 's-Hertogenbosch Ιατρική Μικροβιολογία, Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Μάαστριχτ, Μάαστριχτ Περιφερειακό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας Kennemerland, Haarlem

Saltro, Ουτρέχτη

Star-SHL, Etten-Leur και Ρότερνταμ Viroscience, Erasmus MC, Ρότερνταμ

Colophon

© Ομάδα Εργασίας Ορολογίας, μέρος της LCT | έκδοση: 15 Ιουλίου 2020

Με εξαίρεση τη χρήση για διαφημίσεις, προσλήψεις ή άλλες εμπορικές συστάσεις ή εκφράσεις, η παρούσα έκδοση μπορεί να διανεμηθεί ή να ληφθούν ή να παρατεθούν αποσπάσματα από αυτήν χωρίς προηγούμενη άδεια, εφόσον αναφέρεται η πηγή: Taskforce Serology, Dutch National Testing Capacity Coordination Structure, με τον τίτλο της δημοσίευσης και την ημερομηνία έκδοσης.

Πρόκειται για ένα ζωντανό έγγραφο. Θα εκδίδονται τακτικά νέες εκδόσεις του, στις οποίες τα δεδομένα θα επικαιροποιούνται, ανάλογα με τα δεδομένα επικύρωσης που παρέχονται από τα εργαστήρια.

Ομάδα εργασίας ορολογίας, μέρος της ολλανδικής εθνικής δομής συντονισμού της ικανότητας δοκιμών (LCT) Chantal Reusken, συντονίστρια | RIVM - IDS (Κέντρο για την έρευνα, τη διάγνωση και την εργαστηριακή επιτήρηση των λοιμωδών νοσημάτων)

Jean-Luc Murk | Νοσοκομείο Elisabeth-Tweesteden Maaik van den Beld | RIVM - IDS

Johan Reimerink | RIVM - IDS

Jan Kluytmans | Νοσοκομείο Amphia και Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMCU Marjolijn Wegdam | Ίδρυμα PAMM

Hans Zaaijer | Sanquin Bloedvoorziening και Amsterdam UMC Inge van Loo | Maastricht UMC+

Corine Geurts van Kessel | Viroscience Erasmus MC Marion Koopmans | Viroscience Erasmus MC

Αυτή είναι μια δημοσίευση του:

Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, LCT).

Εκδότες: taskforce.serologie@rivm.nl

Έλεγχος έκδοσης:

Έκδοση με ημερομηνία 13 Απριλίου 2020: πρώτη έκδοση Έκδοση με ημερομηνία 20 Απριλίου 2020: δεύτερη έκδοση

- [αλλαγή ορολογίας στην ολλανδική έκδοση]

- Κατάσταση της επικύρωσης POCT στις Κάτω Χώρες, επικαιροποιημένη μετά τις 20 Απριλίου (Τμήμα 2)

- Αξιολόγηση συμπληρωμένη με δεδομένα από το Ίδρυμα Franciscus Vlietland Groep, το Μικροβιολογικό Εργαστήριο Twente Achterhoek, το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Μάαστριχτ (Ενότητες 2 και 3).

Έκδοση με ημερομηνία 27 Απριλίου 2020: τρίτη έκδοση

- Κατάσταση της επικύρωσης POCT στις Κάτω Χώρες, επικαιροποιημένη μετά τις 27 Απριλίου (τμήμα 2)

- Προστέθηκε ο αριθμός των δειγμάτων στα οποία βασίζονται η ευαισθησία και η ειδικότητα (τμήμα 3)

- Η ειδικότητα υπολογίζεται επί του συνολικού αριθμού δειγμάτων από διάφορα εργαστήρια (τμήμα 3)

- Η αξιολόγηση συμπληρώθηκε με δεδομένα από το NoordwestZiekenhuisgroep (τμήματα 2 και 3) Έκδοση με ημερομηνία 5 Μαΐου 2020: τέταρτη έκδοση

- Προστέθηκε σύντομη εισαγωγή (τμήμα 1)

- Κατάσταση της επικύρωσης POCT στις Κάτω Χώρες, επικαιροποιημένη μετά τις 5 Μαΐου (τμήμα 2)

- Η αξιολόγηση συμπληρώθηκε με δεδομένα από τις Saltro και COMICRO (τμήματα 2 και 3) Έκδοση με ημερομηνία 19 Μαΐου 2020: πέμπτη έκδοση

- Κατάσταση της επικύρωσης POCT στις Κάτω Χώρες, επικαιροποιημένη μετά τις 19 Μαΐου (τμήμα 2)

- Ευαισθησία υπολογισμένη επί του συνολικού αριθμού δειγμάτων από διάφορα εργαστήρια (τμήμα 3.2)

- Αξιολόγηση συμπληρωμένη με δεδομένα από το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Leiden, το Νοσοκομείο Jeroen Bosch, τα εργαστήρια PAMM, το NoordwestZiekenhuisgroep και το COMICRO (τμήμα 3). Αυτό περιελάμβανε την προσθήκη πρόσθετων δεδομένων για τις ακόλουθες δοκιμές (τμήμα 3.2): Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test- BIOSYNEX COVID- 19 BSS- BIOZEK Coronavirus covid rapid test- BOSON 2019-nCoV IgM/IgM combo test- Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test.

Έκδοση με ημερομηνία 26 Μαΐου 2020: έκτη έκδοση

- Επικαιροποιημένα πνευματικά δικαιώματα (Ευχαριστίες)

- Κατάσταση της επικύρωσης που ενημερώθηκε μετά τις 26 Μαΐου (Τμήμα 2) Έκδοση με ημερομηνία 16 Ιουνίου 2020: έβδομη έκδοση

- Κατάσταση της επικύρωσης POCT στις Κάτω Χώρες, επικαιροποιημένη μετά τις 16 Ιουνίου (Τμήμα 2)

- Προσαρμοσμένο όριο αποκοπής σε ημέρες μετά την έναρξη της νόσου από 10 σε 14 ημέρες για λόγους ευαισθησίας. Επιπλέον, αφαιρέθηκαν όλα τα δεδομένα των οποίων η διάρκεια συλλογής υλικού μετά την έναρξη της ασθένειας είναι άγνωστη. Υπολογίστηκε εκ νέου όλη η ευαισθησία για τα στοιχεία α, β και γ (τμήμα 3.2).

- Η αξιολόγηση συμπληρώθηκε με δεδομένα από τα Star-SHL, Maastricht UMC+, Erasmus MC, Franciscus και Diakonessenhuis (τμήμα 3).

Έκδοση με ημερομηνία 15 Ιουλίου 2020: όγδοη έκδοση

- Η έκθεση είναι μεταφρασμένη στα αγγλικά

- Κατάσταση της επικύρωσης των POCT στις Κάτω Χώρες, επικαιροποιημένη μετά τις 15 Ιουλίου (Τμήμα 2)

- Προστίθεται η εξειδίκευση για IgM για όλες τις δοκιμές. Αυτό απαιτούσε την προσθήκη πρόσθετων δεδομένων για όλες τις δοκιμές (τμήμα 3.2)

- Η αξιολόγηση συμπληρώθηκε με δεδομένα από Franciscus, LUMC, νοσοκομείο Jeroen Bosch, NoordwestZiekenhuisgroep, Amsterdam UMC, PAMM, Saltro, Star-SHL, RIVM-IDS (τμήμα 3).

Πίνακας περιεχομένων

Κολοφώνιο 2

Έλεγχος έκδοσης: 3

1 Εισαγωγή και προβληματισμοί 5

1.1 Ιστορική αναδρομή: οι δυνατότητες της εξέτασης αντισωμάτων 5

1.2 Οι περιορισμοί των δοκιμών αντισωμάτων 6

1.3 Ποιο περιθώριο σφάλματος είναι αποδεκτό; 9

1.4 Σύσταση ότι οι δοκιμασίες αντισωμάτων πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση 10

2. Κατάσταση της επικύρωσης των δοκιμών αντισωμάτων POC 11

3. Αποτελέσματα και συμπεράσματα της επικύρωσης των δοκιμασιών αντισωμάτων POC σε ολλανδικά εργαστήρια 12

3.1 Πεδίο εφαρμογής και κριτήρια 12

3.2 Αποτελέσματα και συμπεράσματα για κάθε δοκιμή αντισωμάτων σε σημείο φροντίδας 13

3.3 Συσχέτιση με την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων 20

3.4 Σύνοψη των αρχικών εργαστηριακών ευρημάτων 21

3.5 Προκαταρκτικά συμπεράσματα με βάση τα αρχικά εργαστηριακά ευρήματα 22

4 Σχέδιο για το εγγύς μέλλον 23

1 Εισαγωγή και εκτιμήσεις.

Η έκθεση που διαβάζετε είναι η "Κατάσταση της επικύρωσης των σημειακών ορολογικών δοκιμασιών για τη διάγνωση του SARS-CoV-2: σκέψεις για τη χρήση", στην έκδοση με ημερομηνία 15 Ιουλίου 2020. Η συλλογή δεδομένων και η υποβολή εκθέσεων έχει γίνει από την Ομάδα Εργασίας Ορολογίας, η οποία αποτελεί μέρος της ολλανδικής Εθνικής Δομής Συντονισμού της Δοκιμαστικής Ικανότητας (Landelijke Coördinatiestructuur Testcapaciteit, LCT). Τα δεδομένα που περιγράφονται προέρχονται από δεκαεπτά διαφορετικά διαπιστευμένα κατά ISO 15189 εργαστήρια στις Κάτω Χώρες με ευέλικτο πεδίο εφαρμογής στους τομείς της Ιατρικής Μικροβιολογίας ή της Ιατρικής Ανοσολογίας με σχετικά στοιχεία. Το κεφάλαιο 1 εξηγεί το ιστορικό και τις εκτιμήσεις για τη χρήση των δοκιμών αντισωμάτων, απευθυνόμενο σε ένα ευρύτερο κοινό. Συνιστάται στους ειδικούς του

αντικειμένου να ξεκινήσουν με το Κεφάλαιο 2, όπου ξεκινούν οι περιγραφές των πιο τεχνικών πτυχών της παρούσας έκθεσης.

Από τις 17 Ιουλίου 2020, η LCT θα τερματιστεί λόγω της μετάβασης της ολλανδικής δομής αντιμετώπισης του COVID-19 από τη διαχείριση κρίσεων στη διαχείριση που ενσωματώνεται στην κανονική δομή πριν από την κρίση. Ως εκ τούτου, αυτή είναι η τελευταία έκδοση της παρούσας έκθεσης που δημοσιεύεται από την Ομάδα Εργασίας Ορολογίας. Ο προσδιορισμός των κενών γνώσεων, η παραγωγή γνώσεων, η εθνική ανταλλαγή και υποστήριξη όσον αφορά την εργαστηριακή ετοιμότητα και την αντιμετώπιση του COVID-19 και η χάραξη πολιτικής σχετικά με την ορολογική αντιμετώπιση του COVID-19 θα συνεχιστούν στο πλαίσιο αυτής της κανονικής δομής. Αυτό περιλαμβάνει τη συνέχιση αυτών των εκθέσεων στις οποίες γίνεται ανταλλαγή δεδομένων επικύρωσης-οι λεπτομέρειες και η συχνότητα θα καθοριστούν κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού του 2020.

1.1 Ιστορικό: οι δυνατότητες της εξέτασης αντισωμάτων.

Το ανθρώπινο σώμα παράγει αντισώματα ως απάντηση σε ξένα υλικά που το διαπερνούν: τα αντισώματα αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα αντισώματα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος συνεργάζονται για την καταπολέμηση ενός εισβάλλοντος παθογόνου και μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στην προστασία από μεταγενέστερες λοιμώξεις από το ίδιο παθογόνο. Μπορεί να χρειαστεί αρκετός χρόνος (αρκετές εβδομάδες) μέχρι να ξεκινήσει η παραγωγή αντισωμάτων. Τα αντισώματα κατασκευάζονται κατά παραγγελία για κάθε παθογόνο, πράγμα που σημαίνει ότι είναι αρκετά συγκεκριμένα. Τα αντισώματα έναντι ενός ιού της γρίπης δεν δεσμεύονται σε έναν κοροναϊό και το αντίστροφο, αν και μπορεί να υπάρχει κάποια διασταυρούμενη αντιδραστικότητα εντός ομάδων συγγενών ιών.

Όταν τα αντισώματα προστατεύουν από νέες λοιμώξεις, αναφέρονται ως προστατευτικά αντισώματα. Η παρουσία τους υποδηλώνει ανοσία. Τα αντισώματα είναι ικανά να το κάνουν αυτό έναντι ενός ευρέος φάσματος παθογόνων μικροοργανισμών. Ωστόσο, οι μηχανισμοί διαφυγής των παθογόνων μικροοργανισμών είναι μερικές φορές τόσο καλοί που ακόμη και μεγάλος αριθμός αντισωμάτων δεν προσφέρει προστασία. Το αν τα αντισώματα παρέχουν ανοσία ή όχι ποικίλλει από παθογόνο σε παθογόνο.

Πιθανές εφαρμογές των εξετάσεων αντισωμάτων είναι:

- Αξιολογήσεις του κατά πόσον κάποιος είχε κάποια λοίμωξη (πρόσφατα ή στο παρελθόν).
- Αξιολογήσεις του κατά πόσον κάποιος έχει ανοσία.

Κατά την τρέχουσα πανδημία SARS-CoV-2, υπήρξαν ορισμένες πολύ έντονες φωνές που υποστήριξαν τη χρήση δοκιμών αντισωμάτων για τον προσδιορισμό του ποσοστού του πληθυσμού που έχει ήδη υποστεί την ιογενή λοίμωξη, προκειμένου να διαπιστωθεί ποιος μπορεί να έχει ανοσία. Αυτό θα μπορούσε να παρουσιάσει πολυάριθμες επιλογές, όπως η διαφοροποίηση της πολιτικής μεταξύ των ατόμων που μπορεί να έχουν ανοσία και εκείνων που δεν έχουν ακόμη ανοσία. Εάν είναι γνωστό το μέγεθος του κλάσματος του πληθυσμού που έχει ανοσία, είναι δυνατόν να μοντελοποιηθεί ποια θα είναι τα αποτελέσματα των μέτρων που θα ληφθούν ή θα χαλαρώσουν. Συχνά γίνεται εδώ η εσφαλμένη υπόθεση ότι η παρουσία αντισωμάτων συσχετίζεται με πλήρη ανοσία έναντι επαναμόλυνσης.

Σε απάντηση στην αυξανόμενη ανάγκη για ικανότητα δοκιμών παγκοσμίως κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, προσφέρονται από διάφορους κατασκευαστές δοκιμασίες αντισωμάτων σε σημείο περιθάλησης (POCT) για χρήση εντός ή εκτός εργαστηρίου, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν κάποιος έχει COVID-19, προσδιορίζοντας γρήγορα την παρουσία αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2. Συχνότερα χρησιμοποιείται αίμα, συχνά από τρύπημα στο δάχτυλο (θεωρητικά, θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί συλλεγμένο σάλιο). Αυτός

ο τύπος εξέτασης ονομάζεται POCT επειδή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακριβώς δίπλα στον ασθενή - στο σημείο περίθαλψης - και παράγει αποτέλεσμα γρήγορα, γενικά εντός 10 έως 30 λεπτών. Οι εξετάσεις είναι σχεδόν όλες "εξετάσεις πλευρικής ροής", που σημαίνει ότι το δείγμα εισέρχεται σε μια ταινία, συνήθως από νιτροκυτταρίνη. Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) έχει προειδοποιήσει ότι, παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες διαθέσιμες POCT για την ανίχνευση αντισωμάτων πληρούν τους ευρωπαϊκούς κανονισμούς, υπάρχουν επίσης στην αγορά POCT με σήμανση CE που έχουν ψευδή τεκμηρίωση, ελλιπή τεχνική επικύρωση και ατεκμηρίωτους ισχυρισμούς απόδοσης (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) ενημέρωσε στις 8 Απριλίου 2020 ότι οι εν λόγω δοκιμασίες αντισωμάτων POC θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Ενθαρρύνουν επίσης περισσότερη έρευνα σχετικά με τη χρήση των POCTs για την επιτήρηση λοιμωδών νόσων και την επιδημιολογική έρευνα, αλλά όχι για τη διάγνωση μεμονωμένων ασθενών (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>). Εκτός από τις δοκιμασίες αντισωμάτων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και δοκιμασίες εξουδετέρωσης του ιού (VNT και PRNT). Αυτές χρησιμοποιούν το γεγονός ότι ειδικά αντισώματα στον ορό μπορούν να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό του ιού σε κυτταρικές καλλιέργειες. Αυτό θεωρείται γενικά ως ένδειξη της παρουσίας δυνητικά προστατευτικών αντισωμάτων. Ωστόσο, υπάρχουν μόνο λίγα εργαστήρια στις Κάτω Χώρες που καλλιεργούν ρουτίνα ιούς. Επιπλέον, η καλλιέργεια του SARS-CoV-2 πρέπει να γίνεται υπό αυστηρές συνθήκες ασφαλείας (BSL3). Στις Κάτω Χώρες, οι δοκιμές εξουδετέρωσης του ιού για τη διάγνωση του ανθρώπου είναι επί του παρόντος διαθέσιμες (απ' όσο γνωρίζουμε) στο RIVM-IDS και στο Erasmus MC.

Η παρούσα έκθεση περιγράφει εκτιμήσεις σχετικά με τις δοκιμές αντισωμάτων γενικά και τις δοκιμές POC ειδικότερα. Πραγματοποιεί επίσης μια αρχική συγκριτική μελέτη των POCT για την ανίχνευση αντισωμάτων που αξιολογήθηκαν σε ολλανδικά εργαστήρια και μοιράζεται τα προσωρινά αποτελέσματα και συμπεράσματα. Η παρούσα έκθεση θα επικαιροποιείται τακτικά, καθώς θα υποβάλλονται περισσότερα δεδομένα επικύρωσης στην Ομάδα Εργασίας Ορολογίας.

1.2 Οι περιορισμοί των δοκιμών αντισωμάτων.

Οι περιορισμοί των δοκιμασιών αντισωμάτων χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, δηλαδή i) την ανθρώπινη βιολογία και ii) τα χαρακτηριστικά των δοκιμασιών αντισωμάτων.

Περιορισμοί που απορρέουν από τη βιολογία των αντισωμάτων:

1) Χρειάζεται κάποιο χρονικό διάστημα μέχρι να παραχθούν αντισώματα. Οι πρώτες αναφορές σχετικά με τον SARS-CoV-2 δείχνουν ότι χρειάζεται ένας μήνας μετά την πρώτη ημέρα της ασθένειας για να υπερβεί το ποσοστό των μολυσμένων ατόμων που έχουν παράγει αντισώματα το 90%. Αυτό αποτελεί περιορισμό κατά τη διάρκεια μιας ταχέως εξαπλούμενης επιδημίας, καθώς σημαίνει ότι ένα μεγάλο ποσοστό ανθρώπων θα παράγει αρνητικό τεστ αντισωμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά τη μόλυνση. Τα αποτελέσματα των δοκιμών αντισωμάτων υστερούν τουλάχιστον δύο έως τέσσερις εβδομάδες σε σχέση με τον πραγματικό αριθμό των λοιμώξεων. Για τους παραπάνω λόγους, συχνά απαιτείται ένα δεύτερο δείγμα αίματος για να διαπιστωθεί εάν κάποιος είχε πρόσφατα λοίμωξη από έναν ιό. Αυτό το δεύτερο δείγμα αίματος χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της κινητικής των αντισωμάτων, όπως η μετάβαση από αρνητική σε θετική, η αυξημένη θετική απόκριση ή η αλλαγή της κατηγορίας των αντισωμάτων (π.χ. μετάβαση από IgM σε IgG).

2) Υπάρχουν διάφοροι τύποι αντισωμάτων έναντι διαφόρων τμημάτων του ιού και οι διαθέσιμες προς το παρόν εξετάσεις διαφέρουν ως προς το τι μετρούν. Για την αξιόπιστη ερμηνεία του αποτελέσματος, είναι σημαντικό να είναι γνωστές οι ακριβείς ιδιαιτερότητες των δοκιμών. Οι πληροφορίες αυτές δεν είναι πάντοτε διαθέσιμες (εμπιστευτικές για την εταιρεία). Λόγω της ποικιλομορφίας των αντιγόνων και των ανθρώπινων ανοσολογικών αποκρίσεων, οι δοκιμές πρέπει επίσης να αξιολογηθούν σε μεγάλη ομάδα ασθενών προτού εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

3) Ένα ποσοστό ανθρώπων που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2 και παρέμειναν ασυμπτωματικοί ή είχαν μόνο ήπια συμπτώματα φαίνεται να παράγει ελάχιστα ή καθόλου αντισώματα. Αυτό έχει παρατηρηθεί όχι μόνο στην τρέχουσα προκαταρκτική έρευνα αλλά και σε ασυμπτωματικές λοιμώξεις με τον H5N1. Αυτό σημαίνει ότι τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου ή οι μελέτες ατόμων σε κρίσιμα επαγγέλματα θα υποεκτιμήσουν τον πραγματικό αριθμό των λοιμώξεων. Δεν είναι σαφές κατά πόσο θα ισχύει αυτό, διότι δεν έχει γίνει ακόμη επαρκής

έρευνα σε ασυμπτωματικές και ήπιες λοιμώξεις με τον SARS-CoV-2, ώστε να είναι δυνατή η απάντηση στο ερώτημα αυτό. Είναι επίσης ασαφές αν τα άτομα με χαμηλό αριθμό αντισωμάτων έχουν ίσως μερική προστασία.

4) Τα αντισώματα είναι "κολλώδεις πρωτεΐνες" που ως επί το πλείστον δεν είναι τόσο συγκεκριμένες όσο θα θέλαμε για την απάντηση των ερωτημάτων μας. Για το ερώτημα αν οι άνθρωποι έχουν ήδη υποστεί τη λοίμωξη, η έλλειψη επαρκούς εξειδίκευσης είναι προβληματική επειδή ο SARS-COV-2 σχετίζεται με άλλους κορονοϊούς που είναι κοινός τύπος. Μπορεί επίσης να υπάρχουν διαταρακτικοί παράγοντες που δεν έχουν καμία σχέση με τις λοιμώξεις, όπως οι ρευματοειδείς παράγοντες. Τα αντισώματα που ανιχνεύετε χρησιμοποιώντας μια εξέταση SARS-CoV-2 μπορεί στην πραγματικότητα να είναι επίσης αντισώματα έναντι κάποιου άλλου κορονοϊού. Συνεπώς, η έλλειψη ειδικότητας οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα της εξέτασης.

5) Τα αντισώματα συχνά εξαφανίζονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Ο ρυθμός με τον οποίο εξαφανίζονται τα αντισώματα υπόκειται σε ατομική διακύμανση και εξαρτάται τόσο από το παθογόνο όσο και από τη σοβαρότητα της λοίμωξης που έχει υποστεί. Η εξαφάνιση των αντισωμάτων δίνει αρνητικά αποτελέσματα της εξέτασης που μπορεί να οδηγήσουν στο εσφαλμένο συμπέρασμα ότι κάποιος δεν είχε τη λοίμωξη. Το αποτέλεσμα σε ένα πρόγραμμα πληθυσμιακού ελέγχου είναι τότε μια υποεκτίμηση του αριθμού των ατόμων που είχαν τη λοίμωξη.

6) Για τον SARS-CoV-2, δεν γνωρίζουμε ακόμη αν και σε ποιο βαθμό η παρουσία αντισωμάτων συσχετίζεται με την ανοσία. Αν και είναι λογικό να πιστεύουμε ότι θα υπάρχει κάποιος βαθμός ανοσίας, χρειάζεται προσοχή δεδομένης της άφθονης εμπειρίας με άλλα αναπνευστικά παθογόνα που δείχνει ότι μια τέτοια συσχέτιση δεν είναι απαραίτητα η περίπτωση. Παράλληλα με άλλα αναπνευστικά παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων "κορονοϊών του κοινού κρυολογήματος", θεωρείται σήμερα ότι θα είναι δυνατή η επαναμόλυνση, κατά την οποία οι άνθρωποι θα είναι πιθανότατα λιγότερο άρρωστοι - ίσως πολύ λιγότερο άρρωστοι - ενώ πιθανώς θα είναι μολυσματικοί. Αυτό δεν μπορεί να αποκλειστεί και η έρευνα θα πρέπει να το καταστήσει σαφές τα επόμενα χρόνια. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο δεν είναι εγγυημένα ασφαλές να αφήνουμε άτομα με αντισώματα να φροντίζουν ασθενείς με COVID-19 χωρίς μέτρα προστασίας.

Περιορισμοί των εξετάσεων αντισωμάτων γενικά:

Οι εξετάσεις αντισωμάτων αναπτύσσονται για συγκεκριμένες εφαρμογές. Μια δοκιμή αντισωμάτων που προορίζεται για την απόδειξη οξέων λοιμώξεων σε ασθενείς πρέπει να πληροί διαφορετικές απαιτήσεις από μια δοκιμή που χρησιμοποιείται σε ένα πρόγραμμα διαλογής πληθυσμού ή μια δοκιμή για την απόδειξη του κατά πόσον οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας έχουν υποστεί λοίμωξη. Εάν μια δοκιμή χρησιμοποιείται εκτός του πεδίου εφαρμογής της, θα προκύψουν αναξιόπιστα αποτελέσματα.

Τα συγκεκριμένα προβλήματα με τις εξετάσεις αντισωμάτων είναι τα εξής:

1) Οι δοκιμασίες δεν έχουν επικυρωθεί για τον σκοπό για τον οποίο χρησιμοποιούνται ή πωλούνται. Πολλές από τις δοκιμασίες που προσφέρονται σήμερα έχουν επικυρωθεί με έρευνες σε ασθενείς COVID-19 με σοβαρά ενοχλήματα, συγκρίνοντας τους με υγιή άτομα. Αυτά είναι τα δύο άκρα του φάσματος και δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες που να επιτρέπουν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με το επίπεδο των διασταυρούμενων αντιδράσεων (ψευδώς θετικά αποτελέσματα των δοκιμών) ή την ευαισθησία των δοκιμών σε άτομα που είχαν ήπια λοίμωξη ή παρέμειναν ασυμπτωματικά (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα των δοκιμών).

2) Έλλειψη ευαισθησίας: η ευαισθησία είναι η ικανότητα της εξέτασης να ανιχνεύει τα προβλεπόμενα αντισώματα. Τα αντισώματα ανιχνεύονται με το να προσκολλώνται (δεσμεύονται) σε συστατικά του παθογόνου. Για να λειτουργήσει καλά, πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα σωστά μέρη του παθογόνου και να έχει διατηρηθεί σωστά το τρισδιάστατο σχήμα αυτών των συστατικών. Η τελευταία πτυχή δεν αποδεικνύεται πάντοτε ότι ισχύει. Επιπλέον, κάθε οργανισμός πρέπει να "εφεύρει τον τροχό" μόνος του όταν παράγει τα κατάλληλα αντισώματα. Κατά συνέπεια, υπάρχουν ατομικές διαφορές μεταξύ των αντισωμάτων που παράγονται. Τα συστατικά έναντι των οποίων ένα άτομο παράγει αντισώματα μπορεί να μην είναι τα ίδια με εκείνα που παράγει ένα άλλο άτομο. Αυτοί οι παράγοντες σημαίνουν ότι πολλές εξετάσεις αντισωμάτων δεν έχουν ευαισθησία 100% ή κοντά σε αυτήν. Η έλλειψη ευαισθησίας έχει ως αποτέλεσμα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

3) Έλλειψη εξειδίκευσης: Η εξειδίκευση είναι η ικανότητα μιας εξέτασης να επισημαίνει τα άτομα ως αρνητικά εάν δεν έχουν τα απαιτούμενα αντισώματα (δηλαδή δεν έχουν υποστεί τη λοίμωξη). Τα αντισώματα είναι κολλώδη μόρια. Μερικές φορές προσκολλώνται σε συστατικά της εξέτασης που δεν είναι σχετικά. Εάν τα παθογόνα

σχετίζονται μεταξύ τους, τα αντισώματα έναντι ενός τέτοιου παθογόνου μπορούν να προσκολληθούν σε συστατικά του άλλου παθογόνου. Μια καλή εξέταση αντισωμάτων χρησιμοποιεί συστατικά του παθογόνου που είναι όσο το δυνατόν πιο μοναδικά. Εάν η ειδικότητα είναι μικρότερη από 100%, αυτό σημαίνει ότι μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

4) Οι εξετάσεις αντισωμάτων που μετρούν τις ποσότητες προστατευτικών αντισωμάτων είναι εντάσεως εργασίας και δύσκολα διεξάγονται σε μεγάλη κλίμακα. Οι διαθέσιμες στο εμπόριο δοκιμασίες δεν έχουν ως επί το πλείστον επικυρωθεί ως προς την καταλληλότητά τους για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων προστατευτικών αντισωμάτων.

5) Επειδή πρόκειται για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι ενός νέου ιού, η μέθοδος σε αυτή την περίπτωση θα είναι νέα και υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία με αυτήν σε αυτό το στάδιο. Η χρήση αυτών των εξετάσεων σε μεγάλες ομάδες θα αποκαλύψει τα πιθανά προβλήματα, όπως π.χ. τα ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται ορισμένα φάρμακα, η μεταβλητότητα της ευαισθησίας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η σταθερότητα των εξετάσεων μετά την αποθήκευση κ.ο.κ.

Ειδικό περιορισμό των POC τεστ αντισωμάτων (ταχείες δοκιμασίες).

1) Παρόμοιοι με την ορολογική επικύρωση: σε γενικές γραμμές υπάρχουν συχνά μόνο πολύ περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τους ασθενείς των οποίων το αίμα χρησιμοποιήθηκε για τον χαρακτηρισμό της απόδοσης της δοκιμής. Οι σχετικές πληροφορίες που λείπουν περιλαμβάνουν: (1) τη σχέση μεταξύ της στιγμής της αιμοληψίας και της πρώτης ημέρας της ασθένειας, (2) πόσο βαριά άρρωστοι ήταν οι ασθενείς, (3) αν χρησιμοποιήθηκε ολικό αίμα (π.χ. από δακτυλική παρακέντηση) ή ορός, (4) τα χαρακτηριστικά των ασθενών για τα αρνητικά δείγματα και (5) αν εξετάστηκε η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με αντισώματα έναντι άλλων ανθρώπινων κοροναϊών. Τα σημεία (1) έως (3) είναι καθοριστικοί παράγοντες της ευαισθησίας της εξέτασης- τα σημεία (4) και (5) είναι καθοριστικοί παράγοντες της ειδικότητας. Επειδή λείπουν οι πληροφορίες σχετικά με αυτά τα σημεία, οι POCT πρέπει να αξιολογηθούν με ακρίβεια ώστε να καταστεί δυνατός ο καθορισμός των πληθυσμών στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ποιο χρόνο μετά τη μόλυνση.

2) Οι δοκιμασίες αναπτύχθηκαν για χρήση από τον γενικό πληθυσμό και ο τρόπος ανάγνωσης της δοκιμασίας είναι υποκειμενικός. Μπορείτε να δείτε μια γραμμή ή όχι; Για πολλές από αυτές τις εξετάσεις, είναι σημαντικό η ανάγνωση της εξέτασης να γίνεται τη σωστή στιγμή (για παράδειγμα 15 λεπτά μετά την εφαρμογή της σταγόνας αίματος). Κατά την αξιολόγηση του τεστ σε οικιακές καταστάσεις, οι άνθρωποι που έχουν αμφιβολίες σχετικά με την ένταση της ζώνης συχνά αφήνουν το τεστ όρθιο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, γεγονός που προκαλεί το πιο έντονο χρώμα πολλών ζωνών, με αποτέλεσμα πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Γενικά, η εμπειρία στη χρήση και την ανάγνωση των τεστ αυξάνει την αξιοπιστία. Όσο πιο συχνά το κάνετε, τόσο καλύτερα γνωρίζετε πώς να χειρίζεστε το τεστ και ποια είναι η έννοια ενός ασθενούς σήματος, για παράδειγμα. Το τυποποιημένο υλικό (ορός) και η τυποποιημένη μέθοδος χρήσης βοηθούν στην παραγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Εν ολίγοις, τα χαρακτηριστικά των δοκιμών που καθορίζονται σε ένα εργαστήριο δεν ισχύουν αυτόματα σε μια κατάσταση όπου οι άνθρωποι χρησιμοποιούν και διαβάζουν οι ίδιοι τις δικές τους δοκιμασίες.

3) Μια άλλη ασυμφωνία που εμφανίζεται κατά τη χρήση ενός POCT στο σπίτι είναι η χρήση αίματος από τρύπημα στο δάχτυλο. Το αίμα που λαμβάνεται από τρύπημα δακτύλου είναι μια μορφή ολικού αίματος. Αυτό περιέχει επίσης όλους τους τύπους κυττάρων στο αίμα. Ο ορός είναι το υγρό που παραμένει όταν το πλάσμα του αίματος αφαιρεθεί να πήξει και αυτός ο θρόμβος φυγοκεντρηθεί. Τα κύτταρα του αίματος έχουν στη συνέχεια αφαιρεθεί από τον ορό. Η διαφορά όγκου μεταξύ ορού και ολικού αίματος είναι περίπου 60%. Εάν για την εξέταση χρησιμοποιηθεί ο ίδιος όγκος ολικού αίματος ή ορού (για παράδειγμα μια μεγάλη σταγόνα), ο ορός έχει περισσότερα αντισώματα από το ολικό αίμα. Αυτό καθιστά τις εξετάσεις ορού πιο αποτελεσματικές από τις εξετάσεις ολικού αίματος. Αν και τα φυλλάδια συσκευασίας συνήθως δεν το αναφέρουν, οι κατασκευαστές πιθανόν να έχουν χρησιμοποιήσει ορό για την επικύρωση των δοκιμών τους, επειδή ο ορός χρησιμοποιείται κυρίως για τις εξετάσεις αντισωμάτων παγκοσμίως. Τα δείγματα αίματος αποθηκεύονται επίσης γενικά με τη μορφή ορού.

1.3 Ποιο περιθώριο σφάλματος είναι αποδεκτό;

Οι περιορισμοί που αναφέρθηκαν παραπάνω δίνουν μια εντύπωση της πολυπλοκότητας των δοκιμών αντισωμάτων. Δεν υπάρχουν ακόμη καθόλου εξετάσεις αντισωμάτων που να είναι αλάνθαστες - ούτε καν μεταξύ των εξετάσεων που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης, όπως αυτές για τον HIV. Οι εξετάσεις που έχουν αναπτυχθεί κατά του SARS-CoV-2 βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης και οι μελέτες σχετικά με την αξιοπιστία αυτών των εξετάσεων είναι περιορισμένες ή σχεδόν ανύπαρκτες. Συνεπώς, θα ήταν λογικό να προσδιοριστεί πρώτα η αξιοπιστία των δοκιμών αυτών υπό το πρίσμα του πλαισίου στο οποίο χρησιμοποιούνται, προτού εφαρμοστεί η χρήση τους στο πλαίσιο της πολιτικής.

Πόσο συχνά μπορεί ένα τεστ να δίνει λανθασμένα αποτελέσματα, αν πρόκειται να παραμείνει χρησιμοποιήσιμο; Αυτό εξαρτάται από τις συνέπειες του αποτελέσματος. Εάν κάποιος θέλει να μάθει μόνο αν είχε λοίμωξη από SARS-CoV-2 ως θέμα ενδιαφέροντος, ένα λανθασμένο αποτέλεσμα θα έχει πιθανώς μικρή επίδραση. Εάν κάποιος με ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα πιστεύει ότι έχει ανοσία και, ως εκ τούτου, συμπεριφέρεται με τρόπο υψηλού κινδύνου, οι συνέπειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές. Στην ακραία περίπτωση όπου τα μέτρα μειώνονται σε εθνικό επίπεδο με βάση την υπόθεση ότι ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού έχει ανοσία (για την οποία η μοντελοποίηση δείχνει ότι απαιτείται ένα επίπεδο ανοσίας 50-60% στον ευρύτερο πληθυσμό) και ένα σημαντικό ποσοστό των αποτελεσμάτων των εξετάσεων που στηρίζουν αυτή την απόφαση είναι ψευδώς θετικά, θα μπορούσε να προκύψει μια νέα μεγάλη επιδημία. Εάν ένα σημαντικό ποσοστό των αποτελεσμάτων είναι ψευδώς αρνητικά, τα μέτρα θα μπορούσαν να παραμείνουν σε ισχύ περισσότερο από όσο χρειάζεται. Αυτό είναι πέρα από το γεγονός ότι δεν είναι ακόμη επαρκώς σαφές σε ποιο βαθμό η παρουσία IgG συσχετίζεται με την πραγματική προστασία.

Οι εξετάσεις αντισωμάτων που προσφέρονται σήμερα σε μεγάλη κλίμακα για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 έχουν αναπτυχθεί για να δείχνουν οξείες λοιμώξεις μεταξύ ατόμων που έχουν ή είχαν πρόσφατα σημαντικά συμπτώματα. Έρχονται με εντυπωσιακές προδιαγραφές που δηλώνουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Οι εξετάσεις αυτές έχουν γενικά επικυρωθεί με τη χρήση δειγμάτων από νοσοκομειακούς ασθενείς. Πρόκειται για έναν επιλεκτικό πληθυσμό ασθενών με σοβαρά συμπτώματα, στους οποίους έχουμε μάθει στο μεταξύ ότι παράγουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων. Οι αξιολογήσεις αυτές ελάχιστα εξέτασαν δείγματα (αν εξέτασαν καθόλου) από άτομα με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις. Δεν έχει εξεταστεί ούτε η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με άλλους κορονοϊούς ούτε κάθε είδους άλλες καταστάσεις σε ανθρώπους που μπορούν να προκαλέσουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα. Τέλος, οι εξετάσεις αυτές δεν αναπτύχθηκαν για να ελέγξουν την παρουσία ανοσίας σε ανθρώπους ή για να κάνουν πληθυσμιακό έλεγχο. Η χρήση τους για τους σκοπούς αυτούς θα οδηγούσε σε υψηλά ποσοστά εσφαλμένων αποτελεσμάτων.

Ένα παράδειγμα υπολογισμού:

Ας υποθέσουμε ότι το 3% του ολλανδικού πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον SARS-CoV-2. Προσπαθούμε στη συνέχεια να το προσδιορίσουμε χρησιμοποιώντας μια ορολογική εξέταση που έχει ευαισθησία 99% και ειδικότητα 97%. Αυτά θα ήταν εντυπωσιακά χαρακτηριστικά δοκιμής για μια ορολογική δοκιμή. Πολλές εξετάσεις αντισωμάτων σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης που χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση στα νοσοκομεία έχουν στοιχεία που δεν είναι τόσο καλά.

Η εξέταση του πληθυσμού με ένα τέτοιο τεστ θα οδηγούσε ωστόσο στο να είναι λανθασμένα περίπου τα μισά από όλα τα θετικά αποτελέσματα του τεστ! Η θετική προγνωστική αξία είναι 50%. Το τεστ λοιπόν δεν τα καταφέρνει καλύτερα από το να ρίχνει ένα νόμισμα. Είναι αυτό αποδεκτό;

Πώς είναι δυνατόν; Από κάθε 100 άτομα, μόνο 3 θα έχουν υποστεί λοίμωξη. Η ειδικότητα του τεστ είναι 97%, επομένως 3 άτομα θα έχουν επίσης ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Πράγματι, και τα 3 μολυσμένα άτομα θα βρεθούν πιθανότατα, καθώς η ευαισθησία είναι 99%. Αλλά μόνο 3 από τα 6 θετικά αποτελέσματα είναι σωστά. Η θετική προγνωστική αξία του τεστ είναι χαμηλή. Η αρνητική προγνωστική αξία είναι όμως πολύ καλύτερη, στο 99,9%.

Εάν το 20% του πληθυσμού έχει προσβληθεί από SARS-CoV-2, η θετική προγνωστική αξία με το ίδιο τεστ είναι περίπου 93%, δηλαδή πολύ καλύτερη. Σε ένα νοσοκομειακό πληθυσμό, όπου η εκ των προτέρων πιθανότητα της συγκεκριμένης πάθησης είναι υψηλή (η εξέταση θα έχει ζητηθεί επειδή υπάρχει συγκεκριμένη υποψία για κάτι), το πρόβλημα της έλλειψης ειδικότητας είναι μικρότερο από ό,τι στον μη στοχευμένο έλεγχο, όπου ο επιπολασμός είναι πολύ μικρότερος. Αυτό δείχνει ότι το τεστ πρέπει να εξετάζεται στο πλαίσιο του πληθυσμού και της κατάστασης στην οποία χρησιμοποιείται. Συνεπώς, τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αντισωμάτων δεν είναι

εύκολο να ερμηνευθούν, παρόλο που μπορεί να είναι εύκολο να πραγματοποιηθούν στο ιατρείο του γενικού ιατρού ή στο σπίτι.

1.4 Σύσταση ότι οι εξετάσεις αντισωμάτων πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση.

Οι εξετάσεις αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2 έχουν αναπτυχθεί πολύ πρόσφατα. Έχουν αναπτυχθεί για τον προσδιορισμό λοιμώξεων σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί σε νοσοκομεία: άτομα που υποφέρουν από σοβαρά συμπτώματα και με υψηλή εκ των προτέρων πιθανότητα μόλυνσης με SARS-CoV-2. Οι προδιαγραφές μπορεί να φαίνονται εντυπωσιακές, αλλά η ανεξάρτητη έρευνα που έχει διεξαχθεί μέχρι στιγμής δείχνει ότι οι προδιαγραφές αυτές δεν μπορούν να αναπαραχθούν εάν χρησιμοποιηθεί ένας ευρύτερος πληθυσμός ασθενών. Η εφαρμογή μιας εξέτασης εκτός της προβλεπόμενης ομάδας-στόχου για τη συγκεκριμένη εξέταση μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλο αριθμό εσφαλμένων αποτελεσμάτων. Παρά τον υψηλό βαθμό επείγοντος, η χρήση των δοκιμών δεν είναι επιθυμητή πριν από την απαιτούμενη ενδελεχή αξιολόγησή τους.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προέβη σε δήλωση στις 8 Απριλίου 2020 σχετικά με τη χρήση των δοκιμών POCT και συνιστά οι εν λόγω δοκιμασίες να χρησιμοποιούνται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για οποιονδήποτε άλλο σκοπό, όπως για κλινική διάγνωση ή για την υποκείμενη τεκμηρίωση για τη χάραξη πολιτικής, έως ότου παρασχεθούν και συγκεντρωθούν περισσότερα στοιχεία σχετικά με τη χρήση τους για συγκεκριμένες ενδείξεις (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>).

Τα κεφάλαια 2 και 3 παρακάτω μοιράζονται τα προσωρινά αποτελέσματα των αξιολογήσεων στις Κάτω Χώρες σχετικά με τις πιθανές εφαρμογές των POCT.

2. Κατάσταση της επικύρωσης των δοκιμασιών αντισωμάτων POC.

Κατάσταση στις 15 Ιουλίου 2020

Οι καταγραφές της κατάστασης επικύρωσης των ορολογικών δοκιμασιών πραγματοποιήθηκαν μέσω της Ολλανδικής Εταιρείας Ιατρικής Μικροβιολογίας (NVMM). Πενήντα τρία εργαστήρια ανταποκρίθηκαν σε αυτά τα αιτήματα απογραφής, από τα οποία προκύπτει ότι στις 15 Ιουλίου 2020 υπήρχαν 27 διαφορετικές δοκιμασίες αντισωμάτων POC σε διάφορα στάδια επικύρωσης στις Κάτω Χώρες. Συνολικά 204 διαφορετικές POC δοκιμές ήταν διαθέσιμες στην αγορά παγκοσμίως στις 14 Ιουλίου 2020 (<https://www.finddx.org/>)- δεδομένου ότι τέθηκε σε εφαρμογή η Εθνική Κοινοπραξία Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων, η ταξινόμηση και η επιλογή γινόταν κεντρικά. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι 27 δοκιμές που βρίσκονται σε κάποιο στάδιο επικύρωσης στις Κάτω Χώρες, συμπεριλαμβανομένων πέντε δοκιμών για τις οποίες δεν έχουν ακόμη ληφθεί δεδομένα επικύρωσης. Ο κατάλογος αυτός καταρτίστηκε με βάση πληροφορίες από τα εργαστήρια που ανταποκρίθηκαν στο αίτημα παροχής πληροφοριών και ενδέχεται να μην είναι πλήρης.

Πίνακας 1. Δοκιμασίες αντισωμάτων POC σε διάφορα στάδια επικύρωσης στις Κάτω Χώρες στις 15 Ιουλίου 2020.

Στάδιο αξιολόγησης (n εργαστήρια)

POCT Κατασκευαστής Ρυθμιστικό Τελειωμένο Ξεκίνησε Προγραμματισμένο

2019 nCOV IgG/IgM Rapid test Dynamiker Biotechnology

(Tianjin) Co., Ltd CE-IVD 2 0 0

Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM

κασέτα, ταχεία εξέταση Celllex Inc. CE-IVD 3 0 0

InTec Rapid SARS-CoV-2 αντίσωμα

(IgM/IgG) InTec PRODUCTS Inc. CE-IVD 2 1 0

COVID-19 Ταχεία δοκιμή IgM/IgM

Κασέτα Zhejiang Orient Gene

Biotech Co., Ltd./Healgen CE-IVD 5 0 0 0

BIOSYNEX COVID-19 BSS BIOSYNEX CE-IVD 2 0 0

BIOZEK Corona virus COVID rapid

δοκιμή Biozek medical CE-IVD 7 1 0

Acro Biotech COVID-19 Rapid POC

δοκιμή Acro Biotech CE-IVD 3 0 0

Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid

test Biomerica Inc. CE-IVD 1 0 0

DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM

κασέτα ταχείας δοκιμής GritOverseas Pte. Ltd άγνωστο 1 0 0

Διαγνωστικό κιτ για το αντίσωμα IgM/IgG

του νέου κοροναϊού COVID-19 Shanghai LiangRun,

Biomedicine Tech. Co., Ltd CE-IVD 1 0 0

2019-nCoV IgM/IgM combo test BOSON Biotech CE-IVD 7 0 0

2019-nCoV IgG/IgM Test Cassette Prometheus Bio Inc. CE-IVD 1 0 0

VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid

VivaChek Biotech

(Hangzhou) Co. Ltd. CE-IVD 1 0 0

Γρήγορη δοκιμή COVID-19 IgG/IgM

Κασέτα Vommed άγνωστο 1 0 0

Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test Beijing Wantai Biological RUO 2 0 0

Το μη επεμβατικό τεστ MEGA του SARS-CoV-2 Absea Biotechnology Ltd Σε εξέλιξη
nt 1 0 0

OnSite COVID-19 IgG/IgM Rapid

CTK Biotech, Inc. CE-IVD 3 0 0

SureScreen COVID-19 Coronavirus

SureScreen Diagnostics CE-IVD 1 0 0 0

PRIMA COVID-19 IgG/IgM ταχεία δοκιμή

PRIMA Lab S.A. CE-IVD 1 0 0 0

Δοκιμή αντισωμάτων SARS-CoV-2 (LF)

μέθοδος) Guangzhou Wondfo

Biotech Co Ltd CE-IVD 1 0 0 0
 COVID-19 rapid test Medea Medical Co. CE-IVD 1 0 0
 AFIAS COVID-19 Ab, IgM/IgG Boditech Med. Inc. CE-IVD 1 0 0
 COVID PRESTO Ag AAZ-LMB άγνωστο 0 1 1 1
 COVID PRESTO® AAZ-LMB CE-IVD 0 1 0
 Alltest 2019-nCoV IgG/IgM Rapid
 Δοκιμή Hangzhou Alltest Biotech
 Co. Ltd CE-IVD 0 1 0
 Bioeasy COVID-19 Coronavirus
 IgG/IgM GICA Kit ταχείας δοκιμής Shenzhen Bioeasy
 Βιοτεχνολογία CE-IVD 0 0 1
 STANDARD Q Covid-19 Ag SD Biosensor CE-IVD 0 0 1

Η υλοποίηση των σχεδίων για περαιτέρω έρευνα σε αυτές τις δοκιμές POC και η επακόλουθη επικύρωση των εν λόγω δοκιμών εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα και την παράδοση των δοκιμών. Διάφορα εργαστήρια δήλωσαν ότι υπήρξαν προβλήματα με την παράδοση ορισμένων από τις δοκιμές POC που αναφέρονται ανωτέρω. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ορισμένες επικυρώσεις να διεξαχθούν λιγότερο εκτεταμένα από ό,τι θα ήταν κανονικά επιθυμητό.

3 Αποτελέσματα και συμπεράσματα της επικύρωσης δοκιμών αντισωμάτων POC σε ολλανδικά εργαστήρια

3.1 Πεδίο εφαρμογής και κριτήρια

Κατάσταση στις 15 Ιουλίου 2020

Τα διαθέσιμα αποτελέσματα από επικυρώσεις δοκιμών POC στις 15 Ιουλίου 2020 είναι κυρίως τα αποτελέσματα διαδικασιών επικύρωσης που είναι περιορισμένες επειδή ορισμένα kit είναι ή δεν ήταν διαθέσιμα σε μεγάλες ποσότητες. Συνεπώς, τα δεδομένα της παρούσας έκθεσης μπορούν να θεωρηθούν ως ένας αρχικός έλεγχος για τη δυνατότητα εφαρμογής των δοκιμών αντισωμάτων POC. Οι δοκιμασίες που παρουσιάζουν καλές επιδόσεις μπορούν ενδεχομένως να επιλεγούν για ενδελεχή επικύρωση, εάν είναι διαθέσιμες σε επαρκείς αριθμούς.

Επειδή ο SARS-CoV-2 εμφανίστηκε μόλις πρόσφατα στις Κάτω Χώρες, η ευαισθησία και η ειδικότητα των αντισωμάτων IgG (έναντι των IgA και IgM) είναι σημαντικές εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης για την ύπαρξη της λοίμωξης. Η χρήση της ορολογίας (και μαζί με αυτήν, της ορολογικής POCT) συνιστάται προς το παρόν μόνο, εάν είναι επαρκώς αξιόπιστη, για τη φροντίδα οξέων ασθενών. Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούν οι εξετάσεις αντισωμάτων διαφέρουν ανάλογα με το πού πρόκειται να εφαρμοστεί η εξέταση. Σε αυτόν τον αρχικό έλεγχο των δοκιμών αντισωμάτων POC¹, χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια (γνώμη εμπειρογνομόνων) για την αξιολόγηση μιας δοκιμασίας ως υποσχόμενης:

- Για τη διάγνωση μεμονωμένων ασθενών: Αντισώματα IgG και IgM: και τα δύο χωριστά, με ειδικότητα >98% και ευαισθησία >95% από 14 ημέρες² μετά την εμφάνιση είτε σοβαρών είτε ήπιων συμπτωμάτων.

- Μόλις η εθνική και διεθνής έρευνα δώσει μια καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η παρουσία αντισωμάτων μπορεί να αποτελέσει ένδειξη προστατευτικής ανοσίας έναντι επαναμόλυνσης (και ενδεχομένως μειωμένης μεταδοτικότητας), μπορεί να είναι χρήσιμο να εξεταστεί κατά πόσον άτομα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ή υποπληθυσμούς (όπως οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και οι φροντιστές με βάση την οικογένεια) έχουν υποστεί λοίμωξη από SARS-CoV-2: Μόνο IgG: ειδικότητα >98%, ευαισθησία >85% από 14 ημέρες¹ μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

- Επιδημιολογικές και ορολογικές μελέτες επιπολασμού: Μόνο IgG: ειδικότητα >98%, ευαισθησία >95%

1 Οι POCT της παρούσας έκθεσης κυκλοφορούν στην αγορά για τις δοκιμασίες IgG και IgM. (Δεν υπάρχουν δοκιμασίες IgA ή ολικής IgG).

2 Οι διεθνείς διαβουλεύσεις (στην εργαστηριακή/τεχνική ομάδα εργασίας του ΠΟΥ και αλλού) δείχνουν ολοένα και περισσότερο ότι είναι δυνατόν να προσδιοριστεί με το υψηλότερο επίπεδο βεβαιότητας μόνο με τη χρήση ορολογίας εάν κάποιος έχει υποστεί λοίμωξη από 4 εβδομάδες μετά την έναρξη εμφάνισης των συμπτωμάτων. Αυτό είναι ένα ζωντανό έγγραφο και θα παρέχονται τροποποιήσεις καθώς τα δεδομένα σχετικά με την κινητική των ανοσολογικών αποκρίσεων σε διάφορους πληθυσμούς γίνονται πιο ισχυρά.

Δεν πρόκειται για απόλυτα κριτήρια, αλλά για συστάσεις της Ομάδας Εργασίας Ορολογίας που βασίζονται στη γνώμη των εμπειρογνομόνων. Η εφαρμοσιμότητα αυτών των κριτηρίων θα πρέπει να αξιολογηθεί από τον τοπικό εμπειρογνώμονα σε κάθε περίπτωση.

3.2. Αποτελέσματα και συμπεράσματα για κάθε εξέταση αντισωμάτων σε σημείο περίθαλψης.

Κατάσταση στις 15 Ιουλίου 2020

Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα για κάθε POCT για την ανίχνευση αντισωμάτων (όλα ανιχνεύουν τόσο την IgG όσο και την IgM που μπορούν να διαβαστούν ξεχωριστά) περιγράφονται παρακάτω, δηλώνοντας τέσσερα σημεία διαδοχικά κάθε φορά:

- Ευαισθησία IgM και IgG σε ασθενείς (επιβεβαιωμένη θετική με RT-PCR) με σοβαρά συμπτώματα και με δείγματα ορού που ελήφθησαν > 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου.
- Ευαισθησία IgM και IgG σε ασθενείς (επιβεβαιωμένη θετική με RT-PCR) με σοβαρά συμπτώματα και με δείγματα ορού που ελήφθησαν < 14 ημέρες από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η ευαισθησία μιας εξέτασης αυτής της κατηγορίας δεν μπορεί να εκτιμηθεί σωστά λόγω του ότι η στιγμή της δειγματοληψίας είναι τόσο πρώιμη στην πορεία της λοίμωξης.
- Ευαισθησία IgM και IgG σε πληθυσμούς (επιβεβαιωμένα θετικούς με RT-PCR) χωρίς συμπτώματα ή με ήπια συμπτώματα με δείγματα ορού που λαμβάνονται > 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου.
- Ειδικότητα IgM και IgG.

Όταν πολλά εργαστήρια έχουν αξιολογήσει την ίδια δοκιμασία σε ασθενείς της ίδιας ομάδας, τα αποτελέσματα ομαδοποιούνται για τον υπολογισμό της συνολικής ευαισθησίας ή ειδικότητας.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έκθεσης είναι προσωρινά- πολλά εργαστήρια εξακολουθούν να διενεργούν δοκιμές παρακολούθησης με π.χ. διαφορετικές ομάδες ασθενών.

Dynamiker Biotechnology 2019 nCOV IgG/IgM Rapid test (2 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=44- ειδικότητα n=13)

- Η ευαισθησία για το συνδυασμένο IgG/IgM που αναφέρθηκε μόνο (71,4%, n=7) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- Η ευαισθησία για τον συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 19,2% (n=26) σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- Οι ευαισθησίες IgM και IgG (και οι δύο 63,6%, n=11) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- Οι ειδικότητες IgM και IgG (και οι δύο 92,3%, n=13) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM κασέτα Rapid test (3 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πάνελ n=193- ειδικότητα n=112)

a. Η ευαισθησία IgG (100%, n=36) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (47,2%) ή ο συνδυασμός IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (0%, n=2) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι και οι δύο 57,1% (n=7), ή 59,0% για το συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (n=83) σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤ 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (21,5 % και 75,4 %, n=65) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Οι ειδικότητες IgM και IgG (99,1% και 98,2%, n=112) πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

InTec Rapid SARS-CoV-2 αντίσωμα (IgM/IgG) Test (2 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=175- ειδικότητα n=112)

a. Η ευαισθησία IgG (100%, n=36) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM είναι χαμηλότερη, 83,3%, και δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι και οι δύο 75,0% (n=8) ή 86,8% για το συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρεται μόνο (n=68) σε ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤ 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (28,6 % και 69,3 %, n=63) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν μετά από >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Οι ειδικότητες IgM και IgG (87,5 και 95,5% (n=112) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Zhejiang Orient Gene COVID-19 IgM/IgM Rapid Test Cassette (5 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πάνελ n=349- ειδικότητα n=210)

a. Η ευαισθησία IgG (100%, n=63) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (88,9%) ή η συνδυασμένη IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (90,5%, n=21) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια για τη διάγνωση σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 52,9% και 47,1% (n=17) ή 60,1% για το συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (n=158) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες για τις IgM και IgG (94,6% και 93,2%, n=74) ή για το συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (77,8%, n=9) δεν πληρούν όλα τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν μετά από >14 ημέρες. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Η ειδικότητα IgG (98,6%, n=136) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια, ενώ η ειδικότητα IgM (92,6%) και ο συνδυασμός IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (97,3%, n=73) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

BIOSYNEX COVID-19 BSS (2 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=158- ειδικότητα n=53)

a. Η ευαισθησία IgG (96,6%, n=58) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια για διάγνωση σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (93,1%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια για τη διάγνωση σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 65,0% και 44,0% (n=100) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Τα χαρακτηριστικά στις ήπιες λοιμώξεις SARS-CoV-2 δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.

d. Η ειδικότητα IgG (100%, n=53) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια, ενώ η ειδικότητα IgM (90,6%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

BIOZEK Coronavirus COVID rapid test (7 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=379- ειδικότητα n=489)

a. Η ευαισθησία IgG (95,4%, n=130) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια για τη διάγνωση σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (53,8%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 39,0% και 58,3% (n=228) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (28,6% και 85,7%, n=21) δεν πληρούν όλα τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν μετά από >14 ημέρες. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Η ειδικότητα IgG (98,2%, n=489) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια, ενώ η ειδικότητα IgM είναι χαμηλότερη (95,9%) και δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια.

Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test (3 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=75- ειδικότητα n=50)

a. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (37,8% και 91,9%, n=37) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 48,1% και 66,7% (n=27) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Η ευαισθησία IgM και IgG (27,3% και 90,9%, n=12) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Η ειδικότητα IgG (98,0%, n=50) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια, ενώ η ειδικότητα IgM (96,0%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=22- ειδικότητα n=25)

a. Η ευαισθησία IgG (100%, n=5) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (40,0%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 50,0% και 62,5% (n=8) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (0% και 77,8%, n=9) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Η ειδικότητα IgG (100%, n=25) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια, ενώ η ειδικότητα IgM (96,0%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM κασέτα ταχείας εξέτασης (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=23- ειδικότητα n=25)

a. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (και οι δύο 100%, n=5) πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 50,0% και 37,5% (n=8) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (50% και 0%, n=10) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Οι ειδικότητες IgM και IgG (και οι δύο 100%, n=25) πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Διαγνωστικό kit Shanghai LiangRun για το αντίσωμα IgM/IgG του νέου κοροναϊού COVID-19 (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πάνελ n=22- ειδικότητα n=25)

a. Η ευαισθησία IgG (100%, n=5) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (0%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 25,0% και 50,0% (n=8) σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (22,2% και 33,3%, n=9) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Οι ειδικότητες IgM και IgG (και οι δύο 100%, n=25) πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

BOSON 2019-nCoV IgM/IgG combo test (7 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=228- ειδικότητα n=103)

a. Η ευαισθησία IgG (96,8 %, n=62) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η ευαισθησία IgM (61,3%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 50,8% και 57,7% (n=130) ή 70,8% για το συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρεται μόνο (n=48) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (48,1% και 50,0%, n=15) ή 68,6% για το συνδυασμό IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (n=35) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Οι ειδικότητες IgM και IgG (83,5 και 94,2%, n=103) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Prometheus 2019-nCoV IgG/IgM Test Cassette (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=20- ειδικότητα n=0)

a. Η ευαισθησία για το συνδυασμένο IgG/IgM που αναφέρθηκε μόνο (0%), με βάση μόνο 2 δείγματα, δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Η συνδυασμένη IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 22,2% (n=18) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες από την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Τα χαρακτηριστικά στις ήπιες λοιμώξεις SARS-CoV-2 δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και επομένως δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.

d. Οι ιδιαιτερότητες IgM και IgG σε προπандημικές ομάδες ελέγχου και/ή σε δυνητικά διασταυρούμενες λοιμώξεις δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτές.

VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=9- ειδικότητα n=10)

a. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (100%, n=8) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Τα χαρακτηριστικά σε σοβαρές λοιμώξεις SARS-CoV-2 όπου τα δείγματα συλλέγονται ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.

c. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (100%, n=1) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου το δείγμα συλλέχθηκε >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε ένα μόνο δείγμα, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Ο συνδυασμός ειδικότητας IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (100%, n=10) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Vomed COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=31- ειδικότητα n=23)

a. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (100%, n=13) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Η συνδυασμένη IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 50,0% (n=10) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤ 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο (75,0%, n=8) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Ο συνδυασμός ειδικότητας IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (95,7 %, n=23) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (2 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=52- ειδικότητα n=9)

a. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (87,5%, n=16) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 65,7% (n=35) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤ 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο (100%, n=1) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε ένα μόνο δείγμα, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Ο συνδυασμός ειδικότητας IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (100%, n=9) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

CTK OnSite COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (3 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n=63- ειδικότητα n=81)

a. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (0%, n=2) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Χρειάζεται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων, διότι η παρούσα βασίζεται μόνο σε δύο δείγματα.

b. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 38,9% (n=18) για ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤ 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο (52,4%, n=42) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο ή σε ασθενείς με ήπιες λοιμώξεις είναι 38,9% (n=18). Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε πολύ περιορισμένα σύνολα δειγμάτων, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Η ειδικότητα IgG (100%, n=25) και η συνδυασμένη IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (98,2%, n=56) πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια, ενώ η ξεχωριστά αναφερόμενη ειδικότητα IgM (88,0%) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε περιορισμένα σύνολα δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Surescreen COVID-19 Coronavirus Rapid Test Cassette (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=37- ειδικότητα n=56)

- a. Τα χαρακτηριστικά σε σοβαρές λοιμώξεις SARS-CoV-2 όπου τα δείγματα συλλέγονται >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.
- b. Τα χαρακτηριστικά στις σοβαρές λοιμώξεις SARS-CoV-2 όπου τα δείγματα συλλέγονται ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.
- c. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (40,5%, n=37) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε ένα πολύ περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- d. Ο συνδυασμός ειδικότητας IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (98,2%, n=56) πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

PRIMA COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=20- ειδικότητα n=0)

- a. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (0%, n=2) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Χρειάζεται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων, διότι η παρούσα βασίζεται μόνο σε δύο δείγματα.
- b. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 16,7% (n=18) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- c. Τα χαρακτηριστικά στις ήπιες λοιμώξεις SARS-CoV-2 δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και επομένως δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.
- d. Οι ιδιαιτερότητες IgM και IgG σε προπандημικές ομάδες ελέγχου και/ή σε δυνητικά διασταυρούμενες λοιμώξεις δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτές.

Wondfo SARS-CoV-2 test αντισωμάτων (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πάνελ n=20- ειδικότητα n=0)

- a. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (0%, n=2) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Χρειάζεται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων, διότι η παρούσα βασίζεται μόνο σε δύο δείγματα.
- b. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 30,0% (n=20) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- c. Τα χαρακτηριστικά στις ήπιες λοιμώξεις SARS-CoV-2 δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.
- d. Οι ιδιαιτερότητες IgM και IgG σε προπандημικές ομάδες ελέγχου και/ή σε δυνητικά διασταυρούμενες λοιμώξεις δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτές.

Medea Medical COVID-19 Rapid Test (2 εργαστήρια- συνολική ευαισθησία πίνακα n= 34- ειδικότητα n=22)

- a. Τα χαρακτηριστικά σε σοβαρές λοιμώξεις SARS-CoV-2 όπου τα δείγματα συλλέγονται >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί και συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν δηλώσεις σχετικά με αυτά.
- b. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο είναι 72,0% (n=25) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.
- c. Η συνδυασμένη ευαισθησία IgM/IgG που αναφέρεται μόνο (77,8%, n=9) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14

ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε ένα πολύ περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Ο συνδυασμός ειδικότητας IgM/IgG που αναφέρθηκε μόνο (90,9 %, n=22) δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Επειδή το ποσοστό αυτό βασίζεται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ειδικότητα πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

AFIAS COVID-19 Ab, IgM/IgG (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία πίνακα n=47- ειδικότητα n=279)

a. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (0% και 85,7%, n=7) δεν πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

b. Οι ευαισθησίες IgM και IgG είναι 0% και 50% (n=4) για ασθενείς όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν ≤14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Απαιτείται επιβεβαίωση με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

c. Οι ευαισθησίες IgM και IgG (0% και 91,7%, n=36) δεν πληρούν όλα τα προκαθορισμένα κριτήρια διάγνωσης σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Επειδή αυτά τα ποσοστά βασίζονται σε ένα περιορισμένο σύνολο δειγμάτων, η ευαισθησία σε αυτόν τον πληθυσμό πρέπει να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

d. Οι ειδικότητες IgM και IgG (99,6 και 98,2 %, n=279) πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια.

Absea μη επεμβατική εξέταση MEGA για SARS-CoV-2 (1 εργαστήριο- συνολική ευαισθησία του πίνακα n=10- ειδικότητα n=18)

Η εξέταση δεν πληρούσε κανένα από τα τέσσερα προαναφερθέντα σημεία. Στον ορό κανενός από τους ασθενείς που επιβεβαιώθηκαν με PCR δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα. Τα μη μολυσμένα μέσα GLY και E-swab Amies, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για τη μεταφορά και τη διατήρηση των ιών, είναι συνεπώς θετικά σε αυτή τη δοκιμή. Αυτά εξετάστηκαν επειδή σύμφωνα με τον κατασκευαστή οι δοκιμές αυτές μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε επιχρίσματα.

3.3 Συσχέτιση με την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Ανάλογα με τον λόγο για τον οποίο διενεργείται η ορολογική εξέταση, μπορεί να είναι απαραίτητο να διαπιστωθεί η αξιοπιστία των ορολογικών εξετάσεων ρουτίνας για την ανίχνευση της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Για οκτώ POCT, εξετάστηκε επίσης η συσχέτιση με την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων (το Erasmus MC και το RIVM έχουν δυνατότητα δοκιμών, πιθανώς μη εξαντλητική). Η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων αποτελεί πιθανό δείκτη ανοσίας.

Κατά τη σύγκριση της ανίχνευσης IgG των 7 POCT με την ELISA Wantai (για την οποία υπάρχουν εθνικά αποθέματα) και ειδικά για τους ορούς που ήταν θετικοί τόσο στην ELISA Wantai όσο και στη δοκιμή εξουδετέρωσης του ιού, παρατηρήθηκε ότι η δοκιμή InTec σημείωσε την υψηλότερη βαθμολογία με ανίχνευση IgG σε 14 από τα 16 δείγματα ορών με τίτλο εξουδετέρωσης (87,5%). Για τις δοκιμές Biomerica και Acro Biotech, αυτό ήταν

13 από τα 15 δείγματα ορού (86,7%) με εξουδετερωτικά αντισώματα. Για την Cellex ήταν 12 από τα 16 (75%), για την Dynamiker 11 στα 16 (68,7%), για τη Diagnose 8 στα 15 (53%) και για τη Shanghai Liangrun 6 στα 15 (40%). Στη δεύτερη μελέτη, διαπιστώθηκε καλή συσχέτιση με μια δοκιμή εξουδετέρωσης για το Zhejiang Orient Gene/Healgen (IgM/IgG συνδυασμένα αναφέρθηκε μόνο: 100%, n=130). Για το InTec η συσχέτιση αυτή με τις δοκιμές εξουδετέρωσης ήταν IgG 88% (n=131) και για το Cellex 87% (n=131).

3.4 Περίληψη των αρχικών εργαστηριακών ευρημάτων.

Οι διάφορες POCT διαφέρουν σημαντικά ως προς την απόδοσή τους. Λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας των δοκιμών, όλα τα ευρήματα είναι προσωρινά και πρέπει να επιβεβαιωθούν με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων. Ο αριθμός των δειγμάτων είναι πολύ μικρός για οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση για δοκιμές που

εξακολουθούν να έχουν δυνατότητες εφαρμογής για ορισμένα πλαίσια μετά από αυτόν τον αρχικό γύρο επικύρωσης.

Προς το παρόν, οι ακόλουθες δοκιμασίες πληρούν το προκαθορισμένο κριτήριο ειδικότητας >98% τόσο για την IgM όσο και για την IgG, όταν όλες οι ομάδες προδιαγραφών των διαφόρων εργαστηρίων συνδυάζονται μαζί.

- Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM κασέτα Rapid test (IgM: 99,1%- IgG: 98,2, n=112)*.
- DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM κασέτα ταχείας εξέτασης (IgM και IgG και τα δύο: 100%, n=25)*
- Διαγνωστικό kit Shanghai LiangRun για το αντίσωμα IgM/IgG του νέου κοροναϊού COVID-19 (IgM και IgG και τα δύο 100%, n=25)*
- VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test (IgM/IgG μαζί: 100%, n=10)*
- Wantai SARS-CoV-2 Ab rapid test (συνδυασμός IgM/IgG: 100%, n=9)*
- Surescreen COVID-19 Coronavirus Rapid test Cassette (συνδυασμός IgM/IgG: 98,2%, n=56)*
- AFIAS COVID-19 Ab, IgM/IgG (IgM: 99,6%- IgG: 98,2%, n=279)

Έξι (*) από αυτές τις επτά δοκιμασίες που πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια για την ειδικότητα τόσο της IgM όσο και της IgG, έχουν αξιολογηθεί με συνολικά < 200 δείγματα και συνεπώς απαιτούν περαιτέρω δοκιμές με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων. Τα Prometheus 2019-nCov IgG/IgM, PRIMA COVID-19 IgG/IgM Rapid Test και Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί ως προς την ειδικότητα.

Οι ακόλουθες δοκιμασίες χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση ως προς τη δυνατότητα εφαρμογής τους στη διάγνωση, επειδή έχουν μεν ειδικότητα > 98% για την IgG, αλλά δεν πληρούν αυτό το κριτήριο για την IgM ή για τον συνδυασμό IgM/IgG:

- Zhejiang Orient Gene/Healgen COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (IgM: 92,6%- IgG: 98,6%, n=136 και IgM/IgG: 97,3%, n=73)*.
- BIOSYNEX COVID-19BSS (IgM: 90,6, IgG: 100%, n=53)*
- BIOZEK Corona virus COVID rapid test (IgM: 85,9%- IgG: 98,2%, n=489)
- Acro Biotech COVID-19 Rapid POC test (IgM: 96,0%- IgG: 98,0%, n=50)*
- Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (IgM: 96,0%: IgG:100%, n=25)*

Αν και σε αξιολογήσεις με πολύ περιορισμένο αριθμό δειγμάτων, οι ακόλουθες δοκιμασίες πληρούν το προκαθορισμένο κριτήριο ευαισθησίας > 95% για συνδυασμένη IgG/IgM πιθανή χρήση ως προσθήκη στα προτιμώμενα διαγνωστικά σε βαριά πάσχοντες ασθενείς, από 14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, το πρότυπο για τη διάγνωση σε αυτό το περιβάλλον είναι η RT-PCR. Η ορολογική εξέταση μπορεί να έχει διαγνωστική αξία σε αυτή την ομάδα ασθενών, όπου η κλινική εικόνα (με βάση π.χ. την αξονική τομογραφία) υποδηλώνει ισχυρή υποψία λοίμωξης από SARS-CoV-2, αλλά η PCR είναι επανειλημμένα αρνητική. Ωστόσο, προτιμώνται οι δοκιμασίες ELISA, όπου μπορεί να επιτευχθεί υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από ό,τι με την POCT (βλέπε έγγραφο Προϋποθέσεις για τη διάγνωση του SARS-CoV-2). Αυτό θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

- DiagnoSure COVID-19 IgG/IgM κασέτα ταχείας εξέτασης (IgM και IgG και οι δύο: 100%, n=5)
- VivaDiag COVID-19 IgM/IgG rapid test (IgM/IgG συνδυαστικά: 100%, n=8)
- Vommed COVID-19 IgG/IgM κασέτα ταχείας εξέτασης (συνδυασμός IgM/IgG: 100%, n=13)

Από αυτές τις δοκιμές, οι Diagnosure και VivaDiag πληρούν επίσης τα προκαθορισμένα κριτήρια ειδικότητας. Όλες οι δοκιμές χρησιμοποίησαν πολύ περιορισμένο αριθμό δειγμάτων- συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω εξέταση για όλες τις δοκιμές.

Οι ακόλουθες δοκιμασίες χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση ως προς τη δυνατότητα εφαρμογής τους στη διάγνωση σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις που νοσηλεύονται και όπου τα δείγματα συλλέγονται >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου, επειδή έχουν ευαισθησία > 95% για την IgG αλλά δεν πληρούν το κριτήριο ευαισθησίας > 95% για την IgM.

- Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM κασέτα Rapid test (IgG: 100%- IgM: 47,2%, n=36)
- InTec Rapid SARS-CoV-2 αντίσωμα (IgM/IgG) Test (IgG: 100%- IgM 83,3% n=36)
- Zhejiang Orient Gene/Healgen COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (IgG: 100%- IgM: 88,9%, n=63)
- BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG: 96,6%- IgM: 93,1%, n=58)
- BIOZEK Corona virus COVID rapid test (IgG: 95,4%- IgM: 53,8%, n=130)
- Biomerica COVID-19 IgG/IgM Rapid test (IgG: 100%- IgM: 40,0%, n=5)
- BOSON 2019-nCoV IgM/IgG combo test (IgG: 96,8%- IgM: 61,3%, n=62)
- Διαγνωστικό kit Shanghai LiangRun για το αντίσωμα IgM/IgG του νέου κοροναϊού COVID-19 (IgG: 100%; IgM: 0%)

Από αυτές τις δοκιμές, η Cellex και η Shanghai Liangrun πληρούν επίσης τα προκαθορισμένα κριτήρια ειδικότητας. Όλες αυτές οι παρατηρήσεις βασίζονται σε περιορισμένο σύνολο δειγμάτων. Οι δοκιμές POC Prometheus, Surescreen και Medea Medical πρέπει ακόμη να δοκιμαστούν σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέγονται >14 ημέρες μετά την έναρξη της ασθένειας.

Καμία από τις αξιολογημένες ταχείες δοκιμασίες δεν πληροί το προκαθορισμένο κριτήριο (σε αξιολόγηση με περιορισμένο αριθμό δειγμάτων) ευαισθησίας > 95% για τη διάγνωση σε πληθυσμό ασθενών με ήπια συμπτώματα ή με ασυμπτωματικές λοιμώξεις, όπου το δειγματικό υλικό συλλέχθηκε >14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η ευαισθησία IgG του Zhejiang Orient Gene/Healgen COVID-19 IgM/IgG Rapid Test Cassette (93,2%, n= 74), του BIOZEK Corona virus COVID rapid test (85,7%, n=21), του ACRO Biotech COVID-19 Rapid POCT test (90,9%, n=12) και του AFIAS COVID Ab (91,7%, n=36) σε πληθυσμό με ήπια συμπτώματα πληρούν το κριτήριο ευαισθησίας > 85%. Αν και όλα βασίζονται σε μικρό αριθμό δειγμάτων, ενδέχεται να είναι ενδεχομένως κατάλληλα για τη δοκιμή υποπληθυσμών και για μελέτες επιπολασμού του ορού όταν η συλλογή δειγμάτων γίνεται >14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Αυτό θα μπορούσε να έχει νόημα όταν η εθνική και διεθνής έρευνα δώσει καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η παρουσία αντισωμάτων μπορεί να αποτελέσει ένδειξη προστατευτικής ανοσίας έναντι επαναμόλυνσης (και ενδεχομένως μειωμένης μεταδοτικότητας), αλλά δεν είναι ακόμη εφαρμόσιμο. Ωστόσο, η εξακρίβωση αυτού πρώτα σε μεγαλύτερες ομάδες είναι επιτακτική ανάγκη.

3.5 Προκαταρκτικά συμπεράσματα με βάση τα αρχικά εργαστηριακά ευρήματα.

Με βάση τα αρχικά αποτελέσματα μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα προκαταρκτικά συμπεράσματα:

1. Καμία από τις 22 εξεταζόμενες δοκιμασίες αντισωμάτων POC δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια για την ευαισθησία IgM και IgG και την ειδικότητα IgG βάσει επαρκούς επικύρωσης που περιλαμβάνει επαρκή αριθμό διαγνωστικών δειγμάτων. Τρεις από τις 22 διερευνηθείσες δοκιμασίες αντισωμάτων POC πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια για τη διάγνωση σε σοβαρές λοιμώξεις, όπου τα δείγματα συλλέχθηκαν >14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου, αλλά σε πολύ χαμηλό αριθμό δειγμάτων. Ωστόσο, η συνάφεια και η προστιθέμενη αξία σε σύγκριση με άλλες διαγνωστικές μεθόδους δεν είναι σαφείς, διότι πρόκειται για μια ομάδα που νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο και διαγιγνώσκεται συνήθως με τη χρήση PCR, οπότε δεν υπάρχει όφελος από τη διενέργεια μιας ταχείας δοκιμής σε σύγκριση με μια ELISA ρουτίνας. Για ασθενείς με αρνητική PCR SARS-CoV-2 και επίμονη

ισχυρή υποψία, ο προσδιορισμός αντισωμάτων μετά από >14 ημέρες μπορεί να έχει προστιθέμενη αξία, υπό την προϋπόθεση ότι η ευαισθησία είναι υψηλή. Απαιτούνται ακόμη έρευνες για το κατά πόσον οι εξετάσεις αυτές είναι κατάλληλες για βαριά πάσχοντες ασθενείς στο σπίτι ή σε οίκους ευγηρίας, όπου έχει ληφθεί απόφαση για άλλους λόγους να μην νοσηλευτεί ο ασθενής. Δεν φαίνεται ακόμη να υπάρχει προστιθέμενη αξία από τη χρήση σε ιατρεία γενικής ιατρικής όπου εξετάζονται ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα (βλέπε επόμενο σημείο). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για οριστικό συμπέρασμα.

2. Από τις εξετάσεις αντισωμάτων POC που αξιολογήθηκαν σε πληθυσμούς με ήπια συμπτώματα ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις, όπου το υλικό συλλέχθηκε μετά από >14 ημέρες, καμία δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια. Προς το παρόν, αυτό υποδηλώνει ότι δεν συνιστάται η χρήση ταχέων δοκιμών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

Οι POCT που αξιολογήθηκαν στην παρούσα έκθεση είναι δοκιμές που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εκτός εργαστηριακών συνθηκών με υλικό εισόδου ολικό αίμα από δακτυλική παρακέντηση. Η παρούσα έκθεση περιγράφει μόνο τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που προέκυψαν σε εργαστηριακές συνθήκες, κυρίως με ορό ως υλικό εισόδου. Οι επιδόσεις θα είναι χαμηλότερες από τις αναφερόμενες εδώ όταν οι δοκιμές χρησιμοποιούνται εκτός εργαστηρίων με αίμα από τρύπημα δακτύλου. Επιπλέον, οι POCT μπορεί να χρησιμοποιούνται εκτός επαγγελματικού εργαστηριακού περιβάλλοντος από άτομα με μικρή εμπειρία, οπότε οι ασαφείς ζώνες ή οι ασαφείς οδηγίες μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Αυτό συμβαίνει έξω από τα μάτια της διαδικασίας διασφάλισης ποιότητας.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί για άλλη μια φορά ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) προέβη σε δήλωση στις 8 Απριλίου 2020 σχετικά με τη χρήση των δοκιμασιών POCT, συμβουλεύοντας ότι οι εν λόγω δοκιμασίες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για οποιονδήποτε άλλο σκοπό, όπως για κλινική διάγνωση ή για υποκείμενα στοιχεία για τη χάραξη πολιτικής, έως ότου παρασχεθούν και συγκεντρωθούν περισσότερα στοιχεία σχετικά με τη χρήση τους για συγκεκριμένες ενδείξεις (<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>).

4 Σχέδιο για το εγγύς μέλλον.

Πρόκειται για μια ομαδοποιημένη έκθεση που καλύπτει διάφορα σύνολα δεδομένων που συλλέγονται από ολλανδικά ιατρικά μικροβιολογικά εργαστήρια, όλα διαπιστευμένα κατά ISO 15189 με ευέλικτο πεδίο εφαρμογής στους τομείς της ιατρικής μικροβιολογίας ή της ιατρικής ανοσολογίας με σχετικά στοιχεία. Η έκθεση θα επικαιροποιείται στο πλαίσιο της τακτικής δομής απάντησης στο COVID-19 όταν λαμβάνονται νέα δεδομένα επικύρωσης. Οι λεπτομέρειες και η συχνότητα δημοσίευσης των εκθέσεων δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Ωστόσο, μέχρι νεωτέρας, τα δεδομένα που αφορούν τα χαρακτηριστικά επιδόσεων των δοκιμών για να τα μοιραστούν με τα εργαστήρια των συναδέλφων τους μπορούν ακόμη να αποστέλλονται μέσω της διεύθυνσης ηλεκτρονικού ταχυδρομείου taskforce.serologie@rivm.nl.

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΤΙΚΩΝ ΡΑΒΔΩΝ ΑΠΟ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΗ
ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ ΤΗΣ ΣΛΟΒΑΚΙΑΣ
ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΟΚΤΟΝΙΑΣ**

Analysis of test sticks from surface testing in the Slovak Republic - confirmation of genocide.

key words – 1) nylon, 2) Darpa Hydrogel, 3) lithium, 4) pineal gland

The analysis was performed in the months November 2020 to March 2021 on test sticks in sets. SD Biosensor, Abbott and Nadal in an unnamed hospital laboratory from Bratislava, Slovakia. The test swabs were from the sets used in surface testing in Slovakia and in hospitals.

Anyone who has at least a standard school microscope and a test microscope can verify the information regarding the test swabs published here. All information about test swabs, Darpa Hydrogels, and lithium is publicly available in scientific and corporate work. Links to some are at the end of the document.

From this information it is clear that test sticks are a criminal tool of genocide in the population of Slovakia. This is a worldwide, thoughtful and carefully prepared event.



Figure 1 and 2 Nylon hollow fibers at the broken end of test swabs.



Figure 3. For comparison, a picture of a classic cotton wool under a microscope.

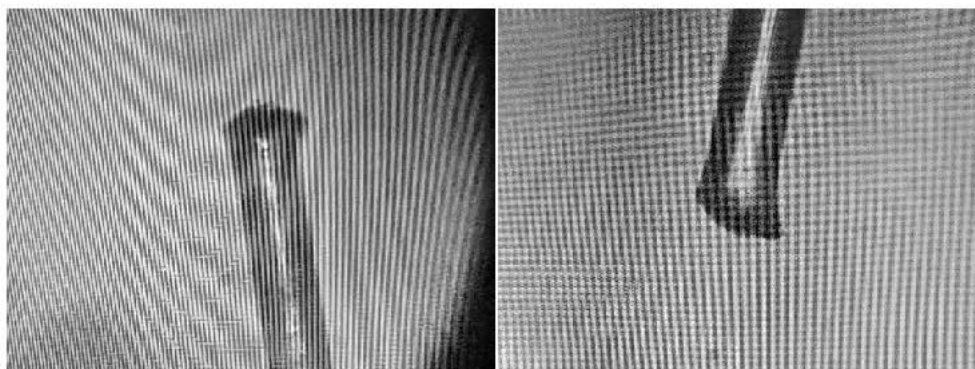


Figure 4 and 5 Broken-shaped ends - their task is to disrupt the epithelium (surface layer) on the mucosa, thereby also their breakage and subsequent leaching of the fiber content - Darpa Hydrogel and Lithium. The threads are patented [by Darpa].

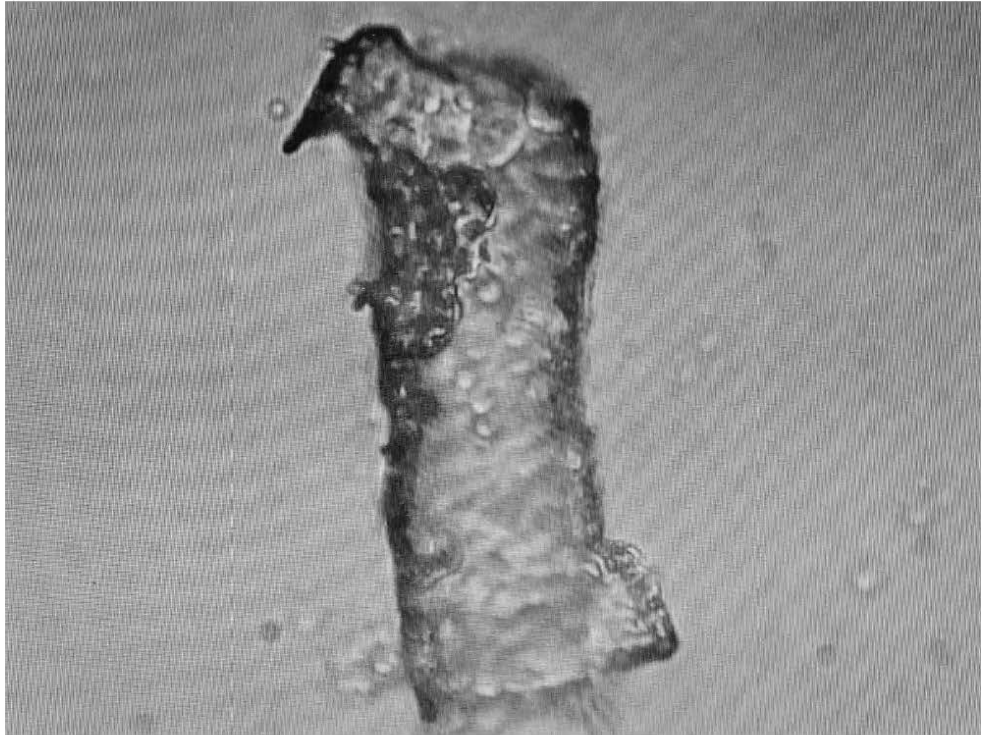


Figure 6 Longitudinally open fiber with broken end and Darpa Hydrogel content balls.



Figure 7. On the slide, after mechanical manipulation, which is identical to the swab nasopharyngeal material that contains crushed nylon fibers, hydrogel and lithium. This material remains in the nasopharynx after spawning.

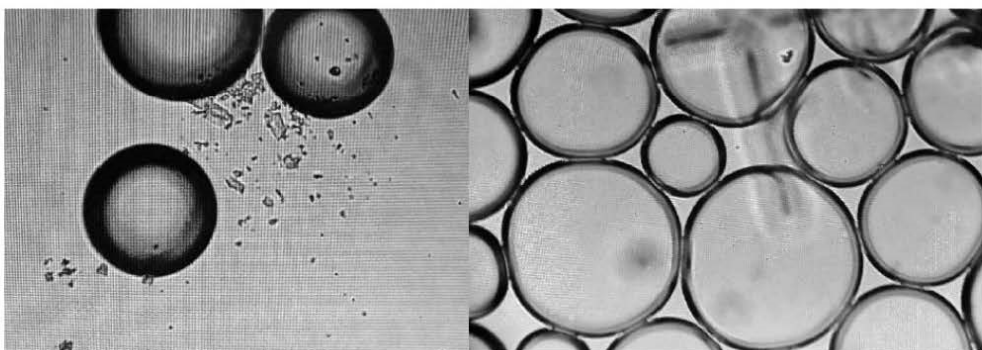


Figure 8 and 9. Darpa Hydrogel beads that form the content of hollow nylon fibers.

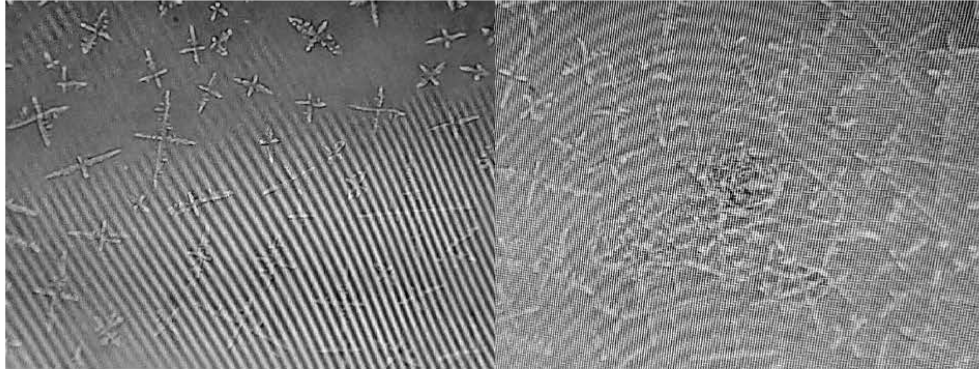


Figure 10 to 11. After contact of the Darpa Hydrogel with organic fluids (e.g., saliva), within a few minutes they begin to form rectangular crystal structures. These gradually grow in a fractal manner.

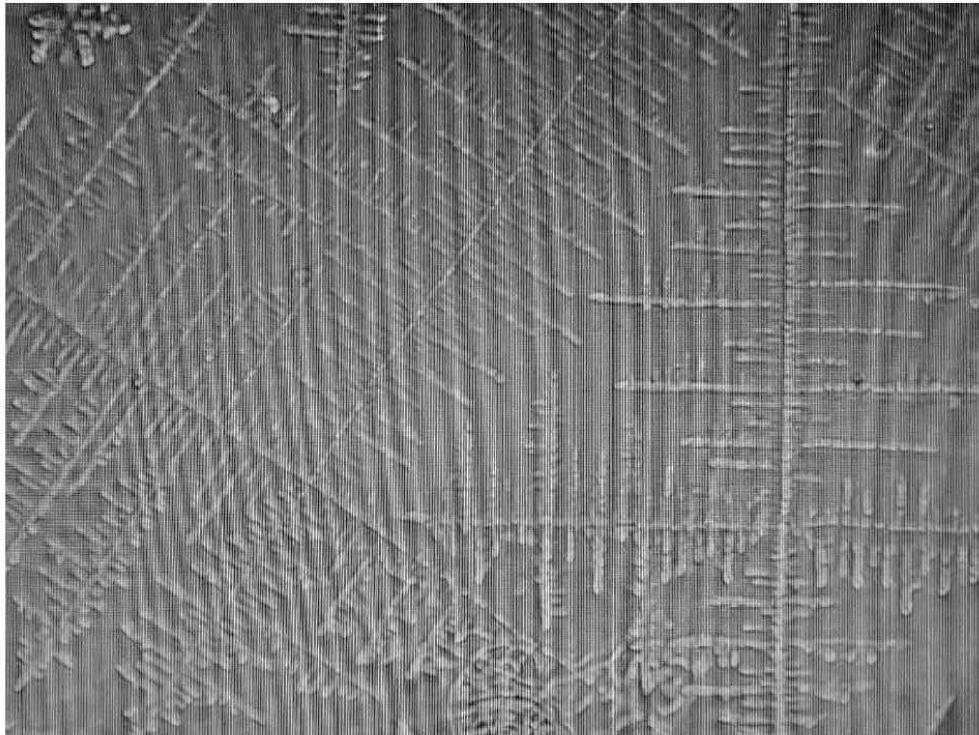


Figure 12. Result of crystallization after 24 hours.

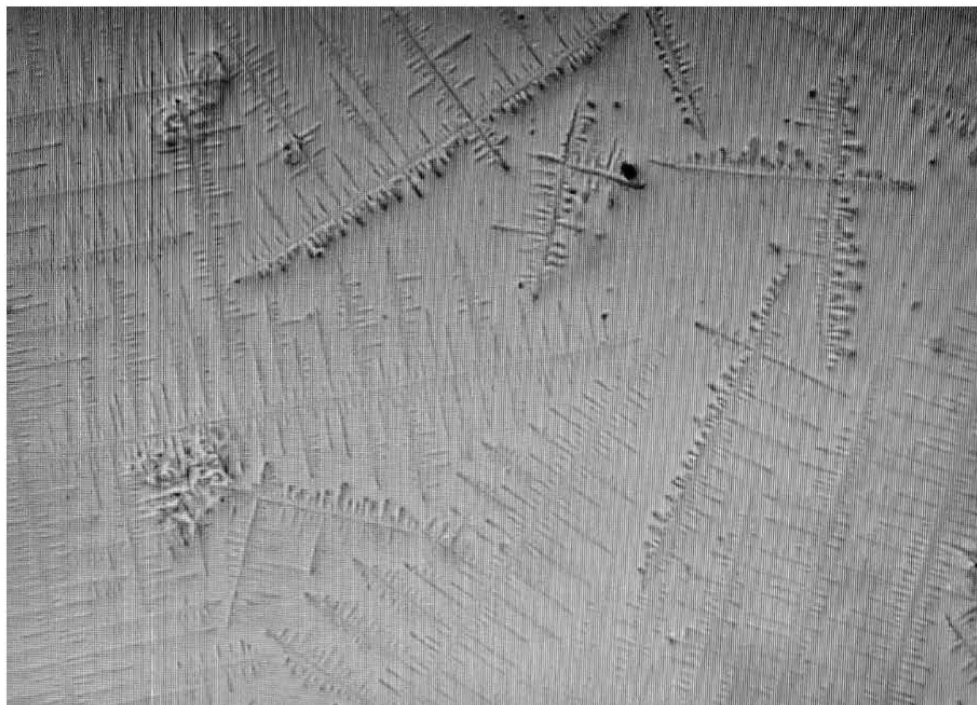


Figure 13. These Darpa Hydrogel Crystals create a 3D spatial structure and grow through the tissues.



Figure 14. Darpa Hydrogel Crystals grow under the microscope in the direction of the magnetic field. In the human nasopharynx after swabs grow towards the pineal gland. The pineal gland creates a locally stronger magnetic field than the Earth 's external magnetic field.



Figure 15 and 16. Natural crystallization of saliva without Darpa Hydrogel. Crystals do not create 3D spatial models and do not even form rectangular structures and do not grow in a fractal way.



Figure 17 3D. Darpa Hydrogel Crystals. To this was added human saliva with antibodies on the left and then on the right ivermectin. see Figures 18 and 19.

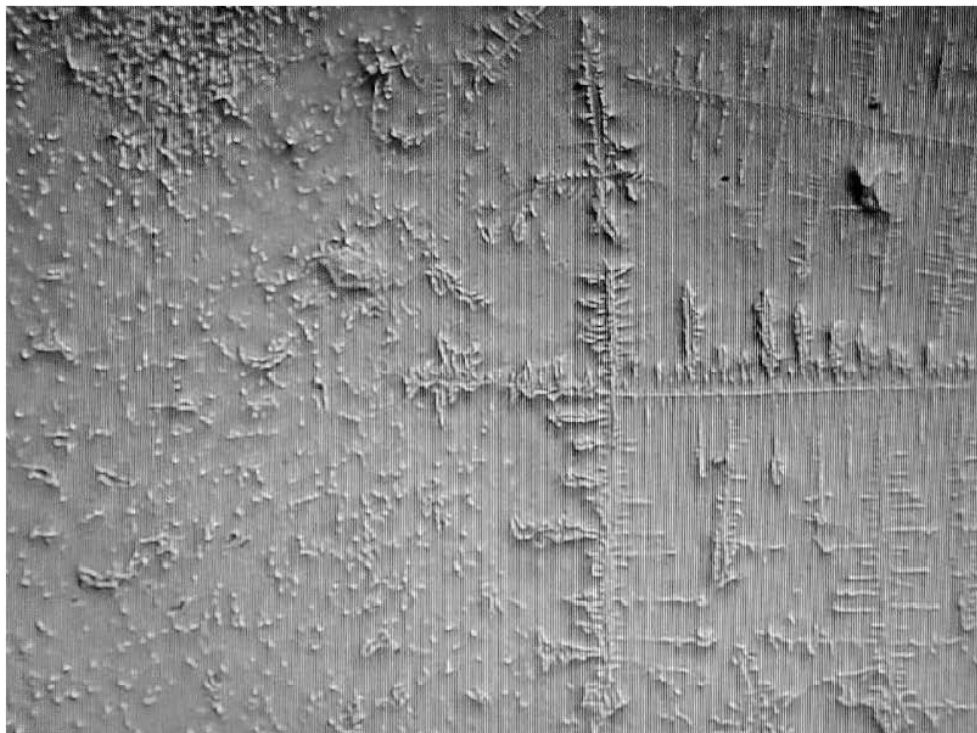


Figure 18. Effect of saliva of a human who overcame COVID naturally and has antibodies. Such saliva was added to the left side of the structures in Figure 17 and came almost immediately to the permanent disintegration of Darpa Hydrogel Crystal structures.

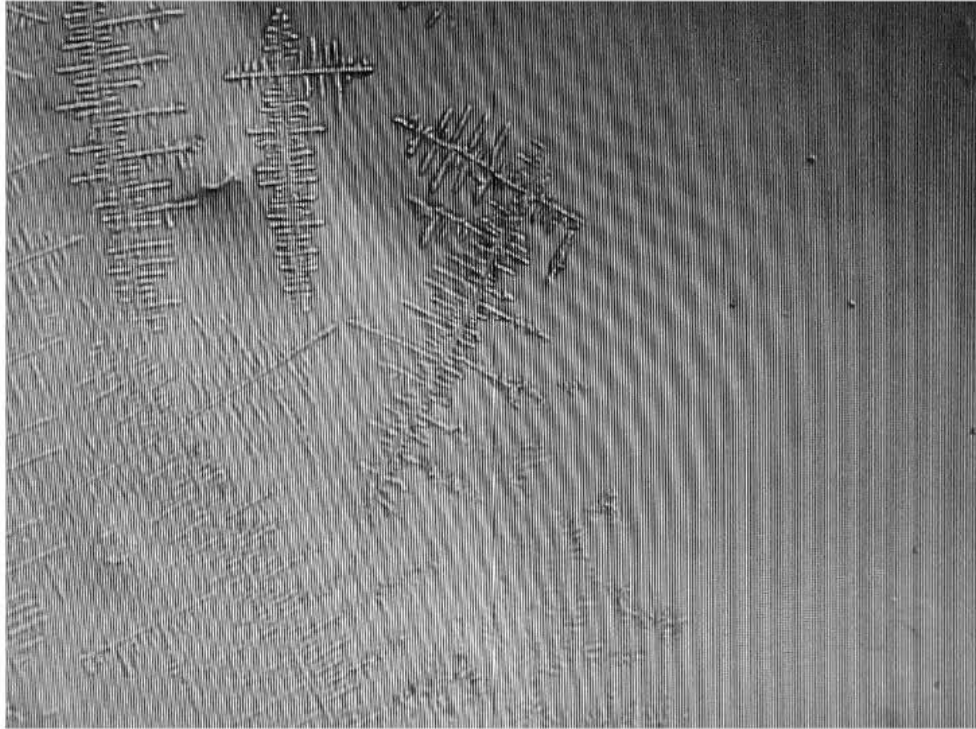


Figure 19. Ivermectin was added to the right side of the structures in Figure 17 and occurred immediately to the complete and permanent disappearance of the Darpa Hydrogel Crystal structures. This clearly shows what Ivermectin has an incredibly strong effect against what makes Darpa Hydrogel in our organisms.

The effect of Darpa Hydrogel on human blood cells.

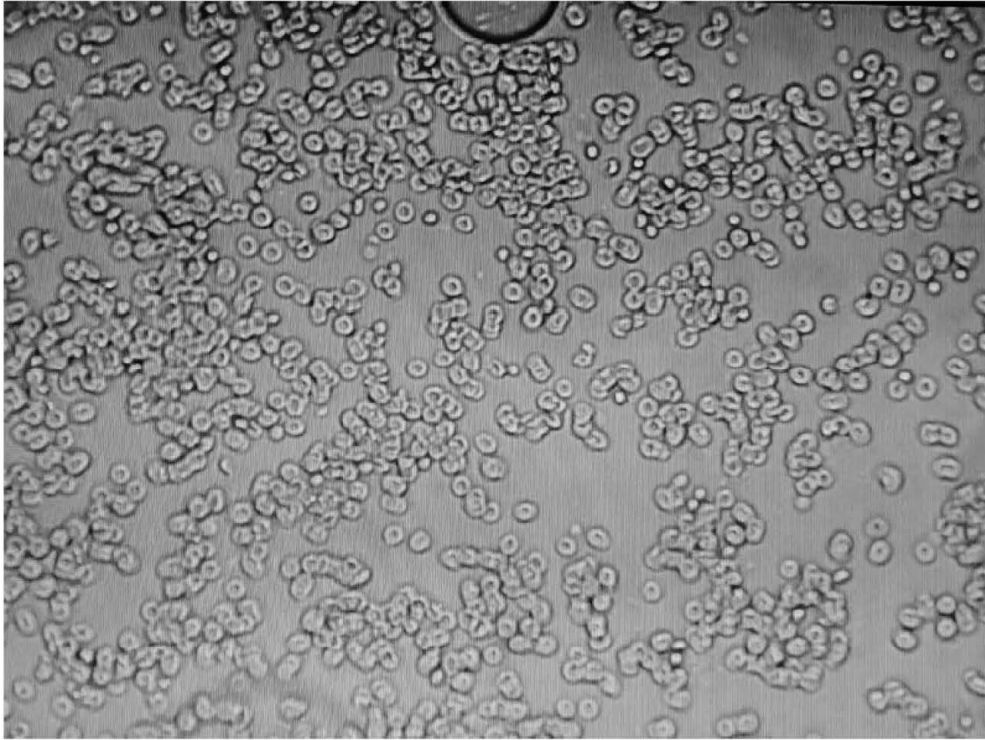


Figure 20. Normal live red blood cells.

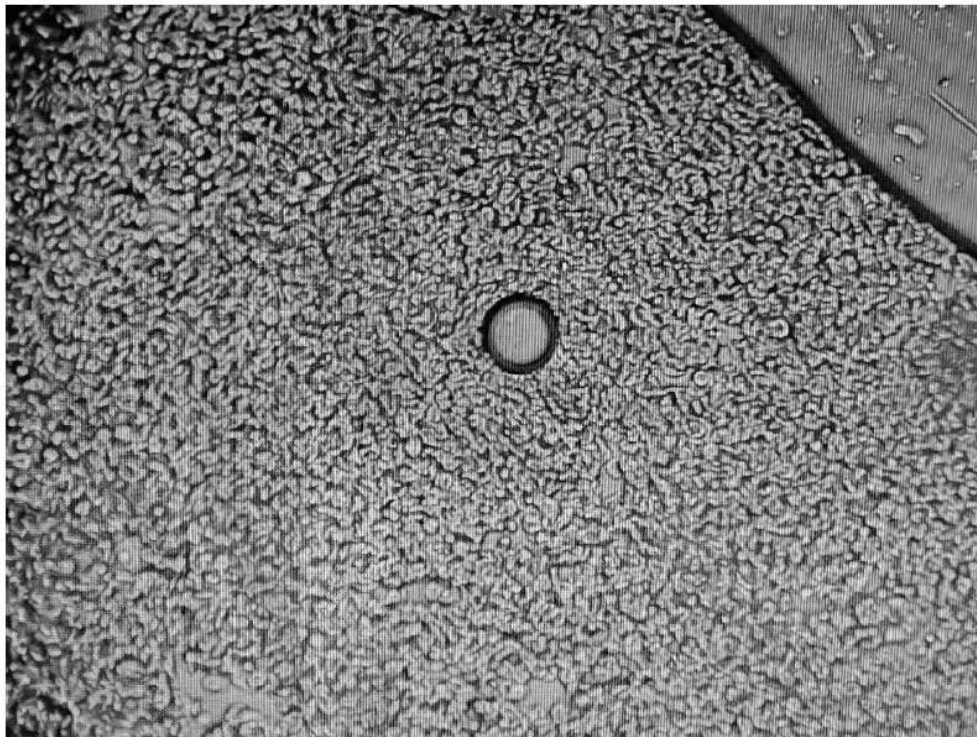


Figure 21. Addition of Darpa Hydrogel from the test rod resulted in total massacre of red blood cells.



Figure 22. Darpa Hydrogel forms blood clots within a few seconds. These subsequently damage and clog blood vessels.

Summary:

After spawning a mixture of nylon fiber fragments, Darpa Hydrogel remains on the nasal mucosa under the pituitary and pineal gland along with lithium. This mixture immediately reacts with living structures to form crystals that are directionally oriented to the pineal gland, which has its own electromagnetic field. The shape of the crystals determines the type of hydrogel used. The crystals are conductive due to the lithium contained in it. The crystals can receive the signal from the transmitter to the cell and transmit signals from the cell to the transmitter. **These are actually nano-antennas.**

Lithium is an element (reference to Li) that does not occur naturally in humans. It is highly toxic to the pineal gland influence. In low doses it blocks it and in higher doses it can completely destroy it. Aluminum and mercury also have toxic effects on the pineal gland, which are widely used in vaccines. The pineal gland produces serotonin (a hormone of happiness) and controls human biorhythms. It is crucial for higher brain activity (creativity, foresight, sixth sense, etc.) and for social interactions of man. More details in reference (5) grasshoppers.

Darpa Hydrogel (reference) is an artificial substance that creates a converter between the electromagnetic signal and living cell, tissue and organ. Converts an electromagnetic signal from a transmitter to a signal which a living cell understands and responds to. (see photo of beetle - Darpa Hydrogel was injected into this nerve structures and was controllable via a radio).



Darpa Hydrogel and lithium block and destroy the pineal gland and cause the thinking person to become a controllable biorobot. A hydrogel is a carrier of an active substance, its task is to get the substance into the body at a pre-desired place.

Briefly on the issue of vaccines. Vaccines contain Darpa Hydrogel, lithium and patented genetic information. mRNA is not an untested novelty. In breeding and for top athletes, this type has been using doping for many years. For top athletes 4), this doping significantly shortens the life. Genetic information in the vaccine leads to the creation of a patented mutant. The dream of the dark forces around Bill Gates is to achieve to force these mutants, for example by vaccination, to regularly upgrade as a computer program.

P.S.:

Darpa Hydrogel hollow nylon fibers fill the FFP2 class plastic respirators. This Darpa Hydrogel with additives is slowly released from the respirators. When breathing, it enters the human airways.

The swabs used for PCR are also composed of hollow nylon fibers with Darpa Hydrogel.

DARPA

[darpa.mil](https://www.darpa.mil)

The Defense Advanced Research Projects Agency is a research and development agency of the United States Department of Defense responsible for the development of emerging technologies for use by the military. Originally known as the Advanced Research Projects Agency, the agency was created on February 7, 1958 by President Dwight D. Eisenhower, USA

LINKS

1) <https://www.copan.com>

2) <https://www.darpa.mil/work-with-us/covid-19> LINKS

<https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2020/05/18/technology-in-a-time-of-crisis-how-darpa-and-ai-areshaping-the-future/?sh=47041f384e47>

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-48874-y>

http://techfinder.stanford.edu/technologies/S18-354_nanoparticle-hydrogels-for

<https://finance.yahoo.com/news/7-ambitious-darpa-projects-help-225243090.html>

<https://www.inverse.com/article/22675-darpa-cyborg-insects>

<https://www.forbes.com/sites/kelseyatherton/2020/08/25/locust-bomb-sniffers-just-the-latest-military-insectcyborg/?sh=77fd6e153efa>

<https://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-020-00191-4>

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30564-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30564-2/fulltext)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307055/>

3)

https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Ochorenia_endokrinneho_systemu.pdf

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3524-8_27

<https://www.semanticscholar.org/paper/PINEAL-RESPONSE-TO-LITHIUM1-Devirao/b7238dc6e7574492ca62a44b13b36fac4ce7f76b>

4) https://www.antidoping.sk/data/files/511_zoznam-zakazanych-latok-2020.pdf

5) <https://tech.sme.sk/c/4289532/kobylky-ficia-na-droge-stastia.html>

Ανάλυση δοκιμαστικών ραβδίων από επιφανειακές δοκιμές στην επιβεβαίωση της γενοκτονίας στη Σλοβακική Δημοκρατία.

Λέξεις κλειδιά - 1) νάιλον, 2) Dargra Hydrogel, 3) λίθιο, 4) επίφυση

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε κατά τους μήνες Νοέμβριο 2020 έως Μάρτιος 2021 σε δοκιμαστικά sticks σε σετ. Οι SD Biosensor, Abbott και Nadal σε ένα ανώνυμο εργαστήριο νοσοκομείου από την Μπρατισλάβα της Σλοβακίας. Τα επιχρίσματα δοκιμής προέρχονταν από τα σετ που χρησιμοποιήθηκαν σε επιφανειακές δοκιμές στη Σλοβακία και σε νοσοκομεία.

Όποιος έχει τουλάχιστον ένα τυπικό σχολικό μικροσκόπιο και ένα δοκιμαστικό μικροσκόπιο μπορεί να επαληθεύσει τις πληροφορίες σχετικά με τα δοκιμαστικά επιχρίσματα που δημοσιεύονται εδώ. Όλες οι πληροφορίες σχετικά με τα επιχρίσματα δοκιμών, τα Dargra Hydrogels και το λίθιο διατίθενται στο κοινό σε επιστημονικές και εταιρικές εργασίες. Οι σύνδεσμοι προς ορισμένους βρίσκονται στο τέλος του εγγράφου.

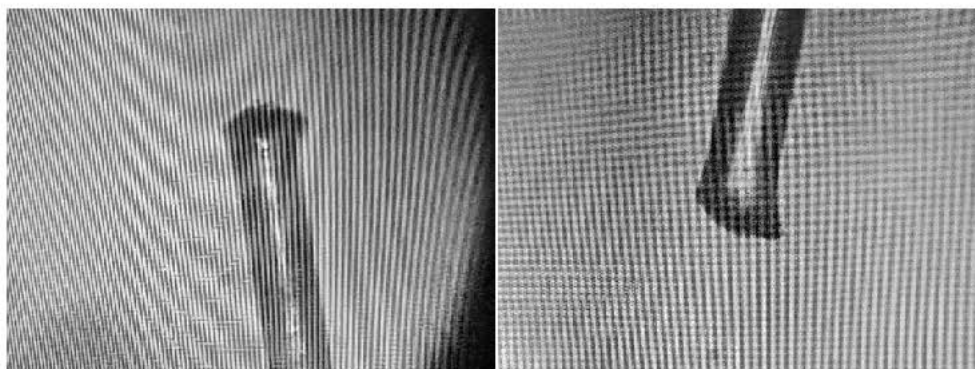
Από αυτές τις πληροφορίες είναι σαφές ότι τα ραβδιά δοκιμών αποτελούν εγκληματικό εργαλείο γενοκτονίας στον πληθυσμό της Σλοβακίας. Πρόκειται για μια παγκόσμια, προσεκτική και προσεκτικά προετοιμασμένη εκδήλωση.



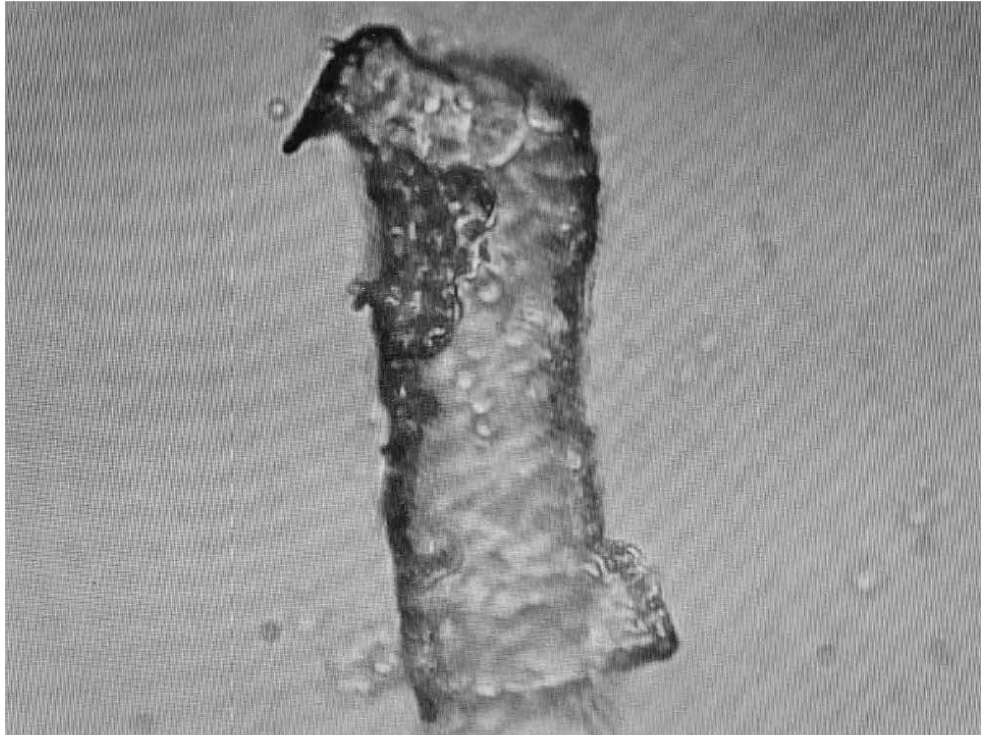
Σχήμα 1 και 2 Κοίλες ίνες από νάιλον στο σπασμένο άκρο των επιχρισμάτων.



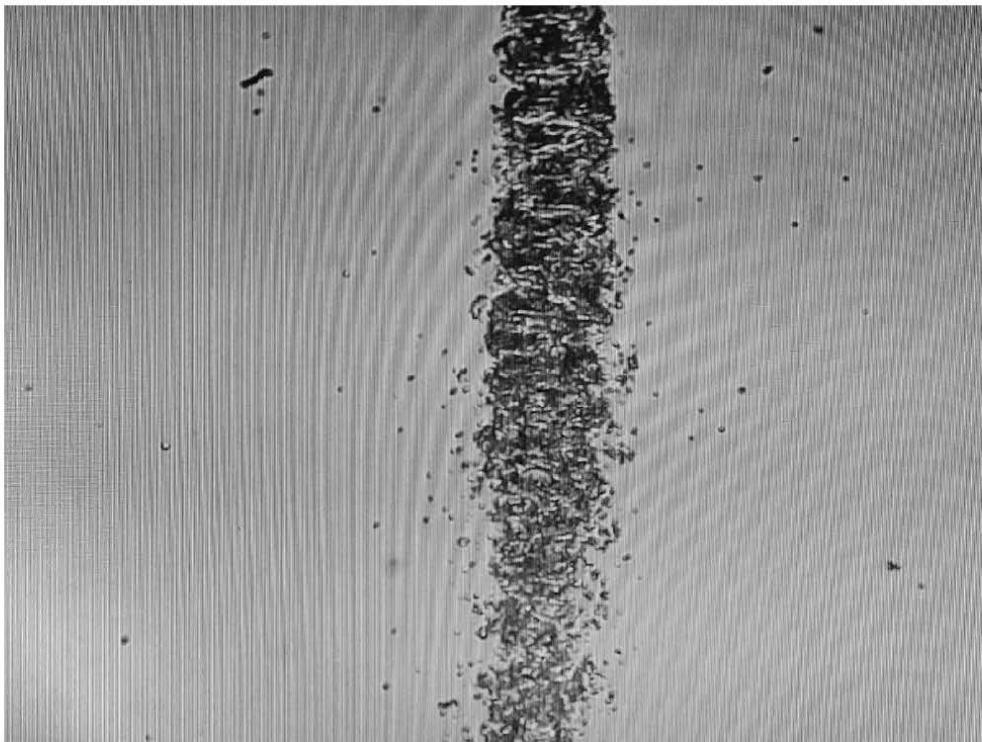
Σχήμα 3. Για σύγκριση, μια εικόνα ενός κλασικού βαμβακερού μαλλιού κάτω από ένα μικροσκόπιο.



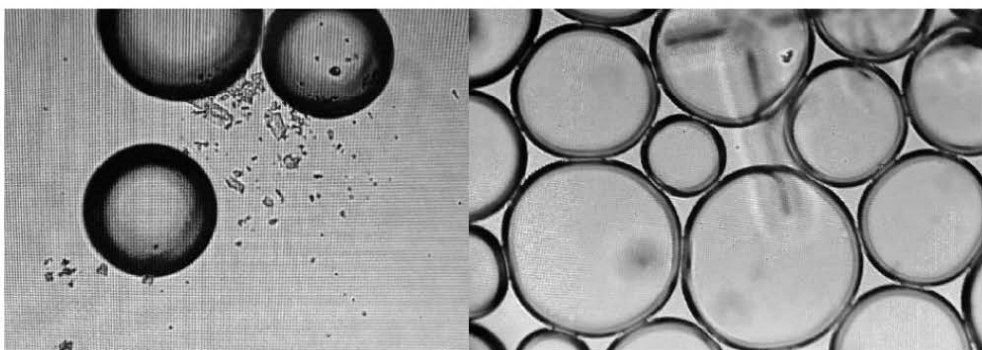
Σχήμα 4 και 5 Σπασμένα άκρα - στόχος τους είναι να διαταράξουν το επιθήλιο (επιφανειακή στιβάδα) στον βλεννογόνο, έτσι επίσης τη θραύση τους και την επακόλουθη έκπλυση της περιεκτικότητας σε ίνες - Dαgpa Hydrogel και Lithium Τα νήματα είναι κατοχυρωμένα με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας [από τον Dαgpa]



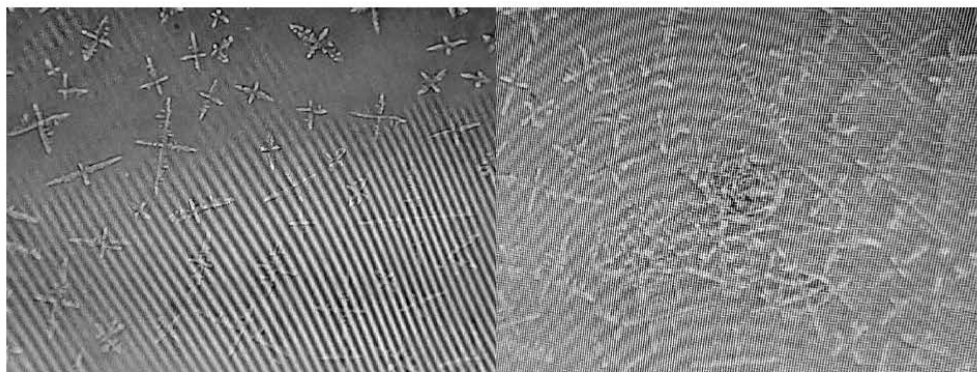
Σχήμα 6 Διαμήκως ανοιχτές ίνες με σπασμένο άκρο και μπάλες περιεχομένου Dapra Hydrogel.



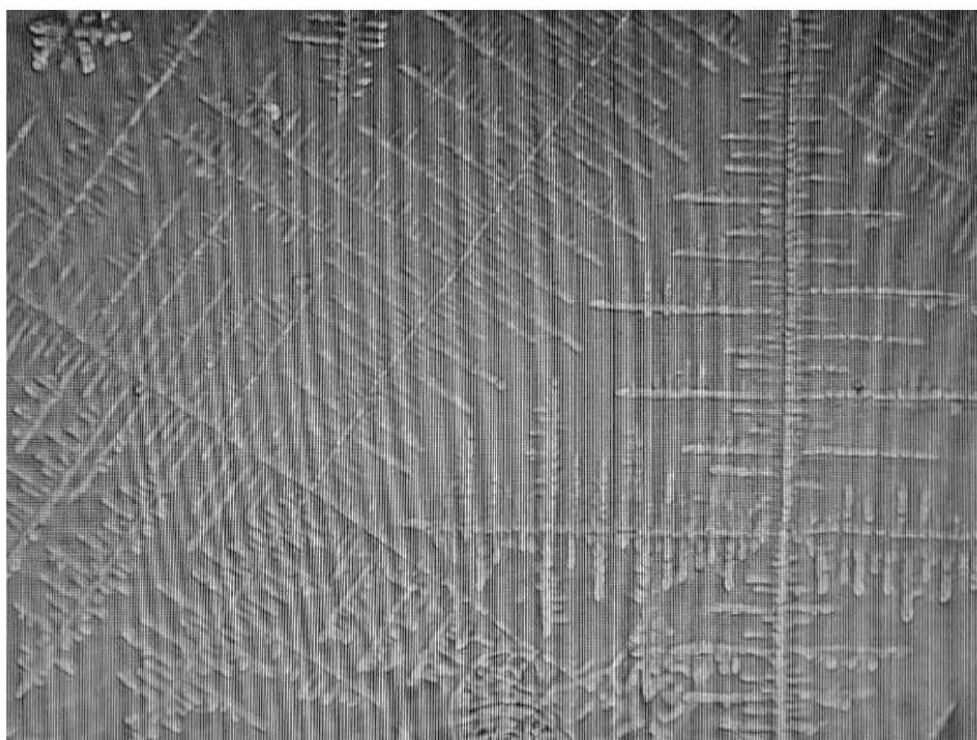
Σχήμα 7. Στη διαφάνεια, μετά από μηχανικό χειρισμό, η οποία είναι πανομοιότυπη με το ρινοφαρυγγικό υλικό επιχρίσματος που περιέχει θρυμματισμένες ίνες νάιλον, υδρογέλη και λίθιο. Αυτό το υλικό παραμένει στον ρινοφάρυγγα μετά την αναπαραγωγή.



Σχήματα 8 και 9. Dargra Hydrogel χάντρες που σχηματίζουν το περιεχόμενο κοίλων νάιλον ινών.



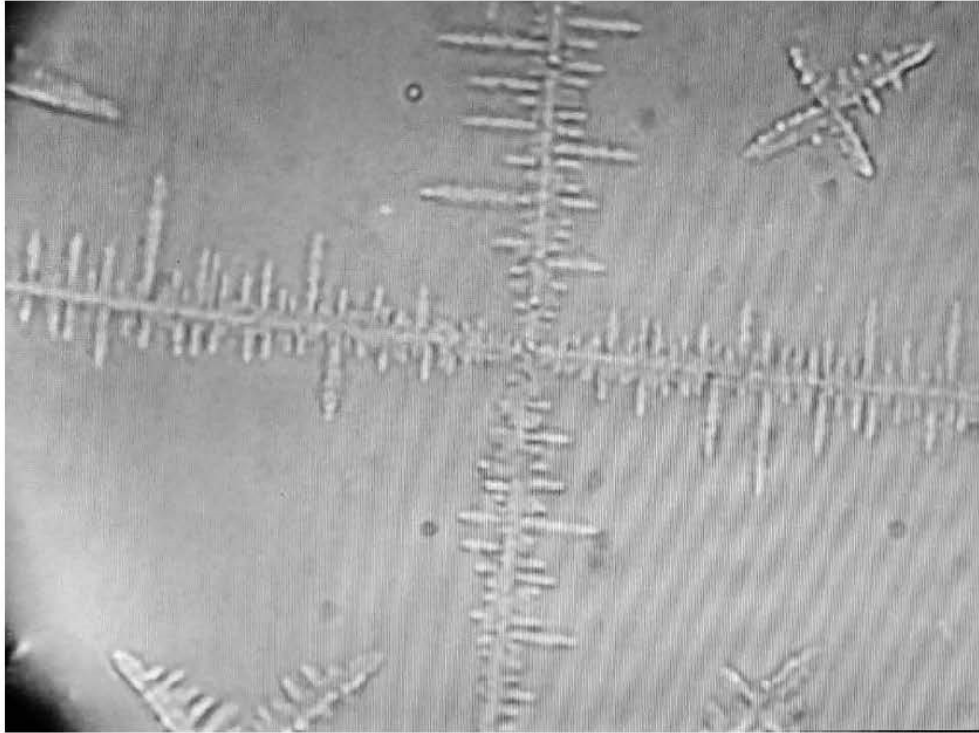
Σχήμα 10 έως 11. Μετά από επαφή του Darpa Hydrogel με οργανικά υγρά (π.χ. σάλιο), μέσα σε λίγα λεπτά αρχίζουν να σχηματίζουν ορθογώνιες κρυσταλλικές δομές. Αυτά σταδιακά αναπτύσσονται με fractal τρόπο.



Σχήμα 12. Αποτέλεσμα κρυστάλλωσης μετά από 24 ώρες.



Σχήμα 13. Αυτοί οι κρύσταλλοι Dapra Hydrogel δημιουργούν μια τρισδιάστατη χωρική δομή και αναπτύσσονται μέσω των ιστών.



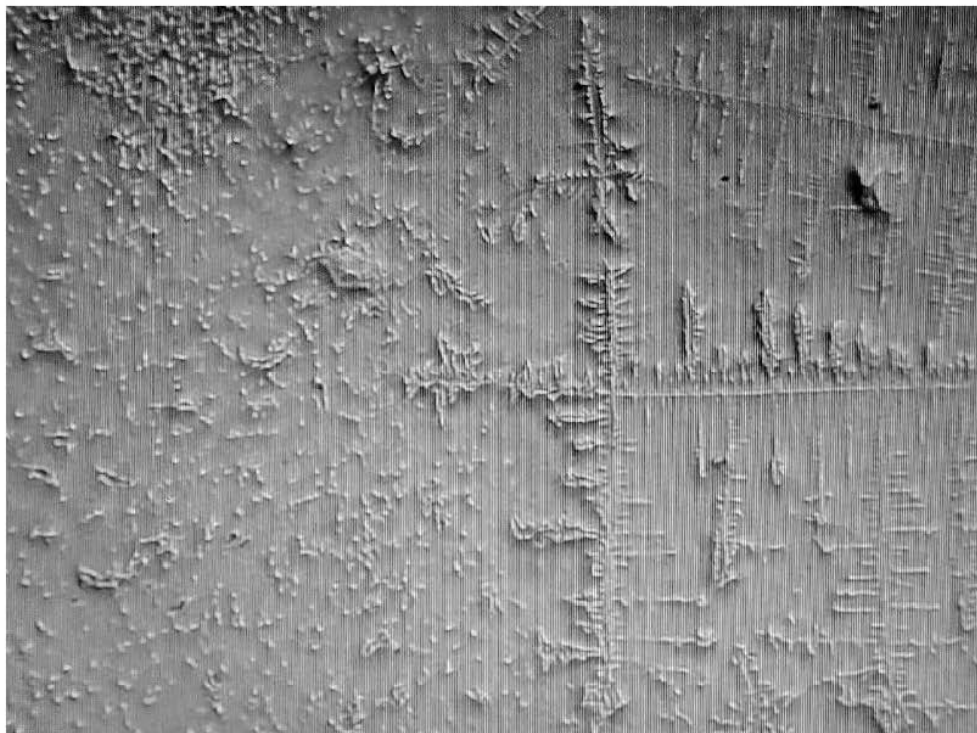
Εικόνα 14. Οι κρύσταλλοι Dagra Hydrogel αναπτύσσονται κάτω από το μικροσκόπιο προς την κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Στον ρινοφάρυγγα του ανθρώπου, μετά τα επιχρίσματα αναπτύσσονται προς τον επίφυση. Ο επίφυση δημιουργεί ένα τοπικά ισχυρότερο μαγνητικό πεδίο από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο της Γης.



Σχήμα 15 και 16. Φυσική κρυστάλλωση του σάλιου χωρίς Dagra Hydrogel. Οι κρύσταλλοι δεν δημιουργούν τρισδιάστατα χωρικά μοντέλα και ούτε σχηματίζουν ορθογώνιες δομές και δεν αναπτύσσονται με φράκταλ τρόπο.



Σχήμα 17 3D. Κρύσταλλα Dapra Hydrogel. Σε αυτό προστέθηκε ανθρώπινο σάλιο με αντισώματα στα αριστερά και στη συνέχεια στη δεξιά ιβερμεκτίνη. Δείτε τα σχήματα 18 και 19.

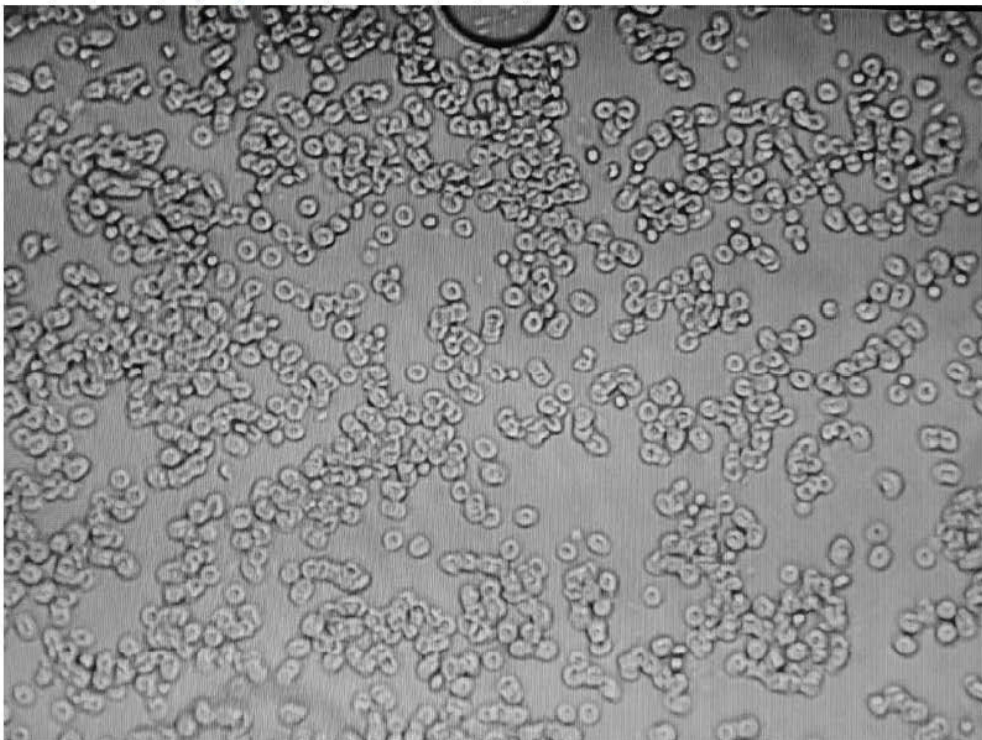


Σχήμα 18. Επίδραση του σάλιου ενός ανθρώπου που ξεπέρασε το COVID φυσικά και έχει αντισώματα. Ένα τέτοιο σάλιο προστέθηκε στην αριστερή πλευρά των δομών στο Σχήμα 17 και ήρθε σχεδόν αμέσως στη μόνιμη αποσύνθεση των δομών Darpa Hydrogel Crystal.

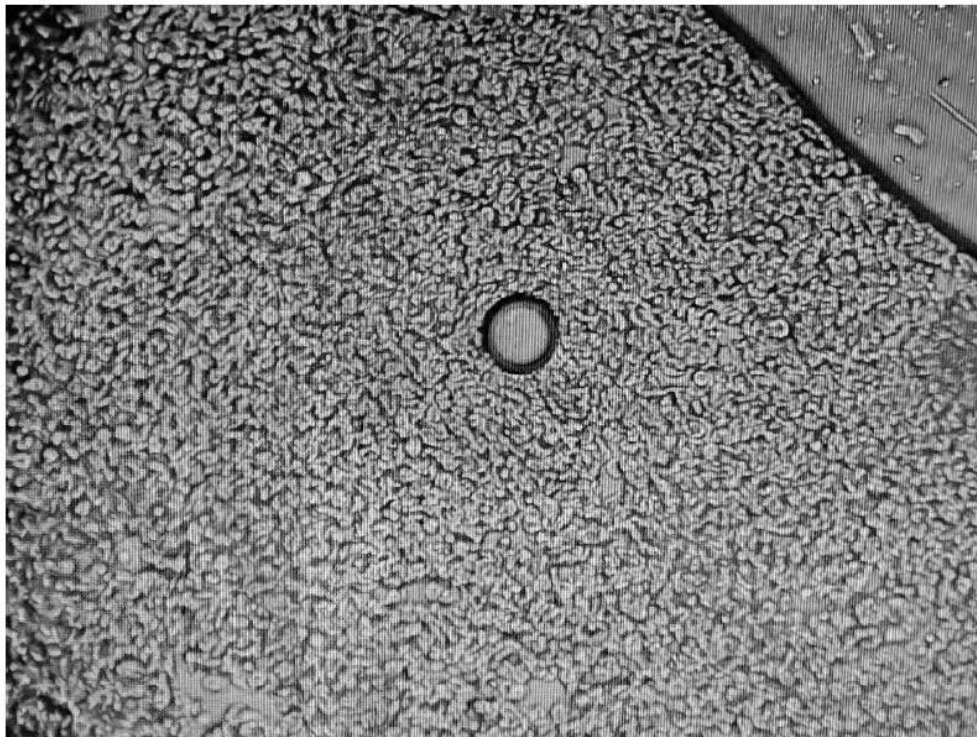


Σχήμα 19. Η Ιβερμεκτίνη προστέθηκε στη δεξιά πλευρά των δομών στο Σχήμα 17 και εμφανίστηκε αμέσως στην πλήρη και μόνιμη εξαφάνιση των κατασκευών Darpa Hydrogel Crystal. Αυτό δείχνει ξεκάθαρα τι το Ivermectin έχει απίστευτα ισχυρή επίδραση σε σχέση με αυτό που κάνει το Darpa Hydrogel στους οργανισμούς μας.

Η επίδραση του Darpa Hydrogel στα ανθρώπινα κύτταρα αίματος.



Σχήμα 20. Κανονικά ζωντανά ερυθρά αιμοσφαίρια.



Σχήμα 21. Η προσθήκη του Darpa Hydrogel από τη ράβδο δοκιμής είχε ως αποτέλεσμα ολική σφαγή ερυθρών αιμοσφαιρίων.



Εικόνα 22. Το Darpa Hydrogel σχηματίζει θρόμβους αίματος μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα. Αυτά στη συνέχεια βλάπτουν και φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία.

Περίληψη:

Μετά την αναπαραγωγή ενός μείγματος θραυσμάτων ινών νάιλον, το Darpa Hydrogel παραμένει στον ρινικό βλεννογόνο κάτω από την υπόφυση και τον επίφυση μαζί με το λίθιο. Αυτό το μείγμα αντιδρά αμέσως με ζωντανές δομές για να σχηματίσει κρυστάλλους που προσανατολίζονται κατευθυντικά προς τον επίφυση, ο οποίος έχει το δικό του ηλεκτρομαγνητικό πεδίο. Το σχήμα των κρυστάλλων καθορίζει τον τύπο υδρογέλης που χρησιμοποιείται. Οι κρύσταλλοι είναι αγώγιοι λόγω του λιθίου που περιέχεται σε αυτό. Οι κρύσταλλοι μπορούν να λαμβάνουν το σήμα από τον πομπό στο κελί και να μεταδίδουν σήματα από το κελί στον πομπό. **Αυτές είναι στην πραγματικότητα νανο-κεραίες.**

Το λίθιο είναι ένα στοιχείο (αναφορά στο Li) που δεν εμφανίζεται φυσικά στους ανθρώπους. Είναι εξαιρετικά τοξικό για την επιρροή του επινεφριδίου. Σε χαμηλές δόσεις το μπλοκάρει και σε υψηλότερες δόσεις μπορεί να το καταστρέψει εντελώς. Το αλουμίνιο και ο υδράργυρος έχουν επίσης τοξικές επιδράσεις στον επίφυση, που χρησιμοποιούνται ευρέως στα εμβόλια. Ο επίφυση παράγει σεροτονίνη (ορμόνη ευτυχίας) και ελέγχει τους ανθρώπινους βιορυθμούς. Είναι ζωτικής σημασίας για υψηλότερη εγκεφαλική δραστηριότητα (δημιουργικότητα, προνοητικότητα, έκτη αίσθηση, κ.λπ.) και για κοινωνικές αλληλεπιδράσεις του ανθρώπου. Περισσότερες λεπτομέρειες στην αναφορά (5) ακρίδες.

Το Darpa Hydrogel (αναφορά) είναι μια τεχνητή ουσία που δημιουργεί έναν μετατροπέα μεταξύ του ηλεκτρομαγνητικού σήματος και των ζωντανών κυττάρων, ιστών και οργάνων. Μετατρέπει ένα ηλεκτρομαγνητικό σήμα από έναν πομπό σε ένα σήμα στο οποίο ένα ζωντανό κύτταρο κατανοεί και ανταποκρίνεται. (Δείτε τη φωτογραφία του σκαθάρι - ο Darpa Hydrogel εγχύθηκε σε αυτές τις νευρικές δομές και ήταν ελεγχόμενο μέσω ραδιοφώνου).



Το Darpa Hydrogel και το λίθιο μπλοκάρουν και καταστρέφουν τον επίφυση και προκαλούν το άτομο σκέψης να γίνει ένα ελεγχόμενο bio robot. Η υδρογέλη είναι φορέας μιας δραστικής ουσίας, στόχος της είναι να εισάγει την ουσία στο σώμα σε ένα επιθυμητό μέρος.

Εν συντομία για το θέμα των εμβολίων. Τα εμβόλια περιέχουν Darpa Hydrogel, λίθιο και πατενταρισμένες γενετικές πληροφορίες. Το mRNA δεν είναι μια δοκιμασμένη καινοτομία. Στην αναπαραγωγή και στους κορυφαίους αθλητές, αυτός ο τύπος χρησιμοποιεί ντόπινγκ για πολλά χρόνια. Για τους κορυφαίους αθλητές 4), αυτό το ντόπινγκ μειώνει σημαντικά τη ζωή. Οι γενετικές πληροφορίες στο εμβόλιο οδηγούν στη δημιουργία ενός πατενταρισμένου μεταλλάγματος. Το όνειρο των σκοτεινών δυνάμεων γύρω από τον Μπιλ Γκέιτς είναι να επιτύχει να αναγκάσει αυτούς τους μεταλλάκτες, για παράδειγμα με εμβολιασμό, να αναβαθμίζονται τακτικά ως πρόγραμμα υπολογιστή.

ΥΣΤΕΡΟΓΡΑΦΟ:

Οι κοίλες ίνες νάυλον Darpa Hydrogel γεμίζουν τις πλαστικές αναπνευστικές συσκευές κατηγορίας FFP2. Αυτό το Darpa Hydrogel με πρόσθετα απελευθερώνεται αργά από τις αναπνευστικές συσκευές. Όταν αναπνέει, εισέρχεται στους ανθρώπινους αεραγωγούς.

Τα επιχρίσματα που χρησιμοποιούνται για PCR αποτελούνται επίσης από κοίλες ίνες νάυλον με Darpa Hydrogel.

ΝΤΑΡΠΑ
[darpa.mil](https://www.darpa.mil)

Το Defense Advanced Research Projects Agency είναι ένας οργανισμός έρευνας και ανάπτυξης του Υπουργείου Άμυνας των Ηνωμένων Πολιτειών που είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη αναδυόμενων τεχνολογιών για χρήση από τον στρατό. Αρχικά γνωστό ως Advanced Research Projects Agency, ο οργανισμός ιδρύθηκε στις 7 Φεβρουαρίου 1958 από τον Πρόεδρο Dwight D. Eisenhower, ΗΠΑ

ΣΥΝΔΕΣΕΙΣ

1) <https://www.copan.com>

2) <https://www.darpa.mil/work-with-us/covid-19> ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

<https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2020/05/18/technology-in-a-time-of-crisishow-darpa-and-ai-ares/?sh=47041f384e47>

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-48874-y>

http://techfinder.stanford.edu/technologies/S18-354_nanoparticle-hydrogels-for

<https://finance.yahoo.com/news/7-ambitious-darpa-projects-help-225243090.html> <https://www.inverse.com/article/22675-darpa-cyborg-insects>

<https://www.inverse.com/article/22675-darpa-cyborg-insects>

<https://www.forbes.com/sites/kelseyatherton/2020/08/25/locust-bomb-sniffers-just-the-latestmilitary-insectcybor=77fd6e153efa>

<https://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-020-00191-4>

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30564-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30564-2/fulltext) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307055/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307055/>

3)

https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Ochorenia_endokrinneho_systemu.pdf

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3524-8_27

<https://www.semanticscholar.org/paper/PINEAL-RESPONSE-TO-LITHIUM1-DeviRao/b7238dc6e7574492ca62a44b13b36f>

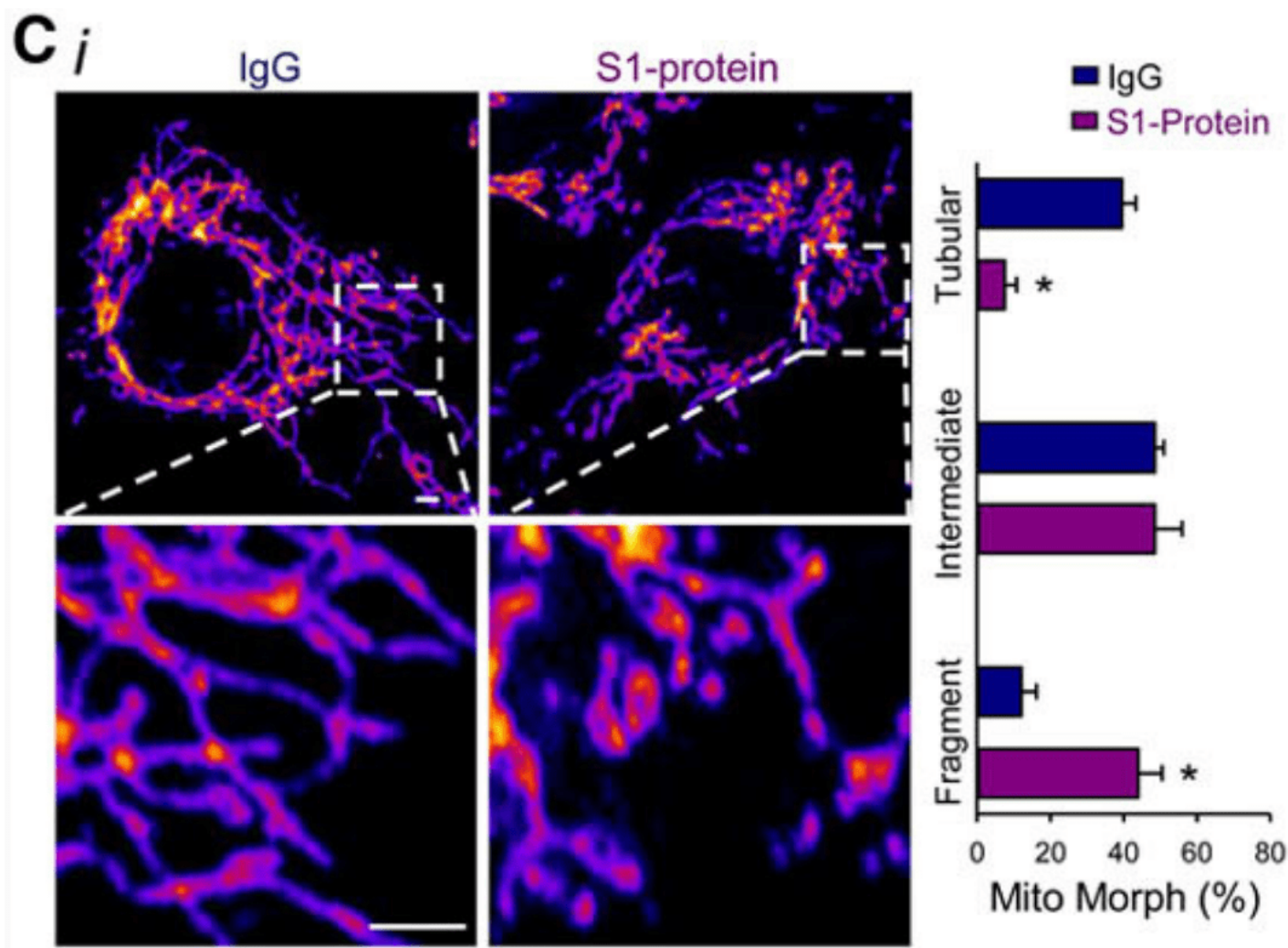
4) https://www.antidoping.sk/data/files/511_zoznam-zakazanych-latok-2020.pdf

5) <https://tech.sme.sk/c/4289532/kobylykya-ficia-na-droge-stastia.html>

ΕΜΒΟΛΙΑ COVID

ΓΙΑΤΙ ΌΛΑ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ COVID-19 ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΗΣΟΥΝ ΑΜΕΣΩΣ ΚΑΙ ΝΑ ΑΝΑΚΛΗΘΟΥΝ.

Επιστημονικό έγγραφο-βόμβα του Ινστιτούτου Salk αποκαλύπτει ότι η πρωτεΐνη covid spike είναι αυτή που προκαλεί θανατηφόρους θρόμβους στο αίμα... και είναι σε όλα τα εμβόλια covid (από σχεδιασμό)



Το διάσημο Ινστιτούτο Salk, που ιδρύθηκε από τον πρωτοπόρο των εμβολίων Jonas Salk, συνέγραψε και δημοσίευσε ένα επιστημονικό άρθρο-βόμβα που αποκαλύπτει ότι η πρωτεΐνη SARS-CoV-2 spike είναι αυτή που προκαλεί στην πραγματικότητα αγγειακές βλάβες στους ασθενείς με covid και στους λήπτες εμβολίων covid, προωθώντας τα εγκεφαλικά επεισόδια, τις καρδιακές προσβολές, τις ημικρανίες, τους θρόμβους αίματος και άλλες επιβλαβείς αντιδράσεις που έχουν ήδη σκοτώσει χιλιάδες Αμερικανούς (πηγή: VAERS.hhs.gov).

Είναι κρίσιμο ότι και οι τέσσερις μάρκες εμβολίων covid που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως είτε χορηγούν στους ασθενείς την πρωτεΐνη spike είτε, μέσω της τεχνολογίας mRNA, δίνουν εντολή στο σώμα του ασθενούς να παράγει πρωτεΐνες spike και να τις απελευθερώνει στο αίμα του. Αυτό πλημμυρίζει το σώμα του ασθενούς με την ίδια την πρωτεΐνη spike που το Ινστιτούτο Salk έχει πλέον αναγνωρίσει ως την αιτία της αγγειακής βλάβης και των

συναφών συμβάντων (όπως οι θρόμβοι αίματος, οι οποίοι σκοτώνουν πολλούς ανθρώπους που λαμβάνουν τα εμβόλια). Με απλά λόγια, αυτό σημαίνει ότι τα εμβόλια σχεδιάστηκαν για να περιέχουν το ίδιο το στοιχείο που σκοτώνει τους ανθρώπους. Η λανθασμένη υπόθεση της βιομηχανίας εμβολίων και των προπαγανδιστών της είναι ότι η πρωτεΐνη spike είναι "αδρανής" και ακίνδυνη. Το Ινστιτούτο Salk αποδεικνύει ότι αυτή η υπόθεση είναι επικίνδυνα ανακριβής.

Ινστιτούτο Salk: Η πρωτεΐνη spike "βλάπτει τα κύτταρα" και προκαλεί "αγγειακή νόσο" ακόμη και χωρίς ιό

Σε ένα άρθρο με τίτλο "Η πρωτεΐνη spike του νέου κοροναϊού παίζει πρόσθετο βασικό ρόλο στην ασθένεια", που δημοσιεύθηκε στις 30 Απριλίου 2021, το Ινστιτούτο Salk προειδοποιεί ότι: "Οι ερευνητές της Salk και οι συνεργάτες τους δείχνουν πώς η πρωτεΐνη βλάπτει τα κύτταρα, επιβεβαιώνοντας ότι το COVID-19 είναι μια κυρίως αγγειακή ασθένεια".

Από το εν λόγω άρθρο: Τώρα, μια σημαντική νέα μελέτη δείχνει ότι οι πρωτεΐνες αιχμής του ιού (οι οποίες συμπεριφέρονται πολύ διαφορετικά από εκείνες που κωδικοποιούνται με ασφάλεια από τα εμβόλια) παίζουν επίσης βασικό ρόλο στην ίδια την ασθένεια. Η εργασία, που δημοσιεύθηκε στις 30 Απριλίου 2021 στο Circulation Research, δείχνει επίσης πειστικά ότι το COVID-19 είναι μια αγγειακή νόσος, αποδεικνύοντας ακριβώς πώς ο ιός SARS-CoV-2 βλάπτει και επιτίθεται στο αγγειακό σύστημα σε κυτταρικό επίπεδο.

"Πολλοί άνθρωποι το θεωρούν αναπνευστική νόσο, αλλά στην πραγματικότητα πρόκειται για αγγειακή νόσο", λέει ο επικύριος καθηγητής έρευνας Uri Manor, ο οποίος είναι συν-συγγραφέας της μελέτης. "Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί κάποιοι άνθρωποι παθαίνουν εγκεφαλικά επεισόδια και γιατί κάποιοι άνθρωποι έχουν προβλήματα σε άλλα μέρη του σώματος.

Το κοινό μεταξύ τους είναι ότι όλα έχουν αγγειακό υπόβαθρο". ...η εργασία παρέχει σαφή επιβεβαίωση και λεπτομερή εξήγηση του μηχανισμού μέσω του οποίου η πρωτεΐνη βλάπτει για πρώτη φορά τα αγγειακά κύτταρα. Στη νέα μελέτη, οι ερευνητές δημιούργησαν έναν "ψευδοϊό" που περιβαλλόταν από την κλασική κορώνα των πρωτεϊνών αιχμής του SARS-CoV-2, αλλά δεν περιείχε πραγματικό ιό.

Η έκθεση σε αυτόν τον ψευδοϊό είχε ως αποτέλεσμα να προκληθεί βλάβη στους πνεύμονες και τις αρτηρίες ενός ζωικού μοντέλου - αποδεικνύοντας ότι η πρωτεΐνη spike από μόνη της ήταν αρκετή για να προκαλέσει τη νόσο. Τα δείγματα ιστών έδειξαν φλεγμονή στα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα τοιχώματα των πνευμονικών αρτηριών. Στη συνέχεια, η ομάδα αναπαρήγαγε αυτή τη διαδικασία στο εργαστήριο, εκθέτοντας υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα (τα οποία επενδύουν τις αρτηρίες) στην πρωτεΐνη spike.

Έδειξαν ότι η πρωτεΐνη spike προκάλεσε βλάβη στα κύτταρα δεσμεύοντας το ACE2. Αυτή η δέσμευση διέκοψε τη μοριακή σηματοδότηση της ACE2 προς τα μιτοχόνδρια (οργανίδια που παράγουν ενέργεια για τα κύτταρα), προκαλώντας την καταστροφή και τον κατακερματισμό των μιτοχονδρίων.

Προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει παρόμοιο αποτέλεσμα όταν τα κύτταρα εκτέθηκαν στον ιό SARS-CoV-2, αλλά αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι η βλάβη εμφανίζεται όταν τα κύτταρα εκτίθενται στην πρωτεΐνη spike από μόνα τους.

«Εάν αφαιρέσετε τις δυνατότητες αναπαραγωγής του ιού, εξακολουθεί να έχει σημαντική βλαπτική επίδραση στα αγγειακά κύτταρα, απλώς και μόνο λόγω της ικανότητάς του να συνδέεται με αυτόν τον υποδοχέα ACE2, τον υποδοχέα της πρωτεΐνης S, που είναι πλέον διάσημος χάρη στο COVID», εξηγεί ο Manor.

"Περαιτέρω μελέτες με μεταλλαγμένες πρωτεΐνες spike θα παράσχουν επίσης νέες πληροφορίες όσον αφορά τη μολυσματικότητα και τη σοβαρότητα των μεταλλαγμένων ιών SARS CoV-2".

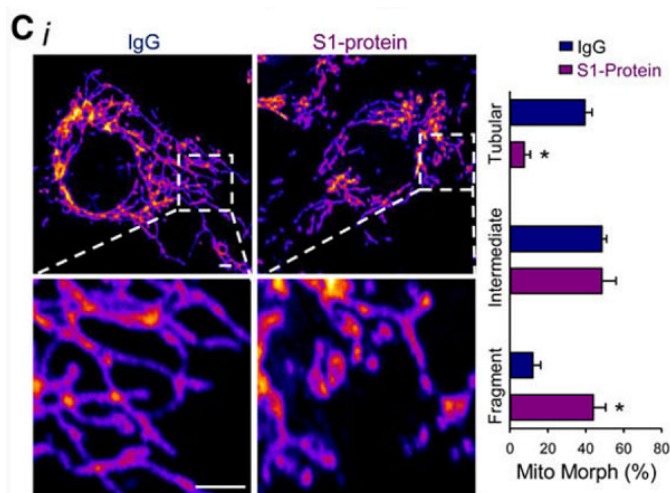
Το άρθρο δεν αναφέρει ότι τα εμβόλια covid-19 κάνουν ενέσεις στους ασθενείς με την ίδια ακριβώς πρωτεΐνη spike που μελετήθηκε, αλλά το γεγονός αυτό είναι ευρέως γνωστό και μάλιστα διαφημίζεται από τη βιομηχανία εμβολίων.

Το συμπέρασμα αυτής της έρευνας είναι ότι **τα εμβόλια covid προκαλούν αγγειακές παθήσεις και προκαλούν άμεσα τραυματισμούς και θανάτους που προέρχονται από θρόμβους αίματος και άλλες αγγειακές αντιδράσεις**. Όλα αυτά προκαλούνται από την πρωτεΐνη spike που είναι σκόπιμα κατασκευασμένη στα εμβόλια.

Από το ιατρικό περιοδικό *Circulation Research*: Η πρωτεΐνη spike είναι αυτή που προκαλεί τις βλάβες.

Το άρθρο του Ινστιτούτου Salk αναφέρεται σε αυτή την επιστημονική εργασία που δημοσιεύθηκε στο *Circulation Research*: Η εργασία αυτή είναι η πρώτη που τεκμηριώνει τον μηχανισμό με τον οποίο οι πρωτεΐνες spike - ακόμη και αυτές που δεν έχουν ενεργό ιικό συστατικό - προκαλούν αγγειακή καταστροφή μέσω της πρόσδεσης στους υποδοχείς ACE2 και της αναστολής της λειτουργίας των κυτταρικών μιτοχονδρίων.

Από την εργασία: «**Η λειτουργία των μπεκ και των μοσχευμάτων που προκαλούνται από την ανάπτυξη των μοσχευμάτων είναι πολύ σημαντική**»: Η πρωτεΐνη SARS-CoV-1 [Spike] προάγει την πνευμονική βλάβη μειώνοντας το επίπεδο του ACE2 στους μολυσμένους πνεύμονες. Στην παρούσα μελέτη, δείχνουμε ότι η πρωτεΐνη S από μόνη της μπορεί να βλάψει τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (ΕΚ) μειώνοντας την ACE2 και συνεπώς αναστέλλοντας τη λειτουργία των μιτοχονδρίων.



Επίσης, από την εργασία: Στη συνέχεια μελετήσαμε την επίδραση της πρωτεΐνης S στη μιτοχονδριακή λειτουργία. Οι συνεστιακές εικόνες των ECs που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με S1 πρωτεΐνη αποκάλυψαν αυξημένο μιτοχονδριακό κατακερματισμό, υποδεικνύοντας τροποποιημένη μιτοχονδριακή δυναμική...

Επιπλέον, η υπερέκφραση του ACE2-L προκάλεσε αυξημένο βασικό ρυθμό οξίνισης, γλυκόζη που προκαλείται από γλυκόζη, μέγιστη γλυκολυτική ικανότητα και γλυκολυτικό απόθεμα (Εικόνα [D], ii). Επίσης, τα ΕΚ που επωάστηκαν με την πρωτεΐνη S1 είχαν εξασθενημένη μιτοχονδριακή λειτουργία αλλά αυξημένη γλυκόλυση, σε σύγκριση με τα κύτταρα ελέγχου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IgG... ..τα δεδομένα μας αποκαλύπτουν ότι η πρωτεΐνη S από μόνη της μπορεί να βλάψει το ενδοθήλιο, που εκδηλώνεται με εξασθενημένη μιτοχονδριακή λειτουργία και δραστηριότητα eNOS αλλά αυξημένη γλυκόλυση. Φαίνεται ότι η πρωτεΐνη S στα ΕΚ αυξάνει το οξειδοαναγωγικό στρες, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απενεργοποίηση της AMPK, σε ρύθμιση της MDM2 και τελικά σε αποσταθεροποίηση της ACE2.

Η μελέτη, η οποία προφανώς συντάχθηκε από έναν οργανισμό υπέρ του εμβολιασμού, αναφέρει στη συνέχεια ότι "τα αντισώματα που δημιουργούνται από τον εμβολιασμό" μπορεί να προστατεύουν τον οργανισμό από την πρωτεΐνη spike. Έτσι, η μελέτη ουσιαστικά λέει (παραφρασμένη): "Η πρωτεΐνη spike μπορεί να προκαλέσει τεράστια βλάβη στο αγγειακό σύστημα όταν ένα άτομο εγχέεται με την εν λόγω πρωτεΐνη spike, και όταν το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου αυτού επιτίθεται στην πρωτεΐνη spike και την εξουδετερώνει, η βλάβη μπορεί να σταματήσει!". Με άλλα λόγια, το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα προσπαθεί να προστατεύσει τον ασθενή από τη βλάβη που προκαλεί το εμβόλιο, πριν ο ασθενής σκοτωθεί από τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Με άλλα λόγια, όποιος άνθρωπος επιβιώνει πραγματικά από το εμβόλιο covid το κάνει μόνο επειδή το έμφυτο ανοσοποιητικό του σύστημα τον προστατεύει από το εμβόλιο, όχι με το εμβόλιο. Το εμβόλιο είναι το όπλο. Το ανοσοποιητικό σας σύστημα είναι η άμυνά σας.

Όλα τα εμβόλια covid πρέπει να σταματήσουν αμέσως και να ανακληθούν.

Με βάση αυτή και μόνο την έρευνα, όλα τα εμβόλια covid θα πρέπει να αποσυρθούν αμέσως από την αγορά και να επανεκτιμηθούν για μακροπρόθεσμες παρενέργειες. Σύμφωνα με τα κυβερνητικά δημοσιευμένα στοιχεία VAERS, οι θάνατοι από εμβόλια το 2021 (μέχρι στιγμής) είναι ήδη σχεδόν 4.000% υψηλότεροι από όλους τους θανάτους από εμβόλια του 2020, μαζί. Τι νέο υπάρχει το 2021;

Το εμβόλιο covid, κατασκευασμένο με την πρωτεΐνη spike που προκαλεί αγγειακές βλάβες. Ο αριθμός των Αμερικανών που πέθαναν μετά τη λήψη εμβολίων covid είναι ήδη χιλιάδες και οι ρεαλιστικές εκτιμήσεις ανεβάζουν τον αριθμό αυτό σε δεκάδες χιλιάδες (με περισσότερους να πεθαίνουν κάθε μέρα). Ο μηχανισμός είναι πλέον καλά κατανοητός: Το εμβόλιο covid χορηγεί στον ασθενή πρωτεΐνες spike, οι πρωτεΐνες spike προχωρούν στην πρόκληση αγγειακής βλάβης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων, αυτό οδηγεί σε θρόμβους αίματος που κυκλοφορούν στο σώμα και κατακάθονται σε διάφορα όργανα (στην καρδιά, στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο κ.λπ.), προκαλώντας θανάτους που αποδίδονται σε "εγκεφαλικά επεισόδια" ή "καρδιακές προσβολές" ή "πνευμονική εμβολή". Η κοινή αιτία είναι η αγγειακή βλάβη που προέρχεται από την πρωτεΐνη spike. Στην ουσία, εκατομμύρια άνθρωποι λαμβάνουν ενέσεις με τεχνητούς παράγοντες πήξης του αίματος και στη συνέχεια πεθαίνουν από θρόμβους, ενώ τα καταστροφικά ανέντιμα εταιρικά μέσα ενημέρωσης ισχυρίζονται ότι όλα τα εμβόλια covid είναι απολύτως "ασφαλή" και δεν έχουν βλάβει κανέναν.

Τα εμβόλια mRNA μετατρέπουν το σώμα σας σε ένα εργοστάσιο βιολογικών όπλων με πρωτεΐνες αιχμής για να εκθέσουν τους άλλους.

Τα εμβόλια mRNA μετατρέπουν τα ίδια τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος σε εργοστάσια παραγωγής πρωτεϊνών spike, εκτοξεύοντας θανατηφόρα σωματίδια πρωτεϊνών spike στην κυκλοφορία του αίματος. Ένας αυξανόμενος αριθμός ερευνητών διαπιστώνει επίσης ότι αυτές οι πρωτεΐνες spike φαίνεται να "αποβάλλονται" ή να μεταδίδονται από τους εμβολιασμένους στους μη εμβολιασμένους, προκαλώντας ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ανθρώπους που δεν εμβολιάστηκαν ποτέ οι ίδιοι, αλλά που έχουν περάσει χρόνο κοντά σε άλλους ανθρώπους που εμβολιάστηκαν. Η τεχνολογία πίσω από αυτό ονομάζεται "αυτοαναπαραγόμενα εμβόλια" και πρωτοστάτησαν γιατροί και επιστήμονες που εργάζονταν υπό το ρατσιστικό καθεστώς του Απαρτχάιντ στη Νότια Αφρική.

Εκεί, οι ιατρικοί ερευνητές σχεδίασαν ειδικά για τη φυλή, σπλοποποιημένα, αυτοαναπαραγόμενα εμβόλια, τα οποία σχεδιάστηκαν για να εξαπλωθούν στον μαύρο πληθυσμό της Νότιας Αφρικής και να εξοντώσουν τις μάζες που αποτελούσαν απειλή για την κυρίαρχη τεχνοκρατική ελίτ.

Σήμερα, είμαστε όλοι στόχοι αυτών των οπλικών συστημάτων, καθώς οι παγκοσμιοποιητές επιδιώκουν να εξοντώσουν τους ανθρώπινους πληθυσμούς σε παγκόσμια κλίμακα, ανεξάρτητα από το χρώμα του δέρματος ή τη χώρα καταγωγής.

Μόλις φέτος, η Σχολή Δημόσιας Υγείας Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health πανηγύρισε αυτή την τεχνολογία αυτοαναπαραγωγίμων εμβολίων και ζητά να χρησιμοποιηθεί για να επιτευχθεί παγκόσμιος μαζικός εμβολιασμός, ενισχυμένος από μη επανδρωμένα αεροσκάφη επιτήρησης και ρομπότ τεχνητής νοημοσύνης που θα επιβάλλουν τη συμμόρφωση με τα εμβόλια (πιθανότατα με την απειλή όπλου).

Στην πραγματικότητα, τα εμβόλια mRNA λειτουργούν ως εργοστάσια βιολογικών όπλων που μετατρέπουν τους ανθρώπους σε κόμβους κατασκευής και μετάδοσης βιολογικών όπλων, εξαπλώνοντας τις αγγειακές βλάβες και τον θάνατο σε ολόκληρο τον πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν έχουν ακόμη εμβολιαστεί.

Όλα τα εμβόλια covid είναι επικίνδυνα ιατρικά πειράματα, αλλά οι ανυποψίαστες μάζες υφίστανται πλήση εγκεφάλου και τους λένε ότι όλα τα εμβόλια έχουν "εγκριθεί" ως ασφαλή και αποτελεσματικά.

Ο FDA δεν έχει χορηγήσει θεραπευτική έγκριση για κανένα εμβόλιο covid-19, και δεν έχουν ολοκληρωθεί μακροχρόνιες δοκιμές που να αποδεικνύουν ότι τα εμβόλια covid-19 είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Αντίθετα, ο FDA χορήγησε πειραματική έγκριση χρήσης στις ΗΠΑ, η οποία παραδέχεται ότι όσοι λαμβάνουν τα εμβόλια συμμετέχουν σε ένα επικίνδυνο ιατρικό πείραμα με άγνωστες συνέπειες.

Όσοι κάνουν το εμβόλιο συχνά υφίστανται πλύση εγκεφάλου ή εξαπατώνται από τα ψεύτικα εταιρικά μέσα ενημέρωσης, τα οποία ψευδώς ισχυρίζονται ότι τα εμβόλια covid έχουν "εγκριθεί" από τον FDA και δεν έχουν βλάψει κανέναν. Τα στοιχεία VAERS της ίδιας της κυβέρνησης στη διεύθυνση VAERS.hhs.gov αποδεικνύουν το αντίθετο.

Στο podcast της Ενημέρωσης Κατάστασης, εξηγώ όλα αυτά με περισσότερες λεπτομέρειες, αποκαλύπτοντας πώς τα εμβόλια covid σχεδιάστηκαν από την αρχή για να είναι ενέσεις αποπληθυσμού / ευθανασίας για να επιτευχθεί ο παγκόσμιος αποπληθυσμός (μαζική δολοφονία μέσω εμβολίων). Αυτό το συμπέρασμα είναι πλέον αναντίρρητο. Τα εμβόλια κυριολεκτικά χορηγούν στους ανθρώπους την ίδια την ουσία που τους σκοτώνει. Αυτό δεν είναι ιατρική, είναι ιατρική βία κατά της ανθρωπότητας. Το κατεστημένο της ιατρικής επιστήμης που προωθεί τα εμβόλια εμπλέκεται τώρα σε εγκλήματα κατά της ανθρωπότητας σε επίπεδο Ολοκαυτώματος. Ο Γιόζεφ Μένγκελε θα ήταν περήφανος. (Τελικά εκτελέστηκε με δημόσιο απαγχονισμό για τα εγκλήματά του κατά της ανθρωπότητας). Ακούστε και μοιραστείτε παντού: [Brighteon.com/186eb1f4-4078-4f47-a544-b6c2cc428abc](https://www.brighteon.com/186eb1f4-4078-4f47-a544-b6c2cc428abc)