

## Παρακολουθώντας την πορεία της επιδημίας COVID-19: από το $R_0$ στο $R_t$

Από την αρχή της επιδημίας COVID-19, υπήρξε εκτεταμένη αναφορά στην έννοια του  $R_0$ . Το ενδιαφέρον πλέον στρέφεται σε μία άλλη επιδημιολογική παράμετρο, το  $R_t$ . Η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Βάνα Σύψα, ανασκόπησε την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση των μαθηματικών μοντέλων στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων και τη λήψη αποφάσεων.

Όταν αναγνωρίστηκε η επιδημία από το νέο κορωνοϊό στην Κίνα, μία από τις προτεραιότητες ήταν να εκτιμηθεί μία σημαντική επιδημιολογική παράμετρος: ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής ( $R_0$ ). **Το  $R_0$  εκφράζει πόσα άτομα μπορεί να μολύνει ένα κρούσμα στην αρχή της επιδημίας, όταν δηλαδή στον πληθυσμό δεν υπάρχει ανοσία και δεν έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται παρεμβάσεις για τον περιορισμό της μετάδοσης.** Αν, για παράδειγμα, το  $R_0$  είναι ίσο με 3, κάθε κρούσμα μπορεί να μολύνει άλλα 3 άτομα κατά μέσο όρο, και αυτά με τη σειρά τους άλλα 3 το καθένα κ.ο.κ. Κατά συνέπεια, ο αριθμός των κρουσμάτων αυξάνει σταδιακά και ακολουθεί εκτεταμένη διασπορά. Αν το  $R_0$  είναι μικρότερο από 1, τότε δεν υπάρχει κίνδυνος επιδημίας. Αυτό συμβαίνει γιατί, στην περίπτωση αυτή, ένα κρούσμα μπορεί να μολύνει άλλο ένα άτομο και επομένως η μετάδοση σταδιακά φθίνει. Στην εποχική γρίπη, το  $R_0$  είναι περίπου 1.3 και στην πρόσφατη πανδημία γρίπης A/H1N1 εκτιμάται ότι κυμάνθηκε μεταξύ 1.4-1.6. Στον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, το  $R_0$  εκτιμάται μεταξύ 2-3 [Kucharski AJ et al, *Lancet Infect Dis* 2020, Giordano G et al, *Nat Med* 2020]. Αυτή η εκτίμηση, σε συνδυασμό με την απουσία ανοσίας στον πληθυσμό, υπογραμμίζει ότι ο νέος κορωνοϊός έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε εκτεταμένη επιδημία αν δεν ληφθούν μέτρα, όπως διαπιστώθηκε και στην πράξη σε πολλές χώρες.

Όταν εφαρμόζονται παρεμβάσεις για τον περιορισμό της μετάδοσης, όπως για παράδειγμα τα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, το ενδιαφέρον μετατοπίζεται από το  $R_0$  στον **ενεργό αριθμό αναπαραγωγής  $R_t$ . Αυτός ο δείκτης εκφράζει τον αριθμό των ατόμων που μπορεί να μολύνει ένα κρούσμα παρουσία αυτών των παρεμβάσεων.** Η τιμή του μπορεί να μεταβάλλεται διαχρονικά μιας και η σταδιακή εισαγωγή μέτρων και η αλλαγή συμπεριφοράς του πληθυσμού (π.χ. υγιεινή χεριών, περιορισμός επαφών) καθιστούν τη μετάδοση ολοένα και πιο δύσκολη. Στόχος είναι να μειωθεί σε επίπεδο μικρότερο του 1 μιας και αυτό υποδηλώνει ότι επιτεύχθηκε έλεγχος της επιδημίας. Στην Κίνα για παράδειγμα, τόσο στο επίκεντρο της επιδημίας (περιοχή Hubei) όσο και σε άλλες περιοχές, το lockdown είχε σαν αποτέλεσμα το  $R_t$  να πλησιάσει πολύ κοντά στο 0 [Pan A et al, *JAMA* 2020, Leung K et al, *Lancet* 2020,395:1382-1393]. Από αναλύσεις του Imperial College για 14 χώρες στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, μέχρι τις 4 Μαΐου είχε επιτευχθεί η μείωση του  $R_t$  κάτω από το 1 σε όλες τις χώρες με εξαίρεση το Βέλγιο και τη Σουηδία [Imperial College London. COVID-19 model. <https://mrc-ide.github.io/covid19estimates/#/>]. Έχουν ενδιαφέρον οι χώρες που εφάρμοσαν ηπιότερα μέτρα. Στο Hong-Kong, για παράδειγμα, όπου δεν εφαρμόστηκε lockdown, το  $R_t$  μειώθηκε παροδικά κάτω από το 1 με το κλείσιμο των σχολείων αλλά στη συνέχεια, και μέχρι το τέλος Μαρτίου, ισορροπούσε γύρω από αυτή την τιμή [Cowling BJ et al, *Lancet Public Health* 2020]. Αντίστοιχα είναι τα αποτελέσματα και στη Σουηδία όπου, μετά την απαγόρευση των συναθροίσεων, το  $R_t$  μειώθηκε μεν αλλά

παραμένει σταθερά λίγο πάνω από το 1 [Imperial College London. COVID-19 model. <https://mrc-ide.github.io/covid19estimates/#/>].

Η παρακολούθηση της πορείας του  $R_t$  είναι επομένως σημαντική. Η εκτίμησή του μπορεί να ανανεώνεται ανά τακτά διαστήματα με βάση τα στοιχεία που συλλέγονται από την επιδημιολογική επιτήρηση (διαγνωσμένα κρούσματα ανά ημέρα) με την εφαρμογή κατάλληλης μεθοδολογίας. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να αποτιμηθεί η πορεία της επιδημίας και η αποτελεσματικότητα των μέτρων σε πραγματικό, κατά το δυνατόν, χρόνο μιας και υπάρχει αναπόφευκτα καθυστέρηση από τη στιγμή που ένα άτομο μολύνεται μέχρι να διαγνωστεί. Κατά συνέπεια, μία ενδεχόμενη αύξηση των μολύνσεων σήμερα, μπορεί να αποτυπωθεί στα διαγνωσμένα κρούσματα των επόμενων ημερών.

**Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, ακόμα και αν έχει επιτευχθεί περιορισμός της επιδημίας και μείωση του  $R_t$  σε χαμηλά επίπεδα, η άρση των μέτρων μπορεί να οδηγήσει σε αύξησή του. Επομένως, στη φάση της σταδιακής άρσης των μέτρων, η παρακολούθηση του  $R_t$  είναι πολύ σημαντική μιας και θα επιτρέψει να γίνονται διορθωτικές κινήσεις αν διαπιστωθεί ότι πλησιάζει ή ξεπερνά το 1 [ Leung K et al, *Lancet* 2020,395:1382-1393].** Η πρόκληση είναι να βρεθεί ο συνδυασμός των μέτρων που θα επιτρέψει να διατηρείται το  $R_t$  κάτω από αυτή την τιμή, επιτυγχάνοντας παράλληλα τη σταδιακή επανεκκίνηση της οικονομικής δραστηριότητας και, γενικότερα, την επαναφορά της κοινωνίας σε φυσιολογικούς κατά το δυνατόν ρυθμούς. Για αυτό το λόγο κρίνεται σημαντική η σχολαστική τήρηση των συστάσεων για την υγιεινή των χεριών, την τήρηση αποστάσεων, τον περιορισμό του αριθμού ατόμων σε κλειστούς χώρους κλπ. Η παρακολούθηση του  $R_t$  σε τοπικό επίπεδο, όπως για παράδειγμα προτείνεται για τις πολιτείες των ΗΠΑ [Inglesby TV. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. *JAMA* 2020], θα επέτρεπε να εντοπιστούν συγκεκριμένες περιοχές με αυξημένη διασπορά και να εφαρμοστούν στοχευμένα μέτρα.

Μία ιδιαιτερότητα σε μία νέα επιδημία είναι ότι απαιτείται η λήψη μέτρων χωρίς να γνωρίζουμε εκ των προτέρων ποια θα είναι η αποτελεσματικότητά τους. Για παράδειγμα, χρειάζεται να προχωρήσουμε σε lockdown ή αρκούν και ηπιότερα μέτρα; Στην πράξη, δεν είναι εφικτό να σχεδιαστεί μία μελέτη όπου θα εφαρμόζονται διαφορετικές παρεμβάσεις σε επιμέρους πληθυσμούς ώστε να αξιολογηθεί ποιες ήταν πιο αποτελεσματικές. Επίσης, μία ήπια στρατηγική που έχει αποδειχτεί αποτελεσματική σε μία χώρα δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αν υιοθετηθεί και αλλού θα έχει την ίδια επίδραση. **Τα μαθηματικά μοντέλα επιτρέπουν να γίνει μία αξιολόγηση σε θεωρητικό επίπεδο, ενσωματώνοντας παραδοχές για διάφορα σενάρια παρεμβάσεων (π.χ. lockdown, κλείσιμο σχολείων μόνο, έλεγχος και απομόνωση κρουσμάτων κλπ.) και εκτιμώντας την πιθανή πορεία της επιδημίας για κάθε ένα από αυτά.** Τα άρθρα που έχουν δημοσιευθεί πάνω σε αυτό το ερώτημα για το Ηνωμένο Βασίλειο, την Αυστραλία και τον Καναδά συμφωνούν σε ένα βασικό σημείο: η εφαρμογή ήπιων μέτρων θα είχε σαν αποτέλεσμα ο αριθμός των εισαγωγών σε ΜΕΘ να είναι μη διαχειρίσιμος από το σύστημα υγείας [Ferguson NM et al, Imperial College London (16-03-2020), doi:<https://doi.org/10.25561/77482>. In., Davies NG et al, *medRxiv* 2020:2020.2004.2001.20049908, McBryde ES et al, *medRxiv* 2020:2020.2003.2030.20048009, Shoukat A et al, *CMAJ* 2020]. Τα μαθηματικά μοντέλα αναμένεται να βοηθήσουν και στη λήψη αποφάσεων κατά την περίοδο της σταδιακής άρσης των μέτρων.