

Οι μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις περιορίζουν σημαντικά την περίοδο του διαδοχικού διαστήματος και τις μεταδόσεις του COVID-19

Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο περιοδικό Science μελετήθηκε η επίδραση των μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην επίδραση του διαδοχικού διαστήματος (*serial interval*). Η μελέτη ανασκοπείται από τους **Δημήτρη Παρασκευή** (Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας - Προληπτικής Ιατρικής) και **Θάνο Δημόπουλο** (Καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ).

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο μειωμένος κίνδυνος μόλυνσης, ως αποτέλεσμα μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων (π.χ. απομόνωση, κοινωνική αποστασιοποίηση) καθώς και αλλαγές στα πρότυπα κοινωνικής ανάμιξης ως συνέπεια μέτρων τύπου καραντίνας, μπορούν να επηρεάσουν τη μετάδοση του COVID-19. Το **διαδοχικό διάστημα** (*serial interval*) ορίζεται ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης συμπτωμάτων ενός αρχικού κρούσματος και της έναρξης συμπτωμάτων σε κρούσμα που έχει μολυνθεί από το αρχικό κρούσμα. Το διαδοχικό διάστημα αποτελεί βασική παράμετρο για την εκτίμηση πολλών άλλων βασικών επιδημιολογικών παραμέτρων (π.χ. βασικός αριθμός αναπαραγωγής, χρόνος γενεάς και δείκτης προσβολής), οι οποίες με τη σειρά τους χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη του ρυθμού της επιδημίας καθώς και των αναγκών για υγειονομική περίθαλψη. Σε πρώιμες μελέτες πριν από τη διαθεσιμότητα δεδομένων για το COVID-19, η κατανομή του διαδοχικού διαστήματος του COVID-19 θεωρήθηκε παρόμοια με των SARS-CoV και MERS-CoV, με μέσο τιμή > 8 ημέρες.

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων με 1,407 ζεύγη μεταδόσεων COVID-19, στην οποία ήταν διαθέσιμες οι ημερομηνίες έναρξης των συμπτωμάτων και οι κοινωνικές επαφές για 677 ζεύγη μεταδόσεων. Τα δεδομένα προσαρμόστηκαν από τις ελεύθερα διαθέσιμες αναφορές 9,120 επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19 που δημοσιεύθηκαν από διαφορετικές επαρχίες της Κίνας εκτός της επαρχίας Hubei. Δεδομένα από την επαρχία Hubei εξαιρέθηκαν επειδή υπήρχαν λιγότερο αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τις αλυσίδες μετάδοσης κατά την περίοδο της εκτεταμένης διασποράς του COVID-19 στην κοινότητα. Η μελέτη επικεντρώθηκε σε 677 ζεύγη μετάδοσης που τα αρχικά κρούσματα είχαν αναπτύξει συμπτώματα μεταξύ 9 Ιανουαρίου και 13 Φεβρουαρίου 2020. Αυτή η περίοδος των 36 ημερών καλύπτει διαφορετικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της μετάδοσης του COVID-19 στην ηπειρωτική Κίνα.

Δεδομένου ότι πολλά από τα αρχικά κρούσματα (339) εμφάνισαν συμπτώματα μεταξύ 23-29 Ιανουαρίου 2020, αυτή η περίοδος ορίστηκε ως η εβδομάδα κορύφωσης της επιδημίας, η προηγούμενη περίοδος 14 ημερών (9-22 Ιανουαρίου 2020), ορίστηκε ως περίοδος πριν την κορύφωση, και το διάστημα των επόμενων 15 ημερών (30 Ιανουαρίου - 13 Φεβρουαρίου 2020) χαρακτηρίστηκε ως περίοδος μετά την κορύφωση. Το διαδοχικό διάστημα υπολογίστηκε ως ο αριθμός ημερών μεταξύ των ημερομηνιών έναρξης των συμπτωμάτων του αρχικού και δευτερεύοντος κρούσματος για κάθε ζεύγος μετάδοσης.

Η κατανομή του διαδοχικού διαστήματος εκτιμήθηκε στα διαφορετικά χρονικά διαστήματα προσαρμόζοντας μια κανονική κατανομή. Η ανάλυση και των 677 ζευγών μετάδοσης έδειξε ο μέση εκτίμηση για το διαδοχικό διάστημα ήταν 5,1 (95% διάστημα

αξιοπιστίας: 4,7 - 5,5) ημέρες και τυπική απόκλιση 5,3 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 5,0 - 5,6) ημέρες.

Η εκτίμηση σε μη αλληλεπικαλυπτόμενες χρονικές περιόδους έδειξε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στις κατανομές του διαδοχικού διαστήματος. Πριν από την κορύφωση, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση εκτιμήθηκε σε 7,8 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 7,0 - 8,6) ημέρες και 5,2 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 4,7 - 5,9) ημέρες. Κατά τη διάρκεια της κορύφωσης η τιμή και η τυπική απόκλιση μειώθηκαν σε 5,1 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 4,6 - 5,7) ημέρες και 5,0 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 4,6 - 5,4) ημέρες, αντίστοιχα. Μετά την κορύφωση, αυτές οι εκτιμήσεις μειώθηκαν περαιτέρω σε 2,6 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 1,9 - 3,2) ημέρες και 4,6 (4,2 - 5,1) ημέρες, αντίστοιχα.

Στη συνέχεια, εκτιμήθηκε το διαδοχικό διάστημα μεταβάλλοντας το χρονικό διάστημα σε κυλιόμενα παράθυρα μήκους 10, 14 ή 18 ημερών. Η ανάλυση έδειξε ότι το διαδοχικό διάστημα μειώθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Χρησιμοποιώντας προσέγγιση Markov Chain Monte Carlo (MCMC), εκτιμήθηκε ότι κατά την πρώτη περίοδο 14 ημερών (9 - 22 Ιανουαρίου 2020) το διαδοχικό διάστημα ήταν μεγαλύτερο (μέση τιμή: 7,8 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 7,0 - 8,6) ημέρες και τυπική απόκλιση: 5,2 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 4,7 - 5,9) ημέρες), ενώ τις τελευταίες 14 ημέρες (30 Ιανουαρίου - Φεβρουάριος 13, 2020) το διαδοχικό διάστημα ήταν πολύ μικρότερο (μέση τιμή: 2,2 (95% διάστημα αξιοπιστίας: 1,5 - 2,9) ημέρες και τυπική απόκλιση: 4,6 (95% διάστημα αξιοπιστίας 4,1 - 5,1) ημέρες). **Η μέση τιμή του διαδοχικού διαστήματος μειώθηκε περισσότερο από τρεις φορές κατά την περίοδο των 36 ημερών.**

Συγκεκριμένα, το διαδοχικό διάστημα βρέθηκε ότι σχετίζεται θετικά με τη διάρκεια καθυστέρησης της απομόνωσης. Η έγκαιρη απομόνωση (μικρότερη από τη μέση τιμή) σχετίζεται με βραχύτερο διαδοχικό διάστημα (μέση τιμή: 3,3 (2,7 - 3,8) ημέρες, ενώ καθυστερημένη απομόνωση (μεγαλύτερη από τη μέση τιμή) σχετίζεται με μακρύτερο διαδοχικό διάστημα (μέση τιμή 6,8 (6,2 - 7,3) ημέρες).

Στην πράξη, το χρονικά μεταβαλλόμενο διαδοχικό διάστημα μπορεί να επηρεάσει την εκτίμηση των επιδημιολογικών παραμέτρων συμπεριλαμβανομένης της μεταδοτικότητας. Η μεταδοτικότητα μιας μολυσματικής νόσου χαρακτηρίζεται από τον στιγμιαίο αριθμό αναπαραγωγής (R_t), ο οποίος ορίζεται ως ο αναμενόμενος αριθμός δευτερογενών μεταδόσεων που προκαλούνται από ένα άτομο κατά την ημέρα t . Το παθογόνο εξαπλώνεται όταν $R_t > 1$ και είναι υπό έλεγχο όταν $R_t < 1$.

Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι το διαδοχικό διάστημα για το COVID-19 στην ηπειρωτική Κίνα μειώθηκε περισσότερο από 3 φορές στις 36 ημέρες μεταξύ 9 Ιανουαρίου - 13 Φεβρουαρίου 2020. Αυτή η μείωση οφείλεται στην εφαρμογή μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων, και ιδιαίτερα στη μείωση της περιόδου καθυστέρησης απομόνωσης. **Η απομόνωση ενός κρούσματος μία ημέρα νωρίτερα αναμένεται να μειώσει το μέσο διαδοχικό διάστημα κατά 0,7 ημέρες.** Με αυτόν τρόπο το διαδοχικό διάστημα μειώθηκε περισσότερο από 3 ημέρες εάν τα κρούσματα απομονώνονται έγκαιρα. **Αυτό το εύρημα υποστηρίζει ότι η έγκαιρη απομόνωση κρουσμάτων και των επαφών τους (δηλ. εντός μιας ημέρας από την έναρξη των συμπτωμάτων), μπορεί να μειώσει τη μετάδοση COVID-19 κατά 60%.** Δεν εντοπίστηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου ή της ηλικίας των αρχικών κρουσμάτων με το διαδοχικό διάστημα.