

# COVID-19: mis on teada ja mida me ei tea, mis vajab lahendamist

Anna Tisler<sup>1</sup>

Eesti Arst 2020;  
99(6):356–361

Saabunud toimetusse:  
09.05.2020  
Avaldamiseks vastu võetud:  
13.05.2020  
Avaldatud internetis:  
25.06.2020

<sup>1</sup> TÜ peremeditsiini ja  
rahvatervishoiu instituut

Kirjavahetajaautor:  
Anna Tisler  
anna.tisler@ut.ee

Võtmesõnad:  
COVID-19, SARS-CoV-2,  
pandeemia

Artikkel põhineb Londoni hügieeni ja troopilise meditsiini kooli kursusel „Outbreak of the novel coronavirus causing COVID-19 and its implications around the world”, mille autor on läbinud. Teema käsitlemisel on kasutatud kursusel saadud teadmisi ja materjale, kuid artikkel sisaldab ka autori täiendusi ning viiteid ajakohasele teaduskirjandusele.

21. sajandi kolmanda kümnendi alul seisab kogu maailm silmitsi eksistentsiaalse tervisekriisiga: uudse koroonaviiruse põhjustatud hingamisteede haigusega COVID-19-ga ehk koroonaviirushaigus-19-ga (*coronavirus (COVI) disease (D)* 2019). Haigus sarnaneb saja aasta taguse, 1918. aasta H1N1 viiruspandeemiaga (Hispaania gripp) ja üle 600 aasta tagusega, 14. sajandi katku – *Yersinia pestis*'e (must surm) – epideemiaga.

Koroonaviirused on nime saanud kroonikujulistest teravikest nende pinnal, mida on võimalik näha elektronmikroskoobi abil. Esimest korda tuvastati nad 1960. aastate keskel (1). Tuntuimad koroonaviirused on patogeendid, mis on põhjustanud raskekujulise ägeda respiratoorse sündroomi ehk SARSi (*severe acute respiratory syndrome*, 2002) ja Lähis-Ida respiratoorse sündroomi ehk MERSi (*middle eastern respiratory syndrome*, 2012) epideemiaid. Uut tüüpi koroonaviirus SARS-CoV-2 põhjustab haigust COVID-19, mille esmajuhumid registreeriti Hiinas Wuhanis detsembris 2019. Küllaltki kiiresti selgus, et see viirus on võimeline levima inimeselt inimesele ning et see levib piisk- ja kontaktnakkusena.

## PATOGEENSUS JA VIRULENTSUS – HAIGUSE KULU KIRJELDAJAD

Patogeensus kirjeldab nakkustekitaja potentsiaali põhjustada sümptomaatilist haigust (2). Hinnanguliselt kulgeb valdav osa (80%) SARS-CoV-2 nakkustest kergekujulise haigusena, 14% raske haiguse (nt hingamisraskused (düsnoe, hüpokseemia)) ja 5% eluohtliku haigusena (nt respiratoorne puudulikkus, šokk või hulgielundipuudulikkus) (3). Patogeensuse kontekstis on oluline haiguse võimalik asümptomaatiline kulg. Arvestatav hulk SARS-CoV-2 nakkustest

kulgeb sümptomiteta – nakkuse põdejal puuduvad haigustunnused, küll aga võib selline põdeja olla nakkusallikas.

Teadmisi haiguse asümptomaatilise esinemise sageduse ja seda määravate tegurite kohta alles koguneb. Tõenäoliselt saab nakkuse leviku tegeliku ulatuse rahvastikus teada pärast antikehadel rajanevate testide tegemist.

Virulentsus kirjeldab nakkuse potentsiaali põhjustada rasket või väga rasket haigust. Seda mõõdetakse näiteks surmavusmääraga (*case fatality rate*, CFR), millega väljendatakse raskete haigusjuhtude või surmaga lõppenud juhtude osakaalu kõigist haigusjuhtudest.

Surmavusmäär täpsel väljaarvutamisel on suureks proovikiviks haigestunute arvu kindlakstegemine. COVID-19 sümptomiteta haigusjuhud, patsiendid kergete sümptomitega või valediagnoosiga isikud jäävad sageli arvesse võtmata, mistõttu on surmavusmäär ülehindamine sage (eriti epideemia algjärgus). Haiguse põhjustatud surmade osakaal kõikide haigusjuhtude seas oli MERSi puhul 37% ja SARSi puhul 10% (6). COVID-19 puhul varieeruvad hinnangud sõltuvalt riigist väga laias vahemikus alates 0,98%-st (4) kuni 18%-ni (5).

Kindlasti erineb surmavusmäär riigiti, regiooniti, kuid mitte ainult rahvastiku (nt eakate suur osakaal) või tervishoiukorraldusega seoses, vaid ka sõltuvalt haigusjuhu definitsioonidest (millised haigusjuhud on määratud arvutamisel murru nimetajas ja millised murru lugejas).

Surmajuhumite arvu vaadates peab arvesse võtma, et tegemist on viitajalise näitajaga: mingil hetkel registreeritud surmade arv peegeldab pigem seda, mis toimus SARS-CoV-2 epideemiaga umbes

üks või kaks nädalat tagasi, kui seda, mis praegu toimub.

## NAKKUSHAIGUSE AHELMUDELI PÕHIKOMPONENDID

Nakkushaiguste ahelmuudel sisaldab nakkuse tekkimiseks omavahel ühendatud põhikomponente: a) vastuvõtlik peremeesorganism; b) nakkustekitaja, mis on võimeline vastuvõtlikus peremeesorganismis kinnituma, sisenema, nakatama ja haigust põhjustama; c) väljumisportaal (*portal of exit*), mille kaudu mikroorganism väljub peremeesorganismist; d) edastamisviisid (*mode of transmission*), mille kaudu mikroorganism edastatakse ühelt organismilt teisele ja e) sisenemisportaal (*portal of entry*), viis, kuidas mikroorganism siseneb vastuvõtlikku peremehesse (nt hingamisteed, seedetrakt, urogenitaaltrakt, nahk) (vt joonis 1).

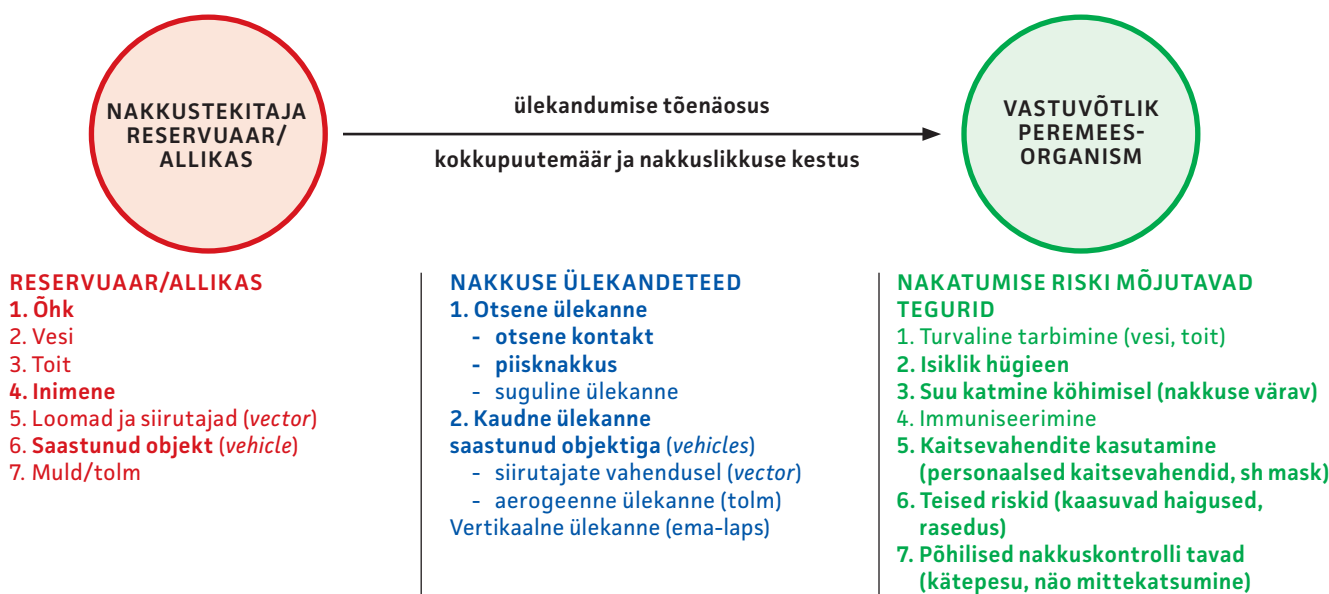
Nakkushaiguse leviku tõkestamise teooria ja praktika põhinevad kuuel strateegial (vt joonis 1), mille eesmärk on vähendada 1) nakkuse ülekandumise tõenäosusest (strateegiad 3–5); 2) kontaktide arvu (stra-

teegia 1); 3) nakkuslikkuse kestust (strateegia 3); 4) vastuvõtlike inimeste osakaalu rahvastikus (strateegia 6) ja nakkusohlike inimeste levimust rahvastikus (strateegia 2).

Olukorras, kus puudub ravi ja loomulik või vaktsinatsioonijärgne immuunsus, saab epideemia tõkestamiseks rakendada järgmisi meetmeid: 1) nakkuse ülekandumise tõenäosuse vähendamine (individuaalsed kaitsevahendid, käte desinfitseerimine, käitumise muutmine, nt näo katsumise vältimine); 2) nakatunute tuvastamine ja isoleerimine ning kontaktide vähendamisele suunatud meetmed.

## KUI NAKKAV ON SARS-COV-2? R<sub>0</sub> KONTSEPTSIOON

Nakatamiskordaja R<sub>0</sub> on nakkuse leviku mõõt. R<sub>0</sub> on keskmine uute nakkuste arv ühe haigusjuhu kohta eeldusel, et kogu elanikkond on nakkuse suhtes vastuvõtlik. Kui R<sub>0</sub> on üle 1, siis juhtumite arv suureneb (kujuneb epideemia). Kui R<sub>0</sub> = 1, on juhtumite arv stabiilne, s.t keskmiselt põhjustab iga juhtum veel ühe (uue) juhtumi; ja kui R<sub>0</sub>



## NAKKUSHAIGUSE ÜLEKANDE PIIRAMISE PÕHIMÕTTELISED STRATEEGIAD

1. Kontaktide arvu vähendamine
2. Nakkusohlike inimeste hulga vähendamine (nt ravi)
3. Nakkuslikkuse vähendamine (nt antiretroviirusravi)
4. Vastuvõtlikkuse vähendamine (nt HIV ekspositsioonile eelnev profülaktika)
5. Ülekandete katkestamine (maskid, kindad, instrumentide steriliseerimine)
6. Vastuvõtliku rahvaarvu vähendamine (vaktsineerimine)

Joonis 1. Nakkushaiguste leviku tõkestamise skeem (SARS COV-2 leviku tõkestamise kontekstis olulised tegurid on esitatud paksus kirjas) (6).

< 1, siis väheneb ka juhtumite arv ja nakkus ei saa rahvastikus levida.

$R_0$  sõltub kolmest tegurist (vt joonis 2): 1) nakkuse ülekandumise tõenäosusest kontakti kohta ( $t$ ); 2) kontaktide arvest (c) ja 3) nakkuslikkuse kestusest ( $d$ ). Nakkuse leviku tegelik potentsiaal (tegelik nakatamiskordaja) sõltub veel ka vastuvõtlike inimeste osakaalust rahvastikus ning nakkustõrjeks rakendatud meetmetest (nende tõhususest ehk nakkusohtlike hulgast rahvastikus). Nakkuse ülekandumise tõenäosus sõltub peale haigustekitaja omaduste veel eelkõige kontakti tüübist (otsene või kaudne kontakt). Inimeste omavahelise kontakteerumise mustrid (kontaktide arv, tüüp) on erinevates populatsioonides väga erinevad, muster erineb näiteks ka linnas ja maal, erinevusi põhjustavad kultuurilised, sotsiaalsed ja ealised eripärad.

$R_0$  on igale nakkusele (nakkushaigusele) omane ja võimaldab võrrelda erinevaid nakkusi leviku potentsiaali (epideemiariski) alusel (vt tabel 1). Kuna COVID-19 tekitajaks on uus viirus, võib eeldada, et kõik inimesed on vastuvõtlikud.

## NAKKUSE LEVIKU MÕÖT

$$R_0 = \left( \frac{\text{infektsioon}}{\text{kontakt}} \right) \times \left( \frac{\text{kontakt}}{\text{aeg}} \right) \times \left( \frac{\text{aeg}}{\text{infektsioon}} \right)$$

$$R_0 = t \times c \times d$$

$t$  – üleandmise tõenäosus kontakti kohta  
 $c$  – kokkupuutemäär vastuvõtlike ja nakatunud isikute vahel  
 $d$  – nakkuslikkuse kestus

Joonis 2. Nakatamiskordaja ( $R_0$ ) ja selle tegurid (6).

Tabel 1. Nakkushaiguste nakatamiskordajad ( $R_0$ ) (7)

Haigustekitaja	$R_0$
Leetrid	12–18
Läkakõha	12–17
Difteeria	6–7
Rõuged ( <i>Variola</i> -nakkus)	5–7
Poliomüeliit (ehk lastehalvatustõbi)	5–7
Punetised	5–7
Mumps	4–7
HIV (ehk inimese immuunpuudulikkuse viirus)	2–5
SARS (ehk raskekujuline äge respiratoorne sündroom)	2–5
Hispaania gripp (1918 H1N1)	2–3

$R_0$  mõõdiku tähendus on intuiitiivselt kergesti hoomatav, kuid selle näitaja kindlakstegemine on praktikas keerukas. Senised uuringud on SARS-CoV-2 nakatamiskordajaks ( $R_0$ ) andnud 2–3 (s.t et iga COVID-19 haige kui nakkusallikas põhjustab 2–3 uue haigusjuhu tekke), kuid ühes viimati avaldatud analüüsis on see palju suurem: 5–6 (8).

COVID-19  $R_0$  on suurem kui hooajalisel gripil (9). Praeguse tõenduse kohaselt on COVID-19-ga nakatunud isikud nakkusohtlikud keskmiselt 12 päeva (10) ning oht nakatada on pikem raskete haigusjuhtude korral (11).

## KONTAKTIDE ARVU (C) VÄHENDAMISELE SUUNATUD MEETMED

Nakkuse leviku ( $R_0 = t \times c \times d$ ) tõkestamise oluliseks teguriks on kontaktide arvu vähendamine ( $c$ ). Selleks rakendatakse nelja põhimõttelist meetet: 1) isolatsioon (haigestunute eraldamine teistest); 2) karantiin (nakkusohtlikega kokkupuutunute eraldamine, sest nad võivad olla haiguse inkubatsiooni staadiumis); 3) sotsiaalne distantseerumine ehk sotsiaalsete distantseerimismeetmete (inimeste vahel füüsilise distantsi hoidmine, reisimise piiramine, avalike asutuste sulgemine, ürituste korraldamise keelamine) rakendamine segunevas või potentsiaalselt segunevas koosluses, kus inimeste nakkusohklikkus ja kontaktus võivad olla teadmata; ja 4) nn varjupaik (*shelter*), mida rakendatakse nakkuse kokkupuuteta inimeste või kogukondade suhtes, eraldades nad potentsiaalselt nakkusohtlikest.

## Karantiin. Inkubatsiooni ja nakkuslikkuse perioodi kontseptsioon

Inimeste liikumise piiramist haiguste leviku tõkestamiseks on kasutatud tuhandeid aastaid, ammu enne nakkushaiguste põhjuse mõistmist. Sõna karantiin on tuletatud itaalia sõnadest *quaranta giorni*, mis tähendab 40 päeva ja pärineb 14. sajandist, mil Euroopa vaevles katku käes. Karantiini põhimõtteks on isoleerida inimesed, kes võivad olla nakkusohtlikega kokkupuutunud. Sisuliselt on tegemist suunatud sekkumisega, kus muudetakse üht nakkuse leviku tõhusust määravat komponenti – kontaktide arvu ajaühikus.

Nakatamise ja haigussümptomite ilmne-  
mise vahel on alati teatud ajavahemik –  
peiteaeg ehk inkubatsiooniperiood. Igale  
haigusele on iseloomulik oma peiteaeg.  
Ajalooliselt on just inkubatsiooniperioodi  
teavet kasutatud karantiini kontseptsiooni  
kujundamisel (sh ajalise kestuse määratle-  
misel).

Hinnanguliselt on COVID-19 inkubat-  
siooniperiood 6 päeva (mediaan, vahemik  
2–14 päeva). Inkubatsiooniperioodi pikkus  
määrab, kui kaua tuleb oodata, et teada  
saada, kas pärast kokkupuudet (kui see  
toimus) areneb välja COVID-19. Selle alusel  
kehtestatakse ka näiteks riskipiirkonnast  
naasnud reisijatele karantiini pikkus (12).

Epideemia tõrje kontekstis on inkubat-  
siooniperioodist olulisem latentsusperiood –  
aeg nakatumisest kuni nakkuslikkuse kujunemiseni. COVID-19 latentsusperiood on lühem kui inkubatsiooniperiood ehk nakatunud inimesed muutuvad nakkusohtlikuks 1–2 päeva enne haigustunnuste kujunemist.

Maksimaalne inkubatsiooniperiood – 14 päeva – annab maksimaalse karantiiniaja pärast kokkupuudet. Erinevalt SARSist võib nakkuse ülekande toimuda enne sümptomite ilmumist, mis omakorda tähendab, et nakkuse kandjate tuvastamiseks ei saa lootma jääda sümptomaatiliste juhtude sõeluuringule (13).

## COVID-19 RAVIST

Siiani pole ühtegi ravimit, mis oleks tõendatult tõhus COVID-19 vastu. 2020. aasta 21. aprilli seisuga püüab üle 100 riigi ühiselt leida võimalikult kiiresti efektiivset ravimit WHO algatatud COVID-19 uuringu „Solidaarsus“ („*Solidarity*” clinical trial for COVID-19 treatments) abil (14). Kui tavaliselt kulub juhulikustatud ravimiuuringute kavandamisele ja elluviimisele aastaid, siis „Solidaarsuse“ puhul on see periood lühenenud pea 80% võrra.

Koroonaviirusega seoses on kliinilistes katsetes hulk erinevaid ravimeid ja raviviise:

1. Kombineeritud lopinaviir-ritonaviir (proteaaasi inhibiitorid) on kahe viirusevastase ravimi kombinatsioon, mida kasutatakse HIV raviks. See kombinatsioonravim näib avaldavalt mõju enamiku koroonaviiruste vastu ja laboris ka SARS-CoV-2 vastu (15).
2. RNA polümeraasi inhibiitorid:
  - a. Favipiraviir on RNA-viiruste vastane ravim, mis oli esimene koroonaviiruse

ravim, mis sai heakskiidu Hiinas. Selle kohta on ravimiuuringu raport, kus on kirjeldatud selle ohutust ja efektiivsust COVID-19 ravimisel. Uuringust võttis osa 70 patsienti (16).

- b. Remdesiviir on viiruse RNA polümeraasi inhibiitor, mida on kasutatud Ebola viirushaiguse ravimiuuringutes. Remdesiviiri kasutati esimest korda COVID-19 haigusjuhul, mis leidis aset Washingtoni osariigis jaanuaris 2020. Patsient oli raskesti haige, kuid jäi rakendatud ravi tulemusel ellu. Muidugi ei tõenda ühe patsiendi kogemus, et ravim on efektiivne (17).

Hiinas on käimas kaks suurt juhulikustatud kliinilist uuringut, kuhu on kaasatud üle 700 patsiendi ja mille tulemused remdesiviiri efektiivsuse kohta COVID-19 ravis on oodatud täienduseks olemasolevale tõendusele.

Mitmekeskuselises juhulikustatud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus, milles osales 237 COVID-19 täiskasvanut, ei osutunud remdesiviir platseebost tõhusamaks kliinilise paranemise tagamisel (18). Julgustavamad andmed pärinevad USA riikliku allergia- ja nakkushaiguste instituudi (NIAID) rahastatud adaptiivsest COVID-19 ravimiuuringust (ACTT). Nimetatud uuring on veel käigus, kuid esialgsed tulemused näitasid, et remdesiviiri saanud patsientidel oli taastumise aeg oluliselt lühem, kui oli platseebot saanud patsientidel (11 päeva vs. 15 päeva,  $p < 0,001$ ). Suremusmäär oli remdesiviiri saanud patsientidel ja platseeborühmas vastavalt 8,0% ja 11,6% ( $p = 0,059$ ) (19). Just selle uuringu esialgsetele tulemustele viidates soovitab Euroopa Ravimiameti (EMA) inimravimite komitee (CHMP) laiendada remdesiviiri kasutamist lisaks invasiivset mehaanilist ventilatsiooni vajavatele patsientidele ka haigetele, kes vajavad täiendavat hapnikravi, mitteinvasiivset ventilatsiooni või kehavälisest membraanoksügenisatsiooni (ECMO) (20).

3. Klorokviin on tuntud toimeaine, millele on praegu keskendunud paljud ravimiuuringud COVID-19 ravi eesmärgil. See ravim on näidanud ohutust ja efektiivsust malaaria ravis mitmekümne aasta jooksul (21). EMA toetab klorokviini ja

hüdroksüklorokviini uuringute korraldamist. 23. aprillil avaldas EMA meeldetuletuse klorokviini ja hüdroksüklorokviini kasutamisest tekkivate raskete kõrvaltoimete (nagu südame rütmihäired) ohu kohta (22).

4. BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) vaktsiin on tuberkuloosivaktsiin, millel on erinevaid kasulikke toimeid mitteseotud nakkuste vastu. BCG vaktsiini täpset toimet pole veel hästi kirjeldatud ja kliinilist relevantsust COVID-19 puhul tuleb edasi uurida (23).
5. SARS-CoV-2 põhjustatud haigusest tervenunud inimeste plasmas olevate antikehade ülekandmise toimet COVID-19-sse haigestunud patsientidele uuritakse mitmes kliinilises uuringus (24).

Ravimiuuringute korraldamine nõuab ülimalt korrektust, et nii toimet kui ka ohutust tõendavad andmed oleksid usaldusväärsed. Seetõttu võtab nende uuringute ettevalmistamine sageli väga palju aega ja patsientide kaitse tagamiseks läbivad sellised uuringud väga range eetikakontrolli.

## VAKTSIINIDEST

COVID-19-t põhjustava koroonaviiruse SARS-CoV-2 geneetiline järjestus avaldati 11. jaanuaril 2020 ning see käivitas üle maailma intensiivse tegevuse, et töötada haiguse vastu välja vaktsiin.

Loomulikult on oluline jälgida tähelepanelikult vaktsiini ohutust ja tõhusust kliinilises praktikas. Praegu on veel vastuseta küsimused, kes vajavad vaktsiini ja milliste rahvastikurühmade vaksineerimine on kriitiliselt oluline. Samuti ei ole teada, kas ja kui kiiresti (sageli) viirus muteerub. Kas see juhtub nii nagu gripi korral, mille puhul on vaja vaktsiini perioodiliselt uuendada?

2020. aasta 8. aprilli seisuga hõlmas ülemaailmne COVID-19 vaktsiinimaastik 115 vaktsiinikandidaati, millest 78 on kinnitatud aktiivseks ja 37 staatus on kinnitamata (s.t arengu staatus ei saa avalikult kättesaadavate teabeallikate põhjal kindlaks teha). 78 kinnitatud aktiivsest vaktsiiniprojektist on 73 praegu uurimisetapis või prekliinilises etapis (25).

## PÕHIMÖTTELISED UUENDUSED PROTSSESIDES JA VÄLJAKUTSED

Teadlased, ettevõtted ja seadusandjad on hakanud aru saama ohutuse ja kiiruse tasakaalust: kuigi ohutuse, tõhususe ja kvaliteedi

tagamine on endiselt kriitilise tähtsusega, on kiirus praegu ülitähtis.

USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) on loonud erakorralise programmi, et kiirendada uudse koroonaviiruse ravi väljatöötamist. Personali ümberpaigutamise tulemusel loodab FDA, et suudab reageerida COVID-19-ga seotud probleemidele ja vaadata uuringuprotokollid üle 24 tunni jooksul pärast nende vastuvõtmist ajal, mil poliitiline surve uute ravimeetodite ja vaktsiinide väljatöötamiseks kasvab (26).

Euroopa Ravimiamet on teatanud, et on koos Euroopa Liidu liikmesriikide ja ravimistööstusega käivitanud kiire seiresüsteemi, mis aitab ennetada ja leevendada COVID-19 patsientide raviks kasutatavate ülioluliste ravimite tarneprobleeme (27).

Ühendkuningriigi tervishoiuteenistuse (NHS) HRA (*Health Research Authority*) on loonud COVID-19-t käsitlevate uuringute tarvis nende kiire läbivaatamise võimaluse, kui selleks on rahvatervisega seotud põhjuseid (28).

## VÄLJAKUTSED

Ravimiuuringute tulemustes peituvad paljulubavad võimalused, kuid alles kliinilisse praktikasse jõudes võib tõendus osutada ebapiisavaks ning avalduda võivad ohtlikud kõrvaltoimed. Igasugune lähemisviiside poliitiline ületähtsustamine on väga ohtlik – see võib tekitada valeootusi ja kulutada tarbetult ravimeid, mis on vajalikud nende haiguste raviks, milleks nad olid esmalt heaks kiidetud, ning see võib lõppeda tarneprobleemidega. Teadussektori seab see aga olukorda, kus võidakse anda liigseid lubadusi. Asjakohasena meenub professor Thorp Holdeni ütlus: „See ei ole ainult lennuki remontimine lennu ajal, vaid lennuki remontimine lennu ajal, mil lennuk ise on veel projekteerimisel.“

## KOKKUVÕTTEKS: MIDA JÄRGMISENA OODATA COVID-19-LT?

Ravimite avastamine ja kliinilised uuringud COVID-19 ennetamiseks ja raviks on kiirenenud. On võimalik, et toimiv vaktsiin on juba avastatud ja seda katsetatakse praegu. Edukate vaktsiinikandidaatide täieliku ohutuse ja tõhususe kindlakstegemine võtab siiski aega.

Kui kaua tuleb rakendada sotsiaalse distantseerumise meetmeid, ei ole teada. Mitmed autorid on juurelnud COVID-19-sse

haigestumise nn teise laine võimaluse üle pärast sotsiaalse distantseerumise meetmete leevendamist.

Juhtivates meditsiiniajakirjades on alustatud arutelu sotsiaalse distantseerumise lühi- ja pikaajalistest mõjudest ning tõstatatud küsimus ka kulutõhususe aspektist (29). COVID-19 pandeemia põhjustatud sotsiaalne kriis võib keskmises ja pikas perspektiivis suurendada lisaks ebavõrdsust, tõrjutust, diskrimineerimist ja ülemaailmset töötust. On väga tõenäoline, et praegune pandeemia ei jää viimaseks ega halvimaks üleilmseks tervisekriisiks käesoleval sajandil.

Meie ülesandeks jääb mõista, mida see haigus kannatavate inimeste elule tähendab ja kasutada neid teadmisi mitte ainult selleks, et muuta meie maailmavaadet, vaid ka selleks, et muuta maailma ennast. Selleks on vaja rohkem usaldusväärseid andmeid ja tõendatust.

#### TÄNUAVALDUS

Suur tänu professor Uuskülale kui ammendamatu inspiratsiooni- allikale juhendamise ja heade nõuannete eest.

#### VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

#### SUMMARY

### COVID-19: Known, unknown and the evidence needed

Anna Tisler<sup>1</sup>

The year 2020 has started with a rapid, global epidemic of the virus SARS-CoV-2, causing the disease named COVID-19. The virus appears to have transmitted to humans in a zoonotic event from bats. There are many questions to be investigated regarding all aspects of SARS-CoV-2 virology and epidemiology. These questions range from how the virus emerged to how it spreads and how the disease manifests itself. But most urgently, as the global outbreak continues to grow, whether we can develop an effective vaccine and therapeutic strategies to treat not only this epidemic but any future coronavirus spillover events.

The aim of the article was to give an overview of and to describe what is known about the new coronavirus (SARS-CoV-2), how we measure the severity of the disease and what the key elements of the response are.

#### KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kahn J, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S223-7.
2. Casadevall A. The pathogenic potential of a microbe. *MSphere* 2017;2:e00015-7.
3. Wit E, Doremalen N, Falzarano D, Munster V. SARS and MERS recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-34.
4. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-22.
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>.
6. Aragon TJ, Reingold A. Epidemiologic concepts for the prevention and control of infectious diseases. UC Berkeley: School of Public Health; 2011.
7. Vynnycky E, White R. An introduction to infectious disease modelling. Oxford: Oxford University Press; 2011.
8. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020;26. Doi: 10.3201/eid2607.200282
9. Callaway E, Cyranoski D, Mallapaty S, Stoye E, Tollefson J. The coronavirus pandemic in five powerful charts. *Nature* 2020;579:482-3.
10. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa451.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
12. Hoehls S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1278-80.
13. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82.
14. WHO "Solidarity" clinical trial for COVID-19, WHO 2020 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
15. Stower H. Lopinavir-ritonavir in severe COVID-19. *Nat Med* 2020;26:465.
16. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir, a broad spectrum inhibitor for viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93:449-63.
17. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
18. Yeming W, Dingyu Z, Guanhua D, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
19. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
20. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation_en.pdf).
21. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *The Lancet* 2020. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30313-3.
22. [www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf).
23. Arts R, Moorlag S, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe* 2018;23:89-100.
24. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:9490-6.
25. Le T, Andreadakis Z, Kumar, A et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:305-6.
26. <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap>.
27. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-whats-new>.
28. <https://www.hra.nhs.uk/covid-19-research/covid-19-guidance-sponsors-sites-and-researchers/>.
29. Brooks S, Webster R, Smith L, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet* 2020;395:912-20.

<sup>1</sup> Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Anna Tisler [anna.tisler@ut.ee](mailto:anna.tisler@ut.ee)

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic